

Impact du caryotype et des mutations sur la survie des leucémies aiguës myéloblastiques des patients âgés traités par 5-azacytidine ou traitement conventionnel

Virginie Eclache

Les nouvelles recommandations de l'European Leukemia Net (ELN) indiquent la recherche systématique de mutations au diagnostic des leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) afin d'affiner leur pronostic [1]. Les auteurs ont repris les patients de l'étude randomisée multicentrique internationale, AZA-AML-001, ayant eu des analyses génétiques et cytogénétiques pour évaluer l'impact du traitement par 5-azacytidine (AZA) *versus* un traitement conventionnel dans différents sous-groupes pronostiques [2, 3].

Les patients âgés de 65 ans ou plus avec plus de 30 % de blastes, moins de 15 G/L de GB et un score ECOG ≤ 2 étaient éligibles. Les patients étaient présélectionnés pour un traitement intensif « 3 + 7 » (cytarabine 100-200 mg/m² par jour 7 j, et anthracycline 3 j), un traitement par faible dose d'aracytine (10 jours par mois) ou le meilleur soin de support. Après la présélection, les patients étaient randomisés 1:1 pour recevoir de l'AZA 7 jours tous les 28 jours (75 mg/m² par jour en SC) *versus* des soins de supports adaptés.

Le caryotype était réalisé localement et revu de façon centralisée par le Pr Hagemeijer. Les sous-groupes ELN ont été ainsi définis : caryotype favorable (CBF) aucun patient inclus dans l'étude, groupe défavorable défini par les anomalies 3q, la t(6;9) les anomalies 11q MLL sauf la t(9;11), anomalies -5/5q-, -7 ou anomalies 17p et caryotypes complexes avec au moins trois anomalies ($n = 154$, soit 31,8 %), risque intermédiaire I (caryotype normal ; $n = 220$, soit 45 %), intermédiaire II (anomalies autres ;

$n = 111$, soit 23 %), des catégories supplémentaires d'intérêt ont été définies (trisomie 8 ; $n = 28$; caryotype monosomal ; $n = 101$, soit 20,8 % ; -7/7q- ; $n = 73$, soit 15 % ou 7q- ; $n = 21$, soit 4 %).

L'essai AZA-AML-001 a inclus 488 patients (241 bras AZA ; 247 bras conventionnel) et 485 analyses cytogénétiques ont été revues. Quarante-quatre patients ont reçu un traitement intensif, 158 des doses faibles d'aracytine, 45 des soins de suite et 240 ont reçu de l'AZA. Un antécédent de syndrome myélodysplasique était plus fréquent dans le groupe AZA (23 % *versus* 14 %).

La cohorte « biomarqueurs » était composée de 156 patients ayant des analyses génétiques à l'entrée dans l'étude (83 du groupe AZA ; 73 du groupe conventionnel). Un panel de 39 gènes a été étudié en NGS avec une profondeur de 200 pb, seuil de détection des mutations 3 % de fréquence allélique (VAF). Les duplications en tandem de FLT3 ont été recherchées par amplifications des exons 14 et 15 en PCR puis analyse de taille de fragments.

La médiane de survie était comparable dans le groupe AZA *versus* traitement conventionnel pour les patients à risque cytogénétique intermédiaire I (14,1 mois *versus* 10,1 mois avec un HR = 0,83 et $p = 0,44$), la survie globale est estimée à 60 % dans le groupe AZA et 45 % dans le groupe conventionnel. Pour le groupe de risque cytogénétique intermédiaire II, la survie globale est comparable (8,9 mois *versus* 9,6 mois ; HR : 1,19 ; $p = 0,78$). Cependant, une meilleure survie globale est observée dans le groupe de cytogénétique défavorable en faveur de l'AZA (5,3 mois *versus*

2,9 mois ; HR : 0,71 ; $p = 0,04$) avec une survie estimée de 29 % à un an *versus* 14,7 %.

Dans le groupe avec caryotype complexe, ceux traités par AZA ont une survie globale de 4,8 mois contre 2,8 mois pour ceux traités de façon conventionnelle (HR : 0,64 ; $p = 0,037$) avec 22 % de survie à un an contre 7,9 %. Dans les sous-groupes de caryotype monosomal, la médiane de survie est de moins de 3 mois pour les patients traités en conventionnel et de 5 mois avec l'AZA. Des anomalies moléculaires ont été trouvées dans 33 des 39 gènes étudiés et chez 153 des 156 patients testés, les mutations les plus fréquentes étaient dans les gènes DNMT3A (27 %), TET2 (25 %), TP53 (21 %), RUNX1 (18 %), NPM1 (16 %), IDH1 (15 %), IDH2 (8 %), NRAS (12 %), FLT3 (ITD 10 %-TKD 5 %), ASXL1 (11 %), STAG2 (10 %). La moitié des patients avec mutations de FLT3 ont une mutation NPM1, seulement trois patients ont des mutations de CEBPa et toutes sont monoalléliques. La médiane de survie ne diffère pas pour les patients avec un, deux ou trois mutations et plus dans les deux groupes de traitement. Les patients traités de façon conventionnelle avec mutations de TP53 ont une survie diminuée par rapport à ceux non mutés (2,4 mois *versus* 12,5 mois) de même que ceux mutés pour NRAS (4,3 mois *versus* 10,3 mois). La survie globale n'est pas différente dans le groupe traité par AZA entre les patients mutés ou non pour TP53 (7,2 mois *versus* 12 mois) ni pour NRAS (11,8 mois *versus* 8,9 mois). En revanche, la survie globale est moins bonne pour les patients FLT3 mutés recevant l'AZA (5,4 mois *versus*

12 mois pour les non-mutés). Malgré des médianes de survie similaires dans les deux groupes, les mutations de *TET2* influencent significativement la survie globale des patients traités par AZA. Cependant, les patients mutés *TET2* ne bénéficient pas de traitement par l'AZA par rapport au traitement conventionnel (9,6 mois *versus* 11 mois).

Il n'y a pas de différence de médiane de survie entre les deux types de traitement pour les mutations qui influencent la méthylation (*DNMT3A*, *IDH1/2*, *TET1* ou *TET2*).

La survie globale est influencée par la fréquence allélique de *TP53* pour les

deux types de traitement. La fréquence allélique de *TET2* n'influence négativement que le bras AZA.

Finalement, les résultats de cette étude montrent un avantage de l'AZA vis-à-vis du traitement standard pour les patients les plus graves (caryotypes défavorables, mutations de *TP53* ou *NRAS*). Au contraire, les patients avec mutations de *FLT3* ou de *TET2* ne bénéficient pas d'un traitement par l'AZA dans cette étude et devraient plutôt recevoir un traitement conventionnel.

Les autres mutations n'ont pas d'effet statistiquement significatif dans cette étude et nécessitent des

études complémentaires dans de plus grandes cohortes de patients.]

Références

- [1] Döhner H, Estey E, Grimwade D, *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017 ; 129 : 424-47.
- [2] Dombret H, Seymour JF, Butryum A, *et al.* International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30 % blasts. *Blood* 2015 ; 126 : 291-9.
- [3] Döhner H, Dolnik A, Tang L, *et al.* Cytogenetics and gene mutations influence survival in older patients with acute myeloid leukemia treated with azacytidine or conventional care. *Leukemia* 2018 ; 32 : 2546-57

Enfin du nouveau en première ligne des leucémies aiguës myéloïdes du sujet âgé !

Tony Huynh

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est une pathologie dont la prise en charge est parfois limitée par l'âge, l'état général, les comorbidités du patient ou bien par certaines caractéristiques de la maladie empêchant le recours aux traitements intensifs. Dans ces situations, l'utilisation des agents hypométhylants (azacitidine et décitabine) ainsi que la cytarabine à faible dose donnent des résultats peu satisfaisants. Le vénétoclax est un BH3-mimétique par voie orale permettant l'inhibition de la protéine anti-apoptotique BCL-2. Initialement développé dans la leucémie lymphoïde chronique [1], cette molécule a montré des résultats encourageants en monothérapie chez des patients atteints de LAM réfractaire ou en rechute, motivant l'utilisation de cette molécule dès la première ligne thérapeutique [2].

Un essai multicentrique de phase Ib a inclus des patients âgés de 65 ans ou plus avec un nouveau diagnostic de LAM et inéligibles à une chimiothérapie d'induction [3]. Ils devaient être en bon état général, avec une

fonction hépatique et rénale adéquate et une leucocytose inférieure à 25 G/L. Les patients avec un antécédent de chimiothérapie pour hémopathie (hors hydroxyurée), un risque cytogénétique favorable, une atteinte du système nerveux central ou avec une utilisation concomitante d'inhibiteur ou d'inducteur enzymatique CYP3A étaient exclus.

La première phase d'escalade de dose a inclus 45 patients avec l'administration de 400, 800 ou 1 200 mg de vénétoclax par jour. La phase d'expansion a inclus 100 patients supplémentaires avec deux doses de vénétoclax, 400 et 800 mg par jour en association avec l'azacitidine ou la decitabine. L'initiation du traitement s'est faite avec une escalade de dose rapide sur trois à cinq jours en hospitalisation.

Au total, 60 patients ont reçu du vénétoclax à 400 mg par jour (29 avec l'azacitidine, 31 avec la decitabine), 74 patients à 800 mg par jour (37 avec l'azacitidine et 37 avec la decitabine) et 11 patients à 1 200 mg par jour (six avec l'azacitidine et cinq avec la decitabine). Cinquante et un pour cent des patients avaient un risque cytogéné-

tique intermédiaire et 49 % un risque défavorable. Vingt-cinq pour cent des patients présentaient une LAM secondaire et 25 % une mutation *TP53*.

Au niveau de la tolérance, l'incidence de neutropénie fébrile était de 43 % avec notamment 13 % de pneumopathies, 10 % de sepsis/bactériémies et un faible taux d'infections fongiques (3 %). Au total, 7 % des patients sont décédés de cause infectieuse. Il n'y a pas eu de syndrome de lyse tumorale. L'utilisation de la dose quotidienne à 1 200 mg de vénétoclax était associée à une augmentation non significative des toxicités hématologiques et gastro-intestinales ainsi qu'à une réduction fréquente de dose. L'association de vénétoclax 400 mg par jour avec l'azacitidine semblait être associée à une moindre toxicité comparée aux autres associations.

Le traitement a été arrêté chez 70 % des patients, le plus souvent pour progression de la maladie. Vingt et un patients ont arrêté le traitement pour greffe de moelle.

Au niveau de l'efficacité, la durée médiane de suivi était de 15 mois. Le taux de rémission complète (RC) et de RC avec récupération hématolo-