

Cytogénétique et biologie moléculaire des LAM : implications pronostiques et thérapeutiques

Aline Renneville

Laboratoire d'Hématologie

CHRU de LILLE

8 Octobre 2010

Classification cytogénétique des LAM

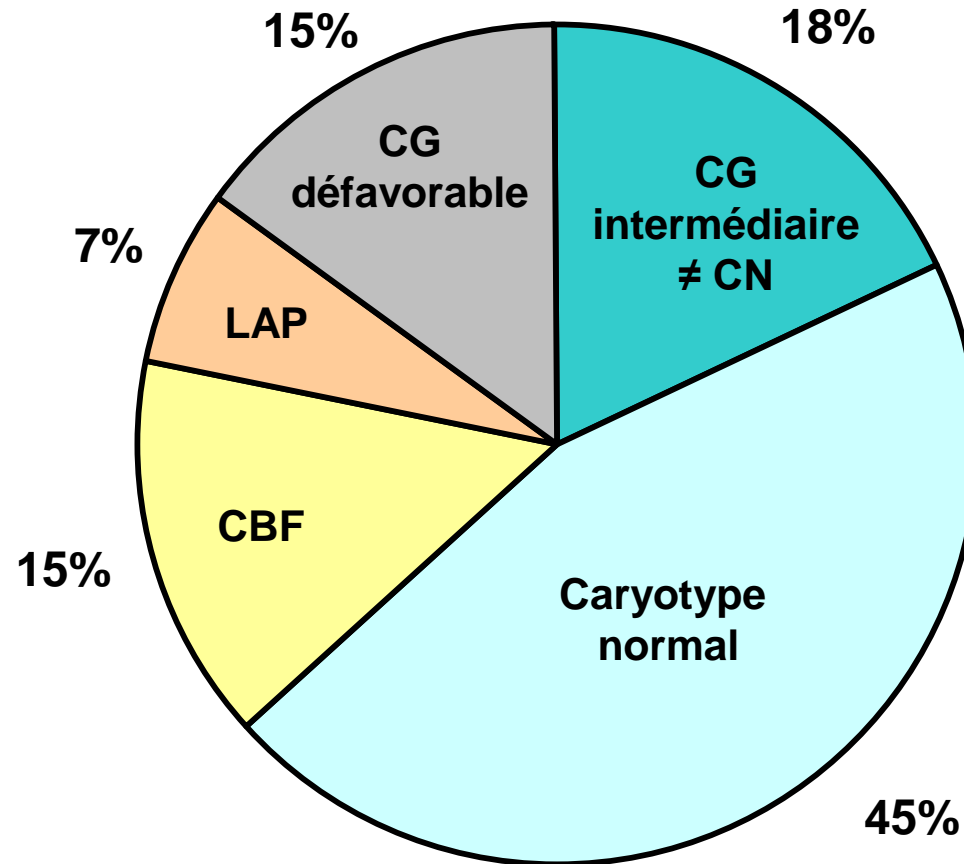
Risque cytogénétique

Survie à 5 ans

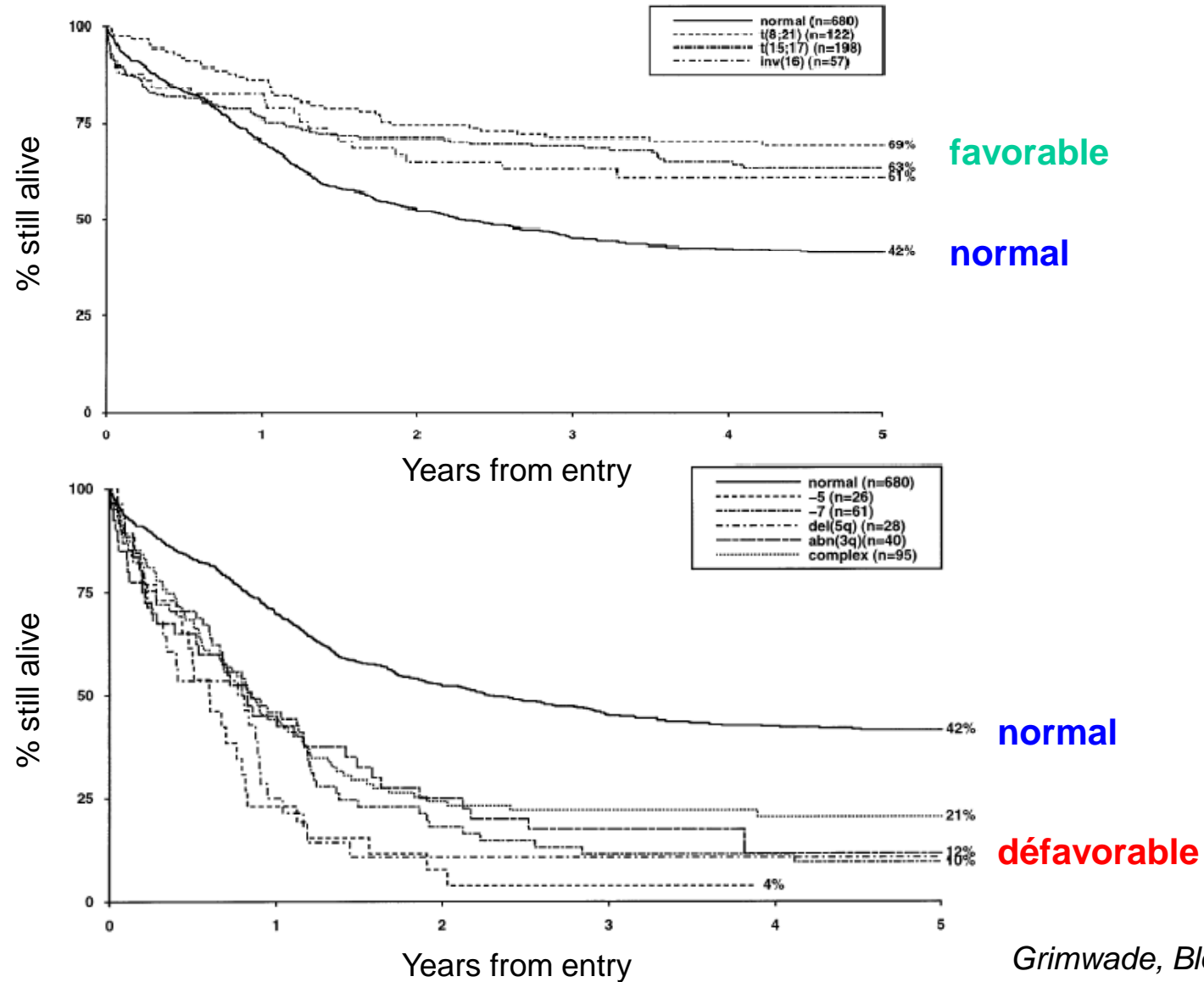
FAVORABLE	t(8;21)(q22;q22)	} CBF LAP	60-80 %
	inv(16)/ t(16;16)(p13q22)		
	t(15;17)(q22;q12-21)		
INTERMEDIAIRE	Caryotype normal +8, +21 Autres anomalies		≈ 40-50 %
DEFAVORABLE	-7/del7q, -5/del5q, add5q Anomalies 3q26, 17p 11q23 sauf t(9;11) t(6;9), t(9;22) Caryotypes complexes (>3)		<20%

Grimwade, Blood 1998

Répartition des principaux groupes cytogénétiques



Catégorie cytogénétique et survie dans les LAM



Grimwade, Blood 1998

Classification OMS 2008

Acute myeloid leukemia and related neoplasms

Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities

AML with t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*

AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*

APL with t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*

AML with t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*

AML with t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*

AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*

AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*

→ *Provisional entity: AML with mutated NPM1*

→ *Provisional entity: AML with mutated CEBPA*

Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes

Therapy-related myeloid neoplasms

Acute myeloid leukemia, not otherwise specified

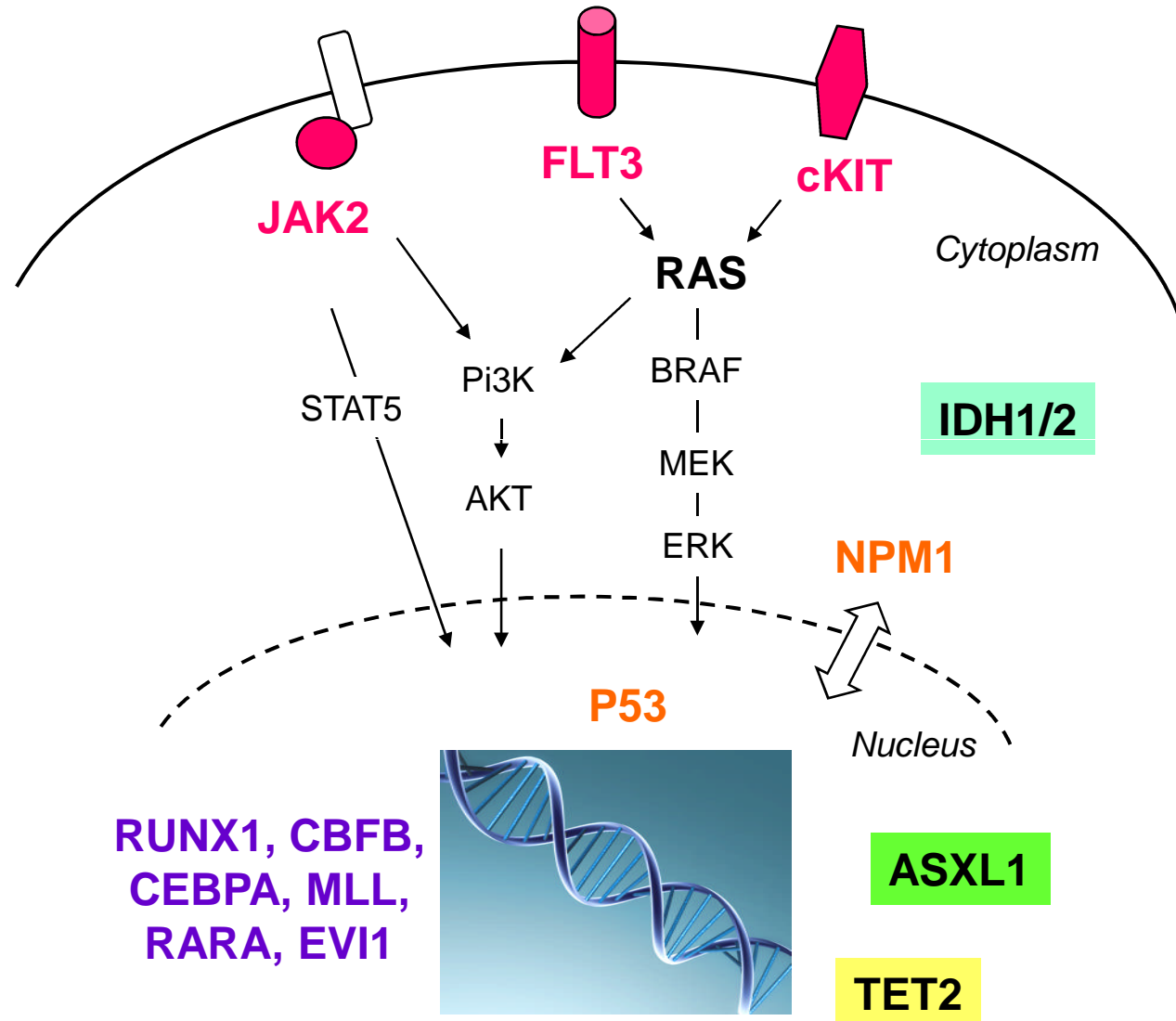
Leucémogénèse : évènements moléculaires

Tyrosine kinases

Voie de transduction

Apoptose
Suppresseur de tumeur

Facteurs de transcription



Two-hit model

Mutations de classe I

FLT3-ITD
FLT3-TKD
C-KIT
N-RAS
JAK2V617F

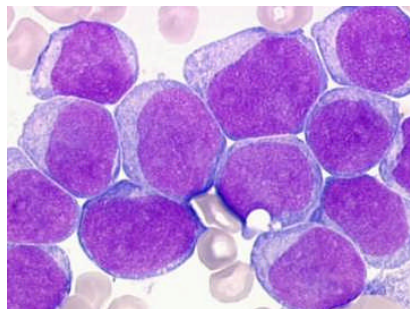
Survie / prolifération cellulaire



Mutations de classe II

AML1-ETO
CBFB-MYH11
PML-RARA
CEBPA
MLL-PTD
RUNX1

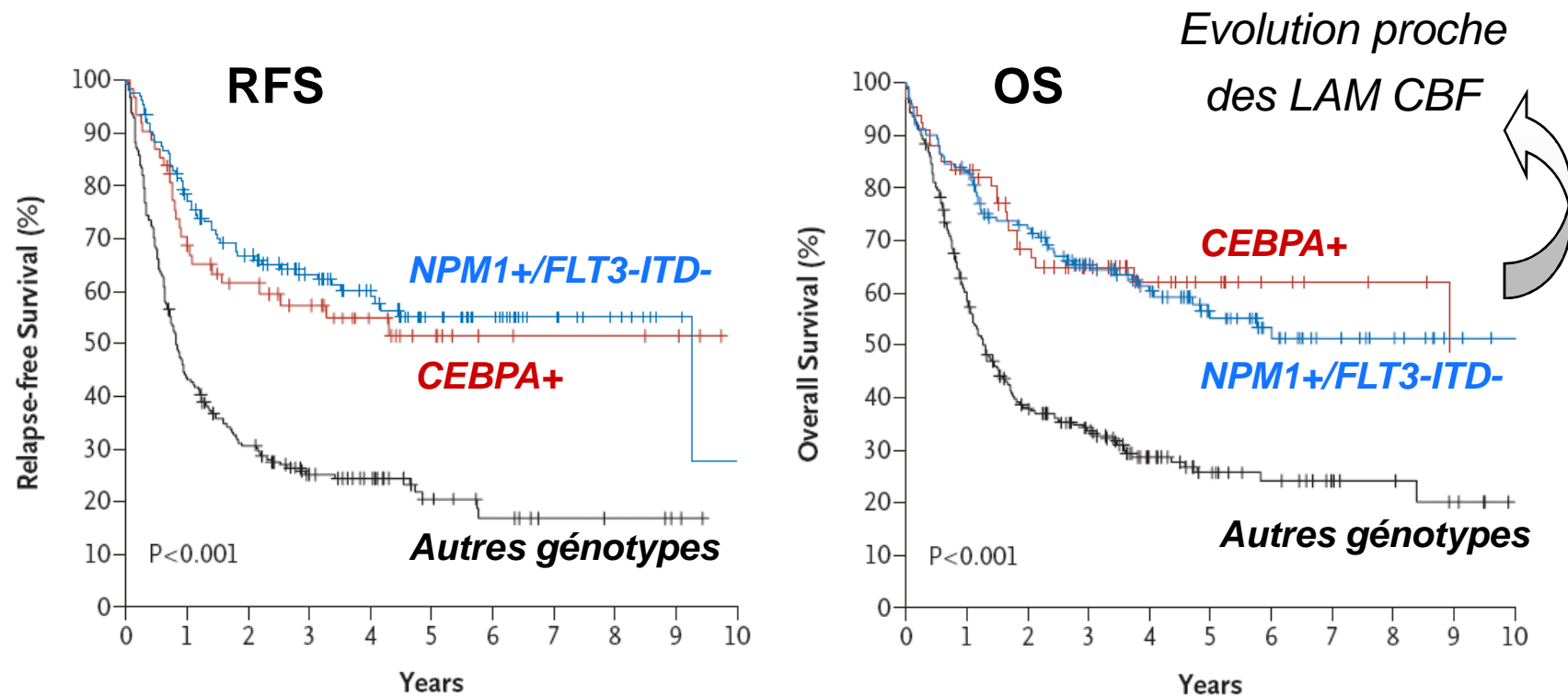
Blocage de la différenciation



Les facteurs pronostiques moléculaires des LAM

Impact pronostique	défavorable	favorable	à préciser
Mutations	<i>FLT3-ITD</i>	<i>NPM1</i>	<i>FLT3-TKD</i>
	<i>MLL-PTD</i>	<i>CEBPA</i>	<i>RAS</i>
	<i>c-KIT</i>		<i>TET2</i>
	<i>WT1 (?)</i>		<i>IDH1</i>
Surexpressions	<i>EVI1</i>		
	<i>ERG ?</i>	-	-
	<i>BAALC ?</i>		
	<i>MN1 ?</i>		

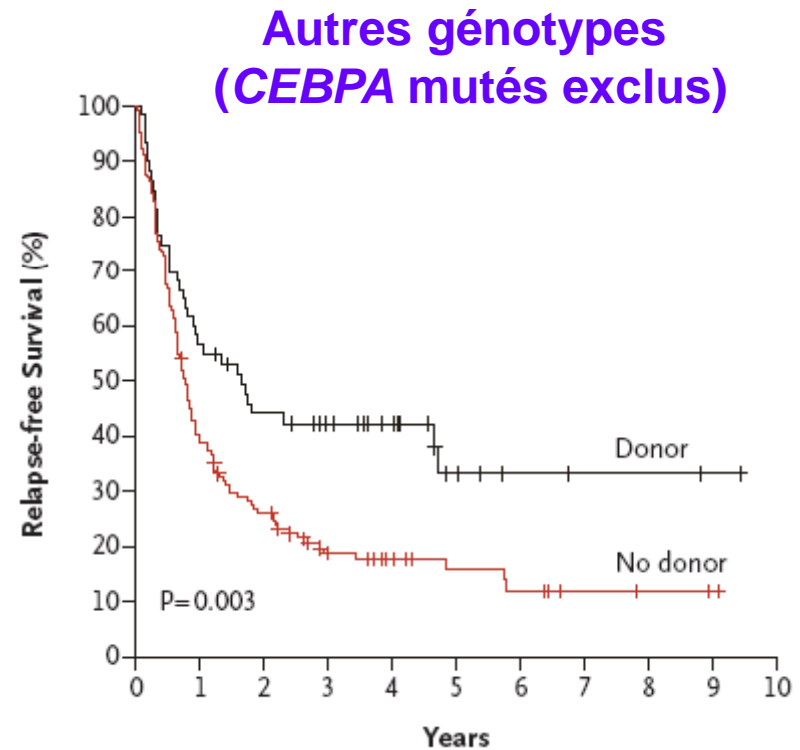
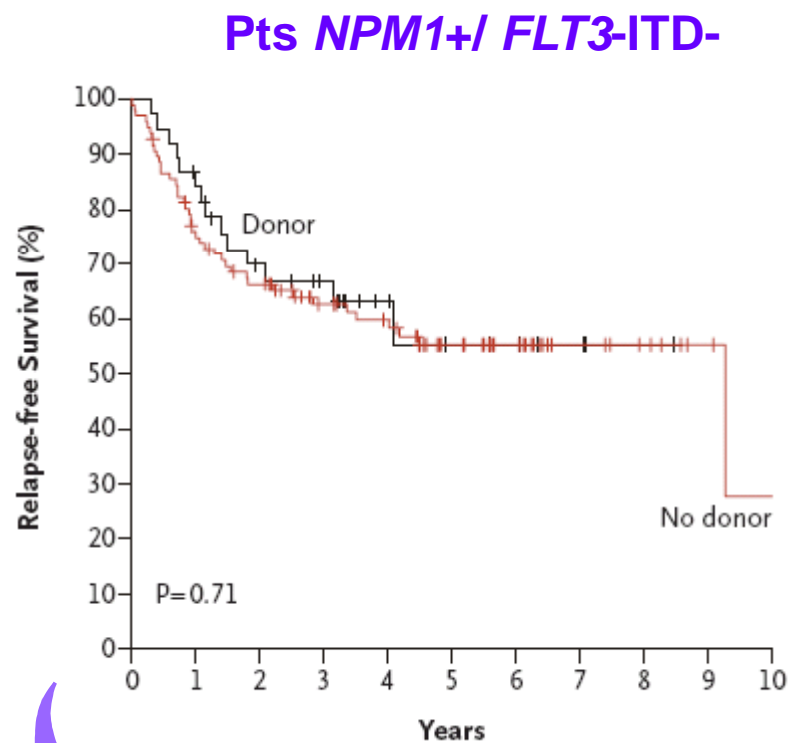
Impact pronostique du génotype dans les LAM-CN



Schlenk, NEJM 2008

Impact prédictif du génotype dans les LAM-CN

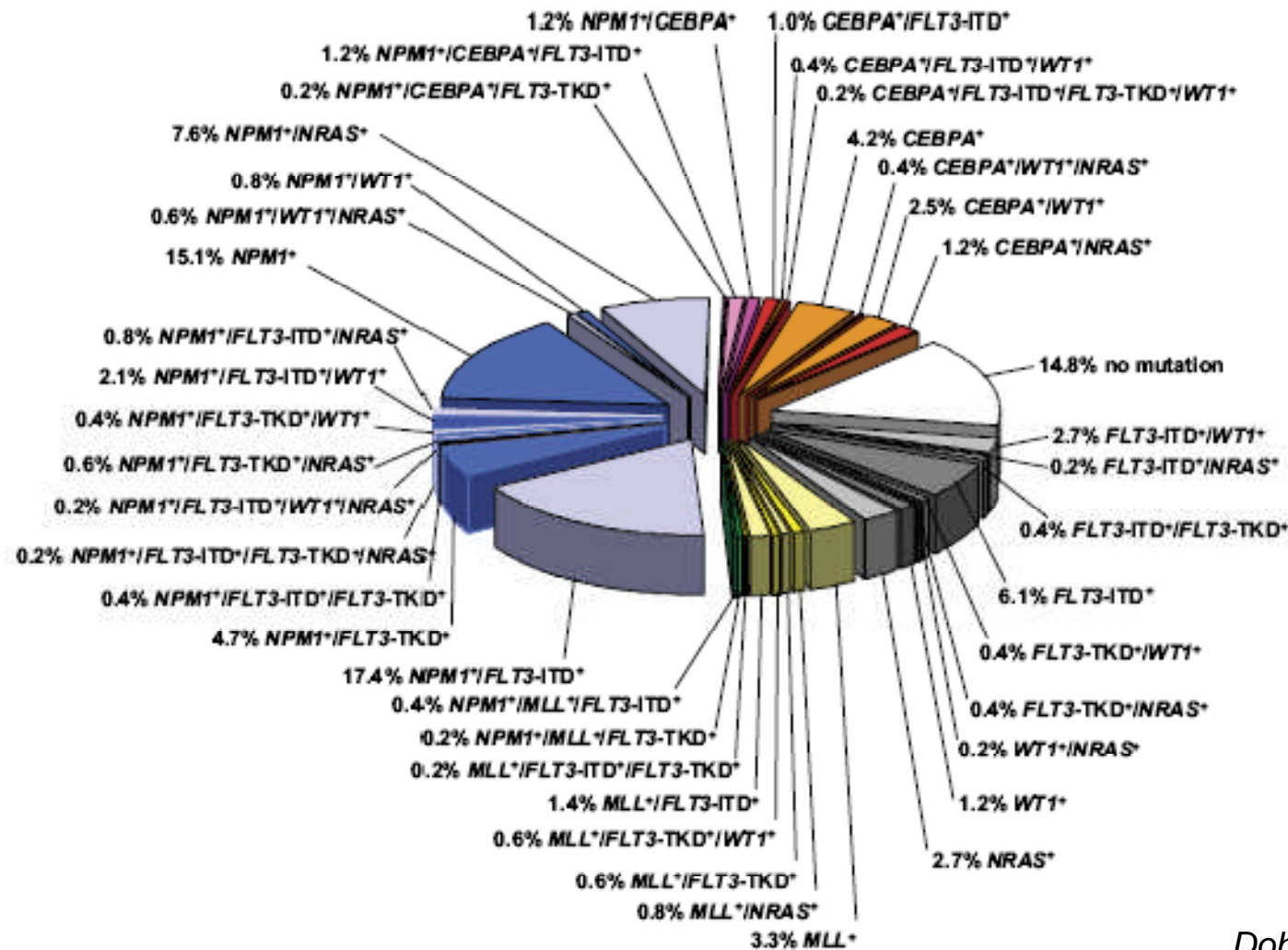
RFS selon la disponibilité d'un donneur familial HLA compatible



↙
Pas de bénéfice de l'allogreffe en RC1

Schlenk, NEJM 2008

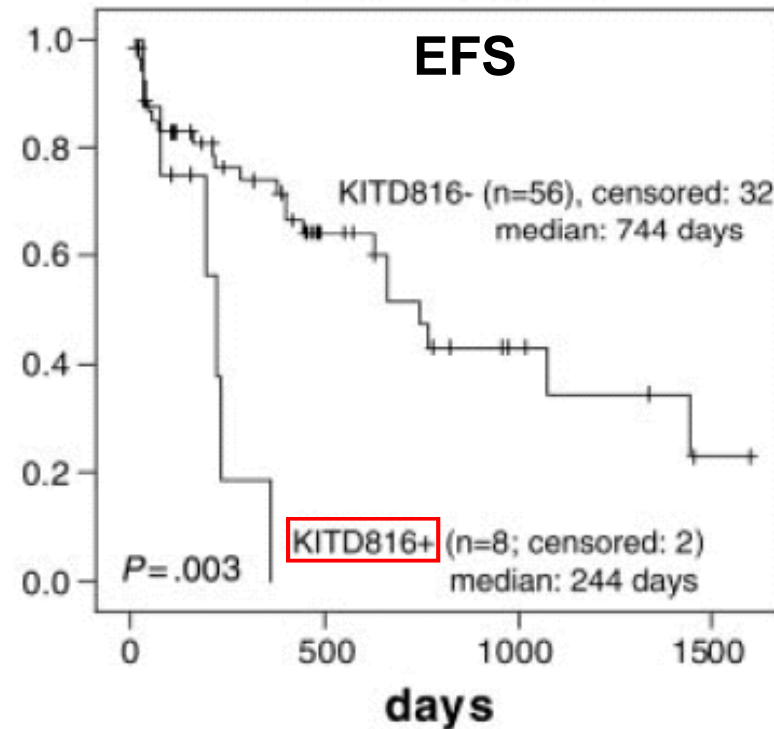
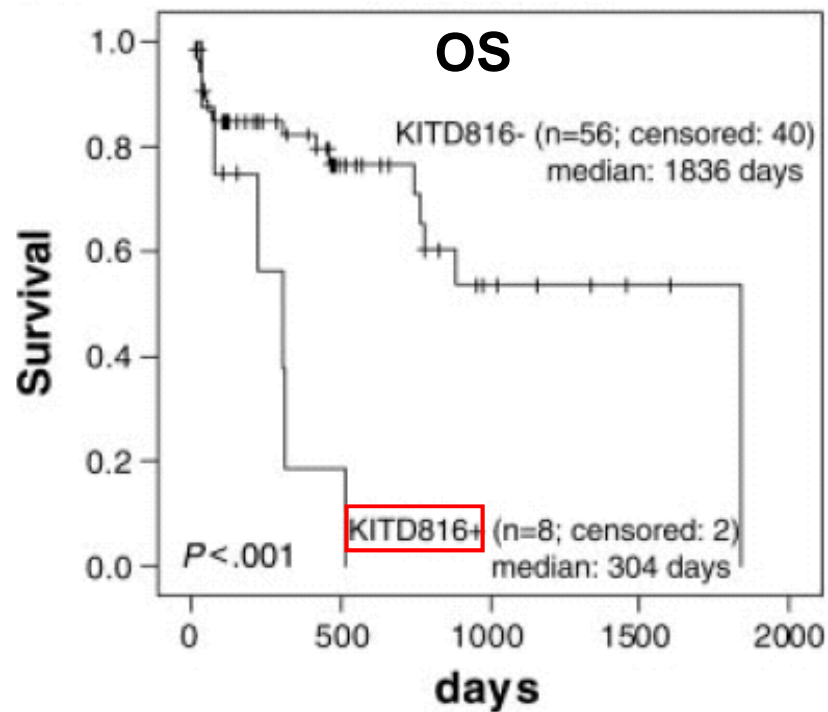
La complexité génétique des LAM-CN



- ± TET2
- ± IDH1
- ± EVI1
- ± ERG
- ± MN1
- ± BAALC...!!

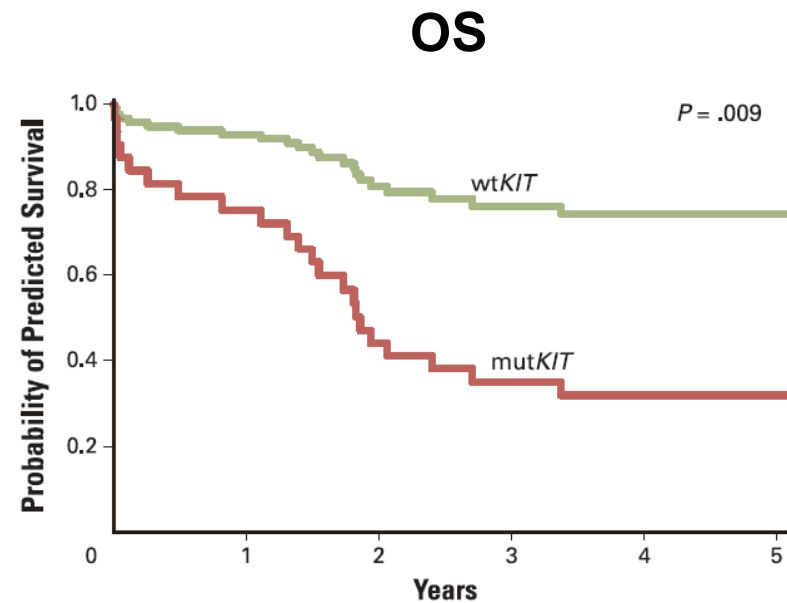
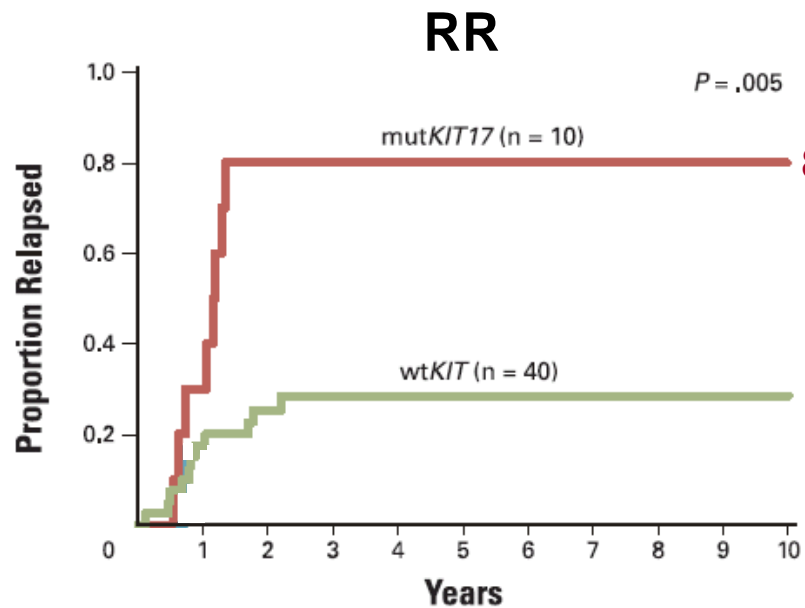
Mutations de *c-KIT*

Impact pronostique des mutations D816 dans les LAM à t(8;21)



Mutations de *c-KIT*

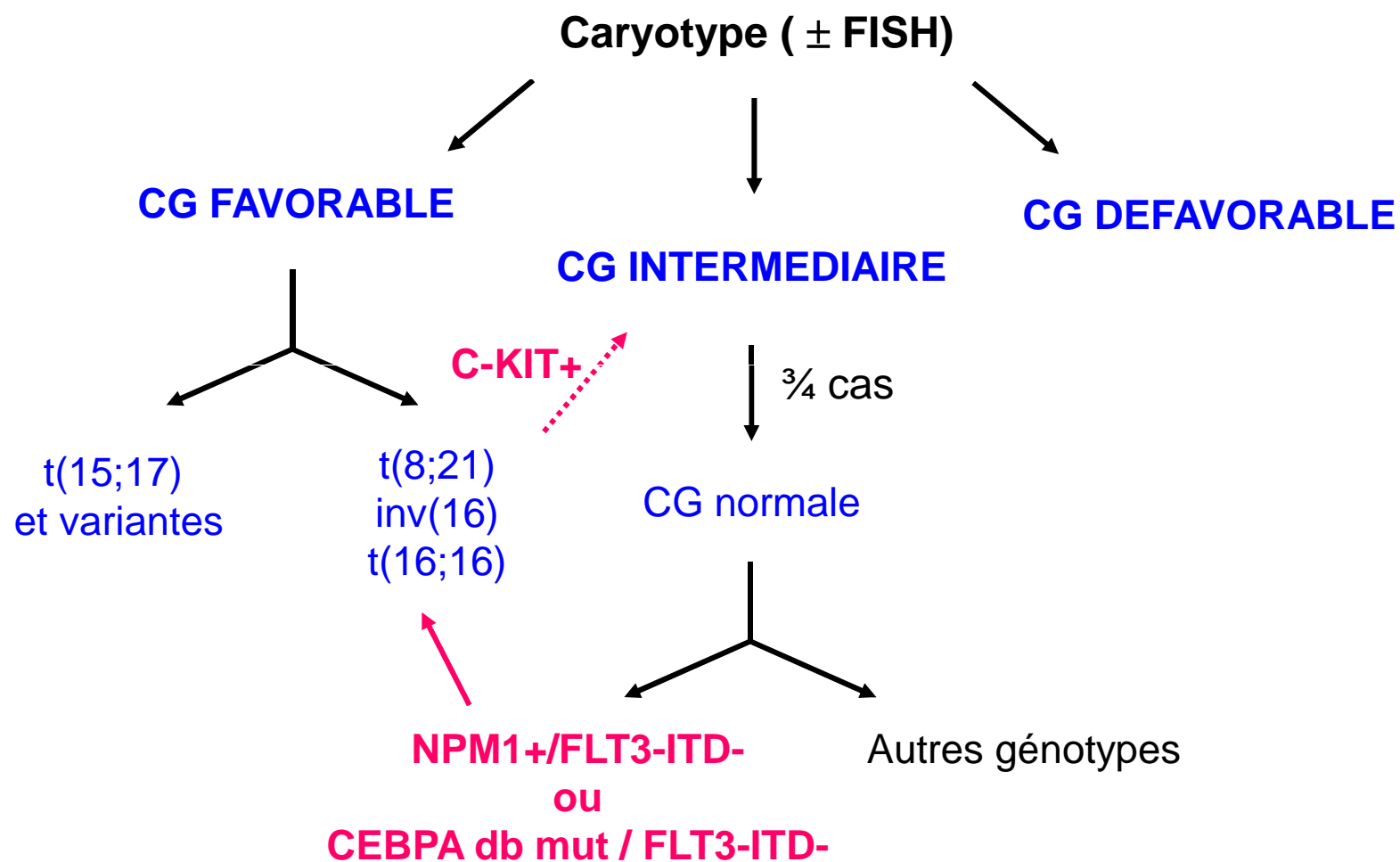
Impact pronostique dans les LAM avec inv(16)



Analyse multivariée → RR : OR = 6.4 ($p < 0.001$)
OS : OR = 3.9 ($p = 0.009$)

Paschka, JCO 2006

Place des marqueurs moléculaires selon la cytogénétique



Conséquences sur la prise en charge thérapeutique

Indication d'allogreffe de CSH en RC1

FAVORABLE	t(15;17)(q22;q12-21) t(8;21)(q22;q22) inv(16)/ t(16;16)(p13q22) NPM1 + / FLT3-ITD - CEBPA + (CN, bi-allélique, FLT3-ITD -)	NON
INTERMEDIAIRE	Autres entités, dont caryotype normal FLT3-ITD + (sauf CG favorable)	OUI
DEFAVORABLE	-7/del7q, -5/del5q, add5q Anomalies 3q26, 17p, t(6;9), t(9;22) 11q23 sauf t(9;11) Caryotypes complexes (> 3 anomalies)	OUI

Conséquences sur la prise en charge thérapeutique

Possibilité de proposer des traitements plus ciblés

Sont actuellement disponibles en France :

- ***En pratique courante :***

ATRA et arsenic pour les LA promyélocytaires (LAM3)

- ***Dans le cadre d'essais thérapeutiques :***

- Dasatinib (ITK) dans les LAM CBF mauvais répondeurs ou en rechute

- Inhibiteur de FLT3 dans les LAM *FLT3*-ITD + en rechute

- Immunothérapie : vaccination anti-WT1 pour les LAM surexprimant WT1 réfractaire ou en rechute

Perspectives

Définition d'un score pronostique pondéré ?

- âge (> 60 ans)
- leucocytose
- anomalies cytogénétiques
- mutations / surexpressions de gènes
- profil de méthylation ?
- maladie résiduelle ?
- autres facteurs ?

Intérêts des techniques haut débit (*next generation sequencing*)

Impact des nouveaux traitements sur le pronostic des patients