

Leucémie aiguë promyélocytaire

Journées Interrégionales du Grand Est

07/10/2022

Un fléau identifié en 1957...

Acta Medica Scandinavica. Vol. CLIX, fasc. III, 1957.

From the Medical Department A, Rikshospitalet, Oslo. Physician in chief: Professor
P. A. Öwren.

Acute Promyelocytic Leukemia.

By

LEIF K. HILLESTAD.

(Submitted for publication August 13, 1957.)

Summary.

Evidence is presented for the existence of a special type of acute myelogenous leukemia. Three cases are described, characterized by 1) a very rapid fatal course of only a few weeks' duration, 2) a white blood cell picture dominated by promyelocytes, 3) a severe bleeding tendency due to fibrinolysis and thrombocytopenia, 4) a normal ESR, probably caused by the reduced fibrinogen concentration in the plasma.

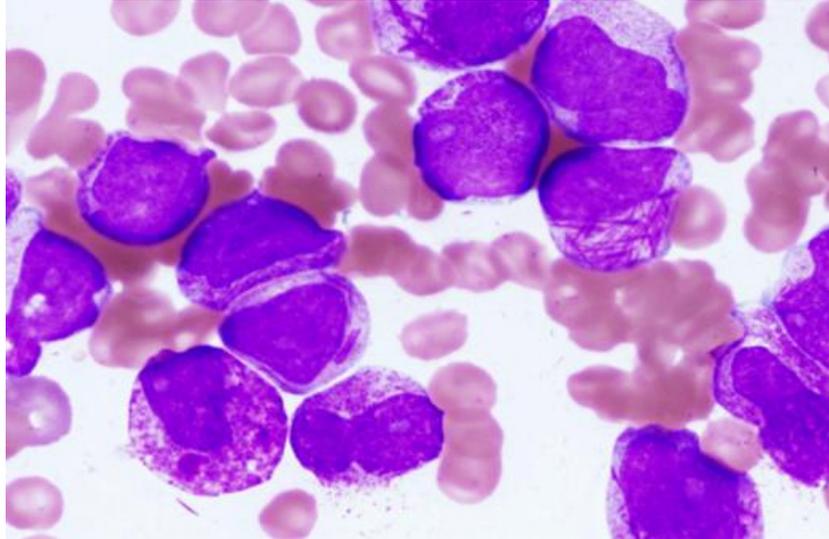
It is suggested that this type is named acute promyelocytic leukemia. It seems to be the most malignant form of acute leukemia.

Il a reçu la leucémie foudroyante...

- Caractéristiques selon Hillestad en 1957 :
 - Une évolution rapidement fatale en quelques semaines
 - La présence de promyélocytes
 - Des saignements sévères associés à une fibrinolyse et une thrombopénie
- Description de 20 patients par Bernard en 1959 :
 - Hémorragies cutanées et muqueuses
 - Décès par hémorragie cérébrale
 - Moelle envahie de promyélocytes et pancytopénie
 - Promyélocytes granulés, au noyau réniforme voire bilobé, corps d'Auer en fagots

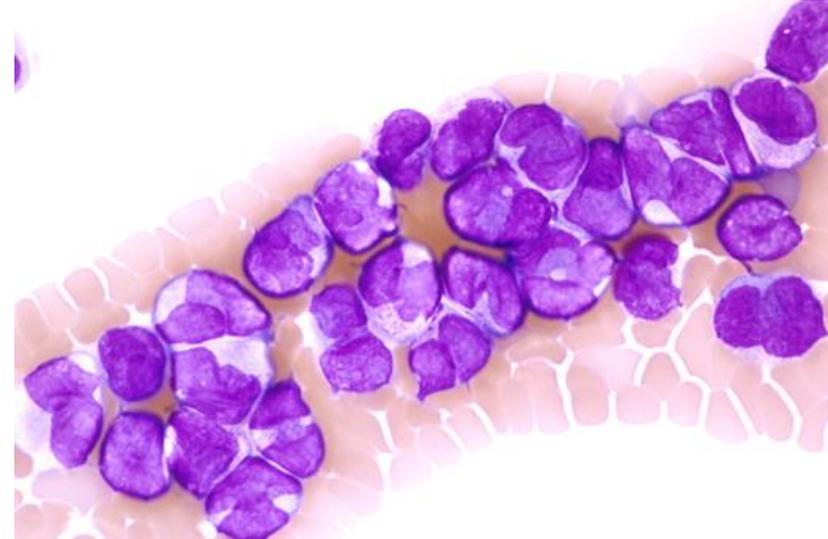
LAP : cytologie

- M3 classique



- 80% des cas
- Corps d'Auer en fagots
- Cytoplasme hypergranulaire
- Le plus souvent pancytopénique
- *Bernard 1959*

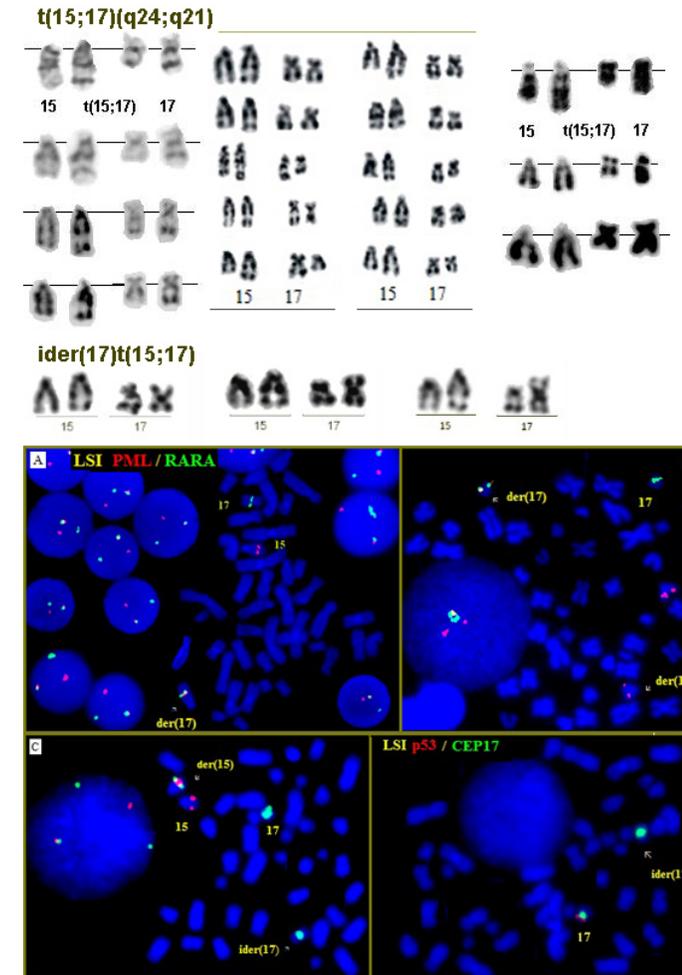
- M3 variant



- 20% des cas
- Corps d'Auer en fagots
- Cytoplasme hypogranulaire
- Noyau bilobé bien visible
- Le plus souvent hyperleucocytaire
- *Bennett 1980*

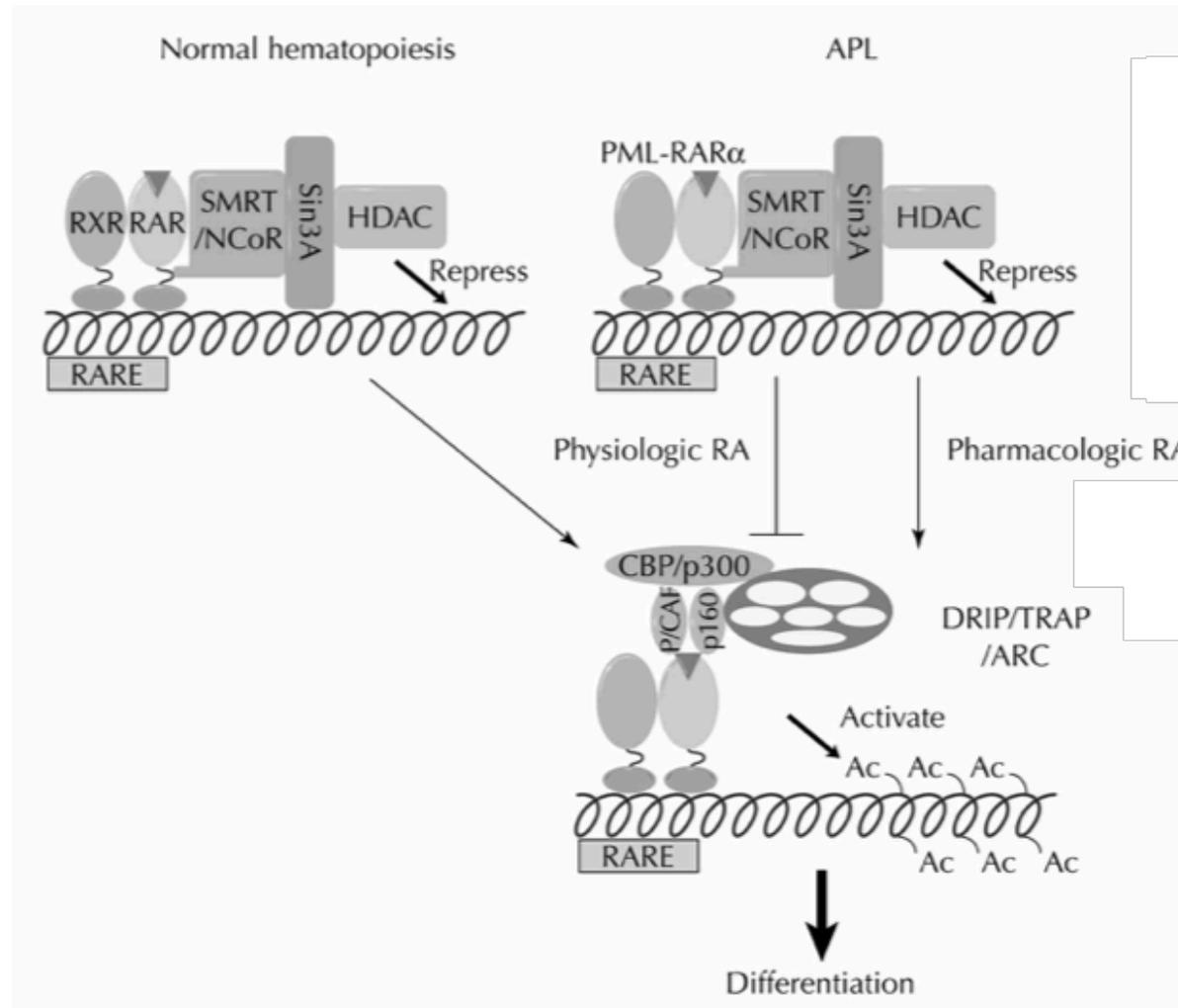
Physiopathologie

- Associée classiquement à une anomalie caryotypique récurrente : une translocation réciproque équilibrée impliquant le chromosome 15 et le 17
- Le plus souvent $t(15;17)(q22;q21)$
 - Rowley JD, 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukaemia., *Lancet*, 1977
- Responsable au niveau moléculaire d'un transcrit de fusion PML-RAR α
 - Grignani F, The acute promyelocytic leukemia-specific PML-RAR α fusion protein inhibits differentiation and promotes survival of myeloid precursor cells., *Cell*, 1993
- (35 à 40% de mutation FLT3-ITD)



Physiopathologie

- En l'absence de ligand, le complexe RXR-RAR recrute des co-répresseurs pour bloquer la transcription.
- En présence de ligand (acide rétinoïque), RXR-RAR recrute la machinerie transcriptionnelle.
- Permettant le phénotype PNN.



- Même en présence de ligand physiologique, PML-RAR continue de recruter le complexe répresseur.
- La forme tout-trans de l'AR permet de recruter la machinerie transcriptionnelle.

Des progrès progressifs...

M.A. Sanz and E. Barragán / *Clinical Hematology International* 3(4) 142–152

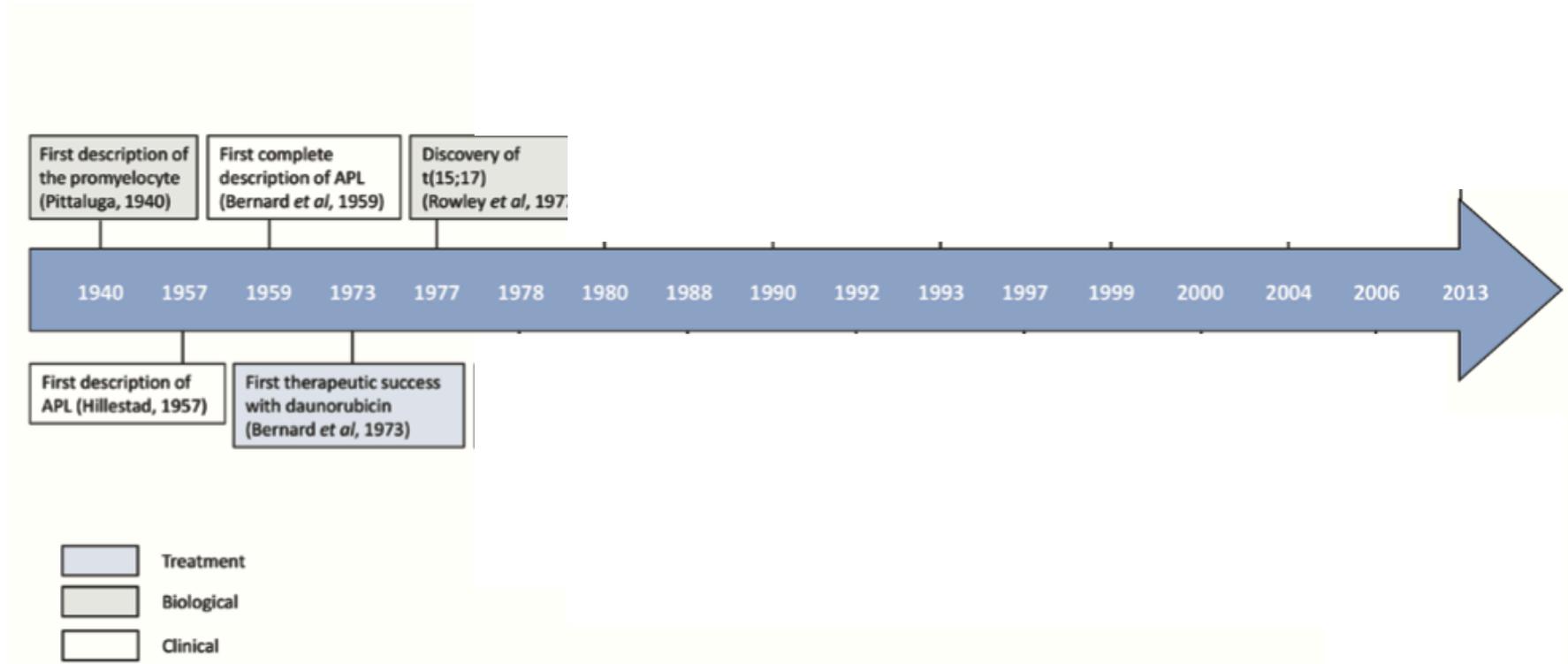


Figure 1 | Main milestones in the history of acute promyelocytic leukemia.

Chimiothérapie : les anthracyclines

BLOOD

The Journal of Hematology

VOL. XLI, NO. 4

APRIL 1973

Acute Promyelocytic Leukemia: Results of Treatment by Daunorubicin

By Jean Bernard, Marise Weil, Michel Boiron, Claude Jacquillat, Georges Flandrin, and Marie-François Gemon

Daunorubicin induces complete remissions in about 50% of patients with acute promyelocytic leukemia. The median duration of these remission is 26 mo. Failures are mainly due to hemorrhages as a result of disseminated intravascular coagulation

during the first 5 days (25%) or due to sepsis during the second and third week (25%). Long-term survivals are more frequent than in the other acute granulocytic leukemias.

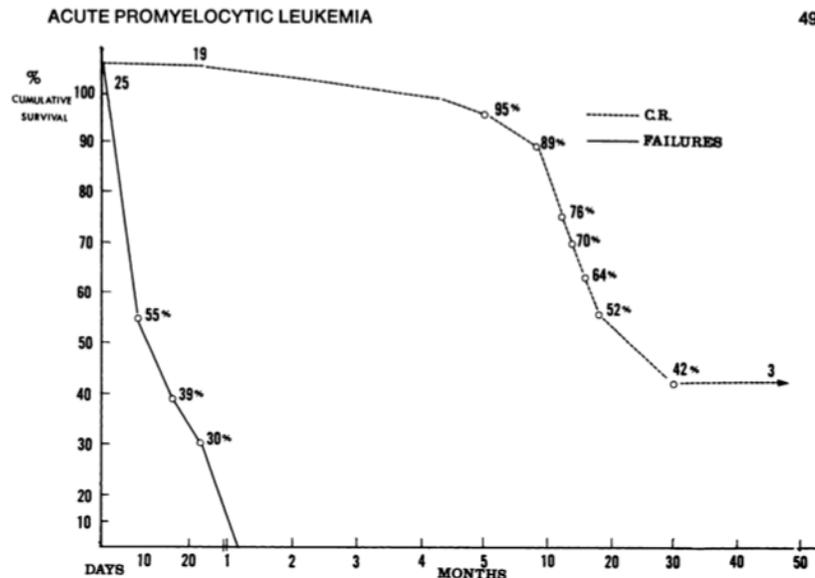


Fig. 6. Survival times of patients with complete remissions and of therapeutic failures in promyelocytic leukemia.

Idarubicin (4-demethoxydaunorubicin) as single agent for remission induction of previously untreated acute promyelocytic leukemia: A pilot study of the Italian cooperative group GIMEMA

Avvisati G, Mandelli F, Petti MC, Vegna ML, Spadea A, Liso V, Specchia G, Bernasconi C, Alessandrino EP, Piatti C, Carella AM. Idarubicin (4-demethoxydaunorubicin) as single agent for remission induction of previously untreated acute promyelocytic leukemia: A pilot study of the Italian cooperative group GIMEMA. *Eur J Haematol* 1990; 44: 257-260.

Abstract: Because of the reported high sensitivity of acute promyelocytic leukemia to daunorubicin, we treated 27 consecutive, newly diagnosed, acute promyelocytic leukemia (APL) patients with the new anthracycline idarubicin (IDA) as induction therapy. IDA dosage ranged from 0.25 to 0.30 mg/kg/day and the drug was administered as single agent during a single induction course of 6 days. A total of 22/27 patients (81%) achieved complete remission, 4 (15%) died during induction and 1 patient was resistant to IDA. Extrahematological toxicity was acceptable. A total of 13/22 patients having achieved CR are still alive and in first CR after a median follow-up of 12 months. As for the treatment of the coagulopathy present in APL: 17/27 (63%) received tranexamic acid (6 g/daily) in continuous infusion for total of 7 d. None of the patients treated with tranexamic acid experienced thromboembolic complications. In conclusion, this multicentric pilot study confirms the antileukemic potency of IDA and the high sensitivity of APL to anthracycline derivatives.

G. Avvisati¹, F. Mandelli¹, M. C. Petti¹, M. L. Vegna¹, A. Spadea¹, V. Liso², G. Specchia³, C. Bernasconi³, E. P. Alessandrino³, C. Piatti⁴ and A. M. Carella⁴

¹ Hematology, Department of Human Biopathology, University "La Sapienza", Roma, ² Service of Hematology, University of Bari, ³ Division of Hematology, S. Matteo Hospital, Pavia, ⁴ Division of Hematology, S. Martino Hospital, Genova, Italy

Key words: acute promyelocytic leukemia - coagulopathy - idarubicin - tranexamic acid
Correspondence: G. Avvisati, Hematology, Department of Human Biopathology, University of Rome "La Sapienza", Via Benevento 6, I-00161 Roma, Italy

Accepted for publication 21 December 1989

Des progrès progressifs...

M.A. Sanz and E. Barragán / *Clinical Hematology International* 3(4) 142–152

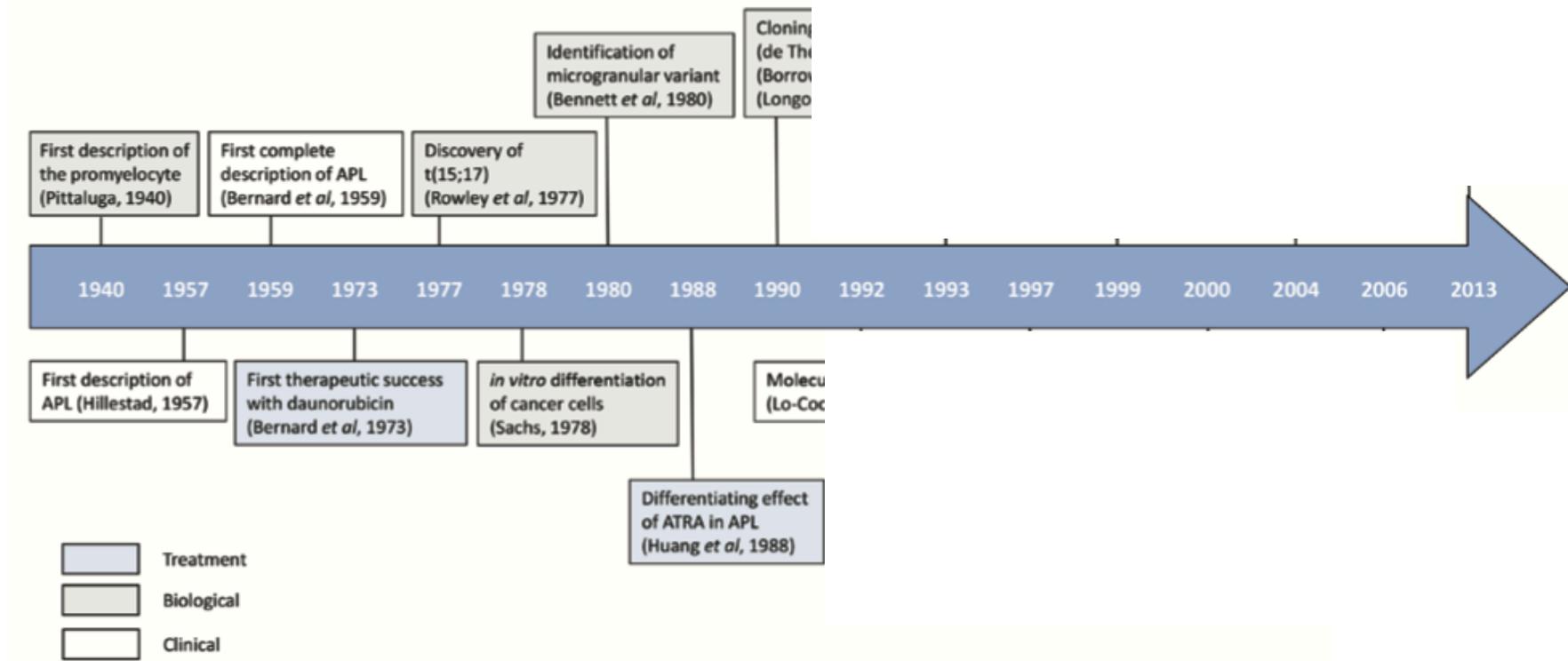
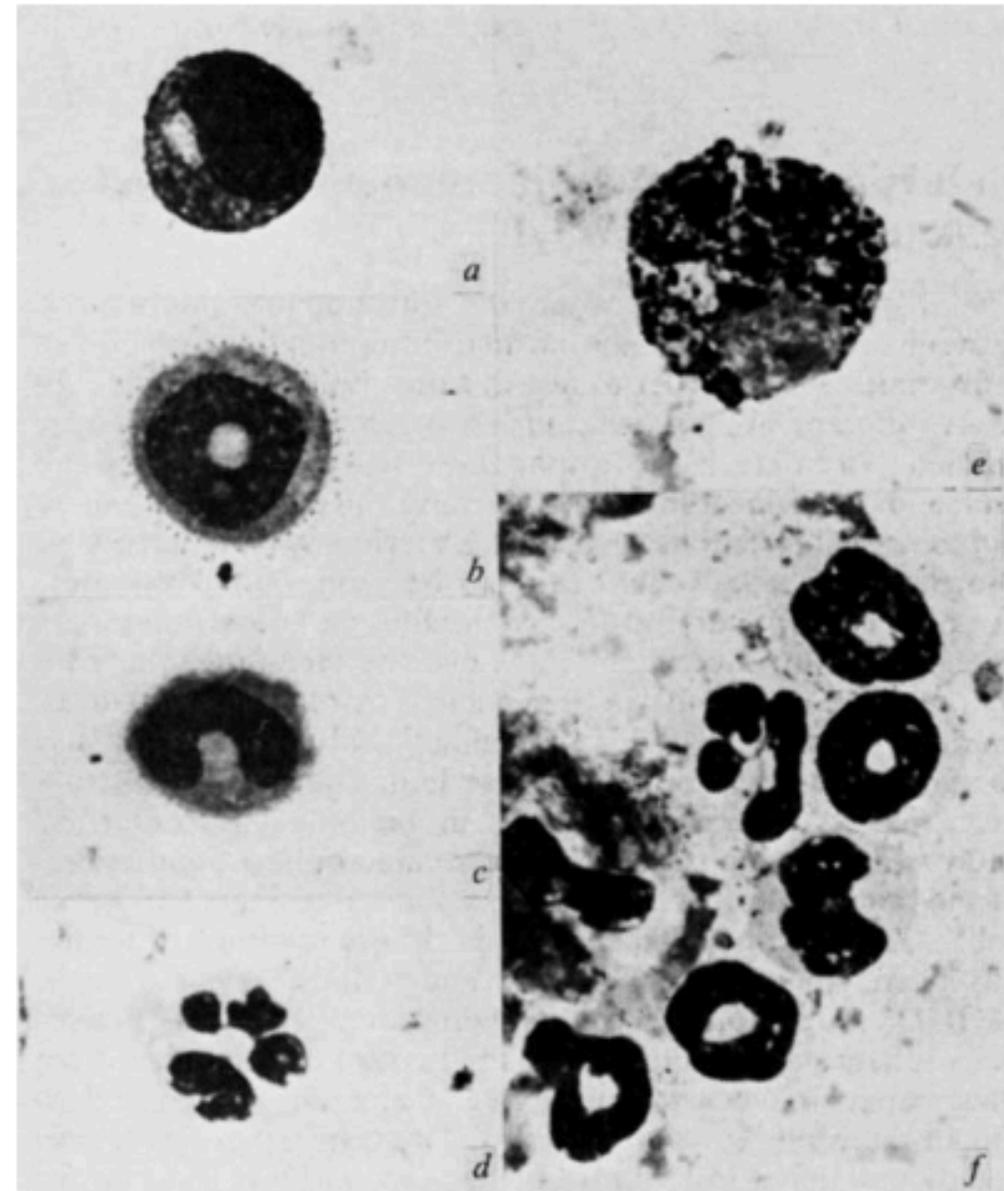


Figure 1 | Main milestones in the history of acute promyelocytic leukemia.

Différenciation

- Dogme de l'irréversibilité des caractéristiques cancéreuses
- Contredit par Leo Sachs (1978) :
- Certains blastes myéloïdes se différencient sous MGI.
- D'autres molécules peuvent induire une différenciation : corticoïdes, lectines, hydroxyurée, anthracyclines...

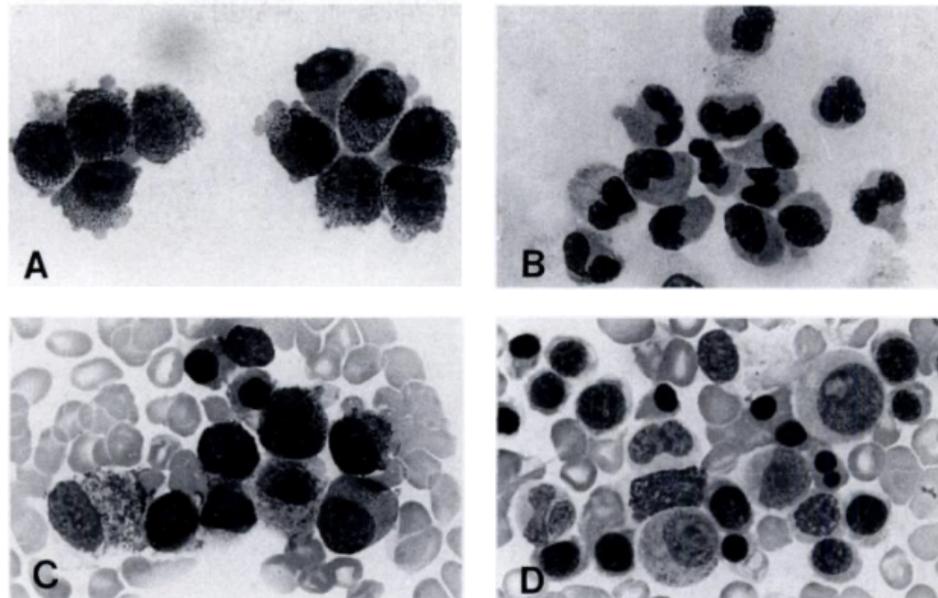
Fig. 1 Differentiation of MGI⁺D⁺ cells to mature macrophages and granulocytes by MGI. Undifferentiated blast cell (a), stages in the differentiation to mature granulocytes (b-d), macrophage (e) and group of granulocytes in different stages of differentiation (f).



Différenciation dans la LAP

- Travaux des équipes de T Breimann à New-York, L Degos à Saint Louis et de ME Huang à ShangHai
- Description de différenciation in vitro sur des lignées et des cellules de patients induite par de l'acide 13-cis-rétinoïque
- Cas sporadiques de patients LAP traités, avec rémission temporaire
- Autorisation de l'ATRA comme traitement du psoriasis à ShangHai
- Cas sporadiques de patients LAP traités, avec rémission prolongée.

Fig 1. Morphological maturation of leukemic cells of case 10 in vitro and in vivo. (A) Cells cultured without RA, consisting of promyelocytes with characteristic cytoplasmic granules ($\times 1,000$). (B) Cells cultured with RA, showing maturation to granulocytes ($\times 1,000$). (C) Bone marrow before RA treatment. The predominance of promyelocytes (76%) indicates typical APL. (D) Bone marrow after 5 weeks of RA treatment. Promyelocyte level $< 2\%$ and restoration of normal hematopoiesis without a phase of aplasia are consistent with differentiation induction.



Huang, Blood 1998

Usages de l'ATRA

- ATRA seul
 - RC 64 à 100%
 - Pas d'alopécie, pas d'aplasie prolongée, amélioration rapide de la CIVD
 - Mais rémission non prolongée : médiane 5 mois
- ATRA puis chimiothérapie
 - APL91 : Daunorubicine + Cytarabine vs ATRA puis CT
 - Taux de RC proche mais meilleure EFS
- ATRA plus chimiothérapie
 - Le nouveau standard en 2009



Des concentrations pharmacologiques d'ATRA permettent de recruter la machinerie transcriptionnelle aboutissant à la différenciation (++) et l'apoptose (+/-).

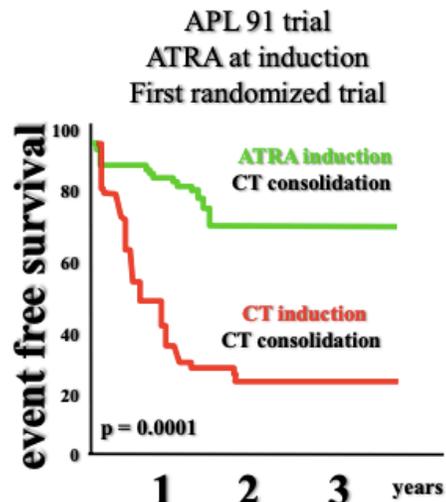
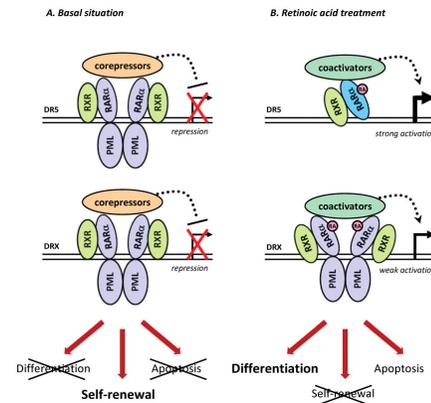


Table 3 | Studies with ATRA alone for induction followed by chemotherapy

References	No. of patients	Anthracycline	CR (%)	OS (%)
Fenaux et al. [59]	54	DNR	95	76 (4 years)
Frankel et al. [67]	34	IDA	86	70 (3 years)
Tallman et al. [66]	172	DNR	72	71 (3 years)
Asou et al. [68]	62	DNR, ACR, MTZ	88	74 (4 years)
Fenaux et al. [69]	109	DNR	95	81 (2 years)

ATRA 45 mg/m²/day. ACR, aclarubicin; DNR, daunorubicin; IDA, idarubicin; MTZ, mitoxantrone; OS, overall survival.



Des progrès progressifs...

M.A. Sanz and E. Barragán / *Clinical Hematology International* 3(4) 142–152

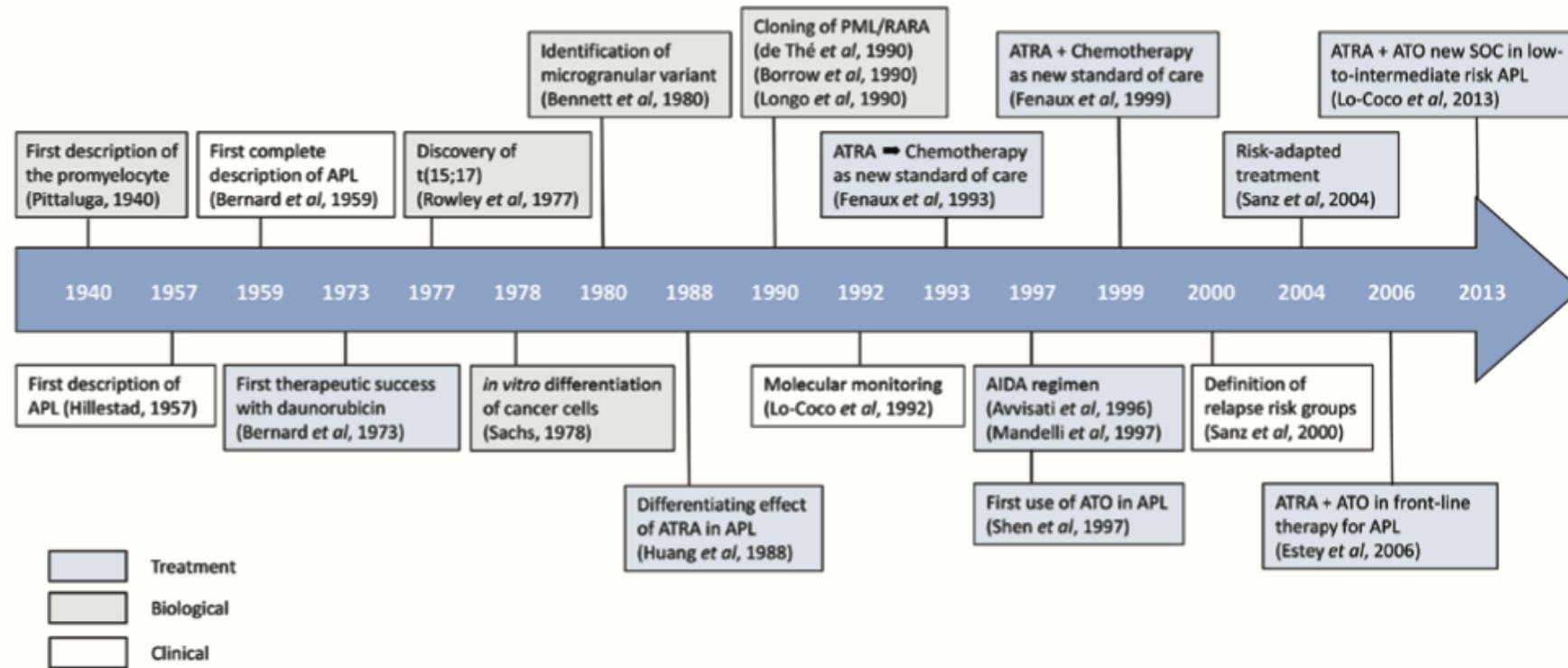


Figure 1 | Main milestones in the history of acute promyelocytic leukemia.

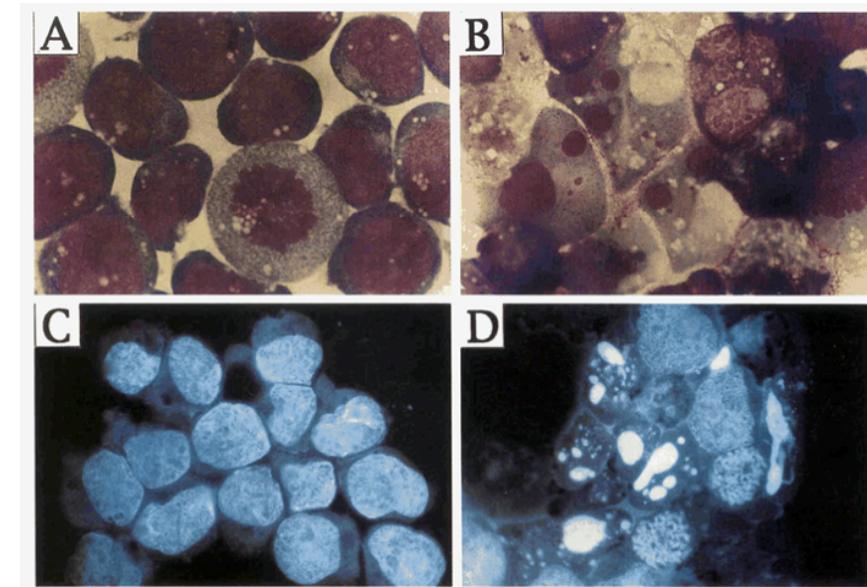
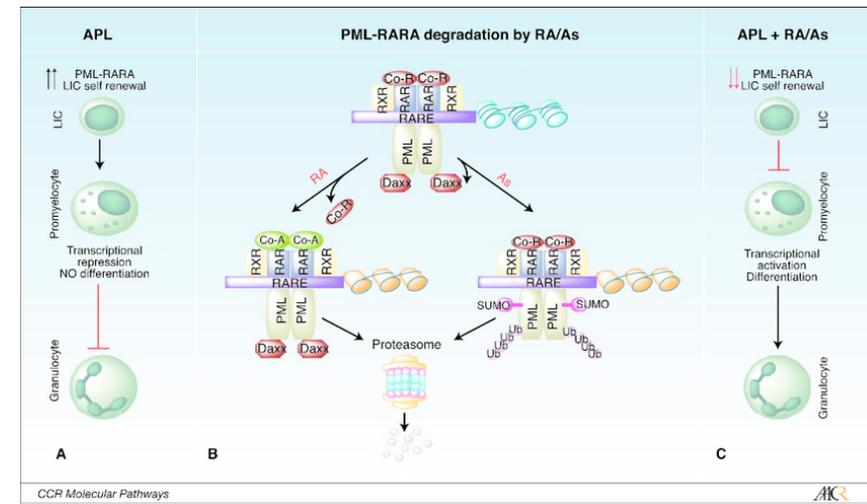
Apports de l'arsenic

- Testé dès 1970 pour différents cancers
- Traitement de 32 patients LAP par une solution d'arsenic à 1% (*Sun, Chin J Comb Trad Chin Med Western Med 1992*)
 - Rémission chez 21 patients
 - Survie à 10 ans de 30%
 - Confirmé in vitro et sur de plus larges cohortes (*Chen, Blood 1997*)
- Utilisé en monothérapie en rechute (*Soignet NEJM 1998*)
- Essais pilotes avec ATRA et/ou chimiothérapie

Table 5 | First pilot studies with ATO-based regimens for newly diagnosed APL patients

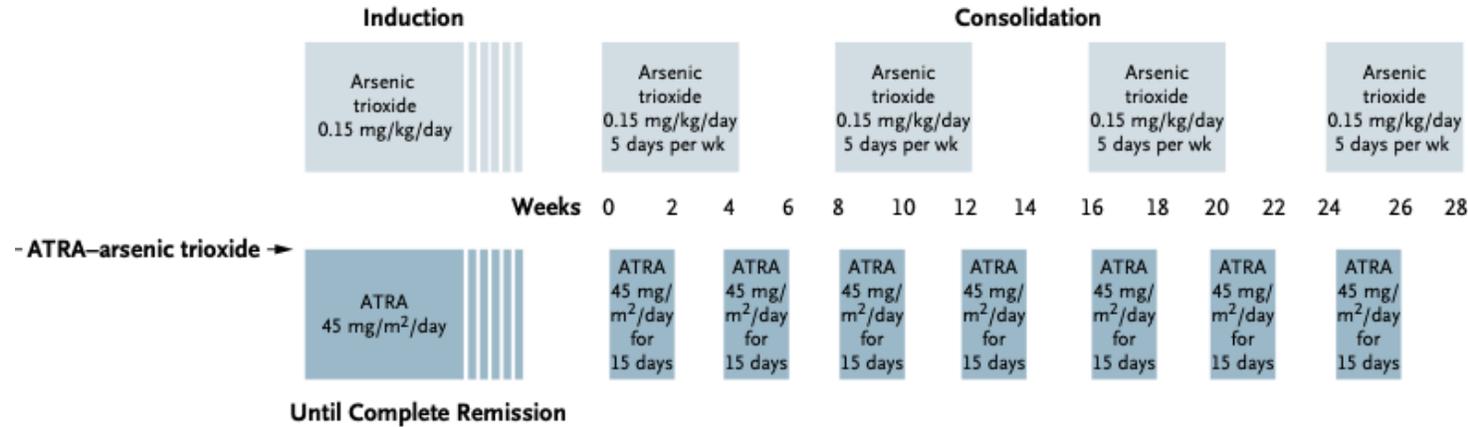
References	No. of patients	Induction therapy	CR (%)	DFS (%)
Zhang et al. [102]	30	ATO	73	NA
Niu et al. [99]	11	ATO ± CHT	73	100 (1 year)
Shen et al. [103]	41	ATO ± ATRA	90-95	87-100 (2 years)
Ghavamzadeh et al. [104]	94	ATO	86	64 (2 years)
Mathews et al. [105]	72	ATO	86	87 (3 years)
Estey et al. [106]	44	ATO + ATRA ± CHT	89	84 (2 years)*

*Relapse-free survival. CHT, chemotherapy; DFS, disease-free survival.



Chen, Blood 1997

Lo Coco : le standard chemo free



The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

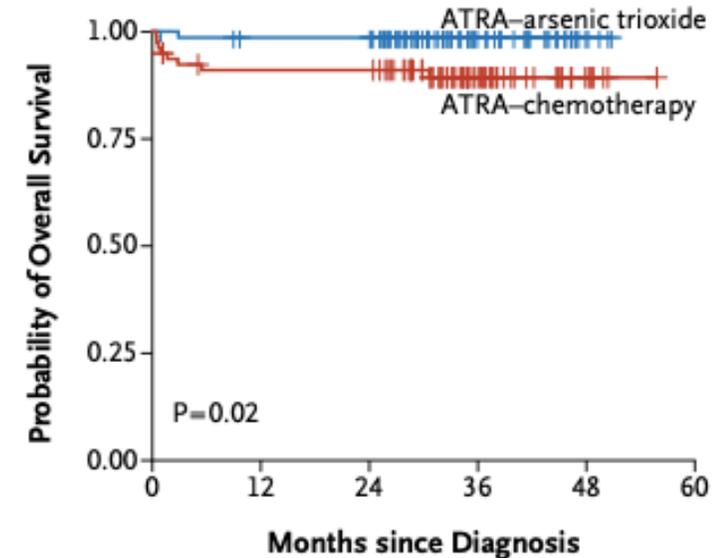
ESTABLISHED IN 1812

JULY 11, 2013

VOL. 369 NO. 2

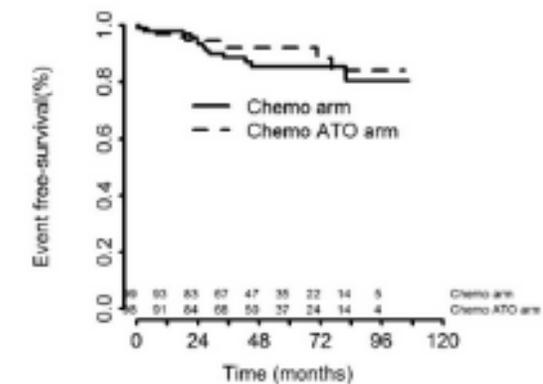
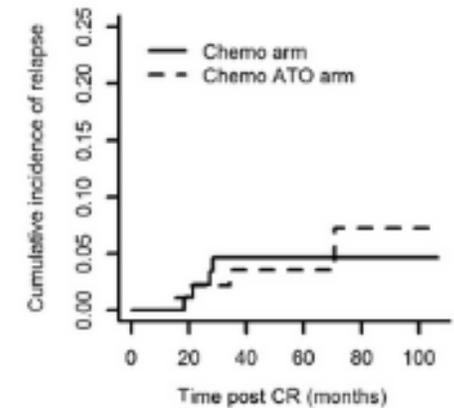
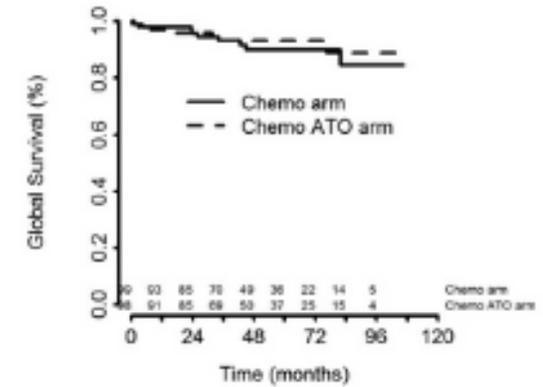
Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia

F. Lo-Coco, G. Avvisati, M. Vignetti, C. Thiede, S.M. Orlando, S. Iacobelli, F. Ferrara, P. Fazi, L. Cicconi, E. Di Bona, G. Specchia, S. Sica, M. Divona, A. Levis, W. Fiedler, E. Cerqui, M. Breccia, G. Fioritoni, H.R. Salih, M. Cazzola, L. Melillo, A.M. Carella, C.H. Brandts, E. Morra, M. von Lilienfeld-Toal, B. Hertenstein, M. Wattad, M. Lübbert, M. Hänel, N. Schmitz, H. Link, M.G. Kropp, A. Rambaldi, G. La Nasa, M. Luppi, F. Ciceri, O. Finizio, A. Venditti, F. Fabbiano, K. Döhner, M. Sauer, A. Ganser, S. Amadori, F. Mandelli, H. Döhner, G. Ehninger, R.F. Schlenk, and U. Platzbecker for Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto, the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group, and Study Alliance Leukemia



La question des hyperleucocytaires

- L'hyperleucocytose est associée à un haut risque :
 - De décès précoce
 - De rechute
- Le standard reste la chimiothérapie : induction par ATRA et anthracyclines, consolidations par anthracycline et cytarabine
- APL 2006 (bras HR) : pas de différence significative entre des consolidations CT ou CT+ATO mais une myélotoxicité marquée (amendement supprimant la cytarabine)
- Quelle quantité d'ATO pour remplacer quelle quantité de chimio ?
=> L'objet d'APOLLO



Recommandations actuelles (*Sanz, Blood 2019*)

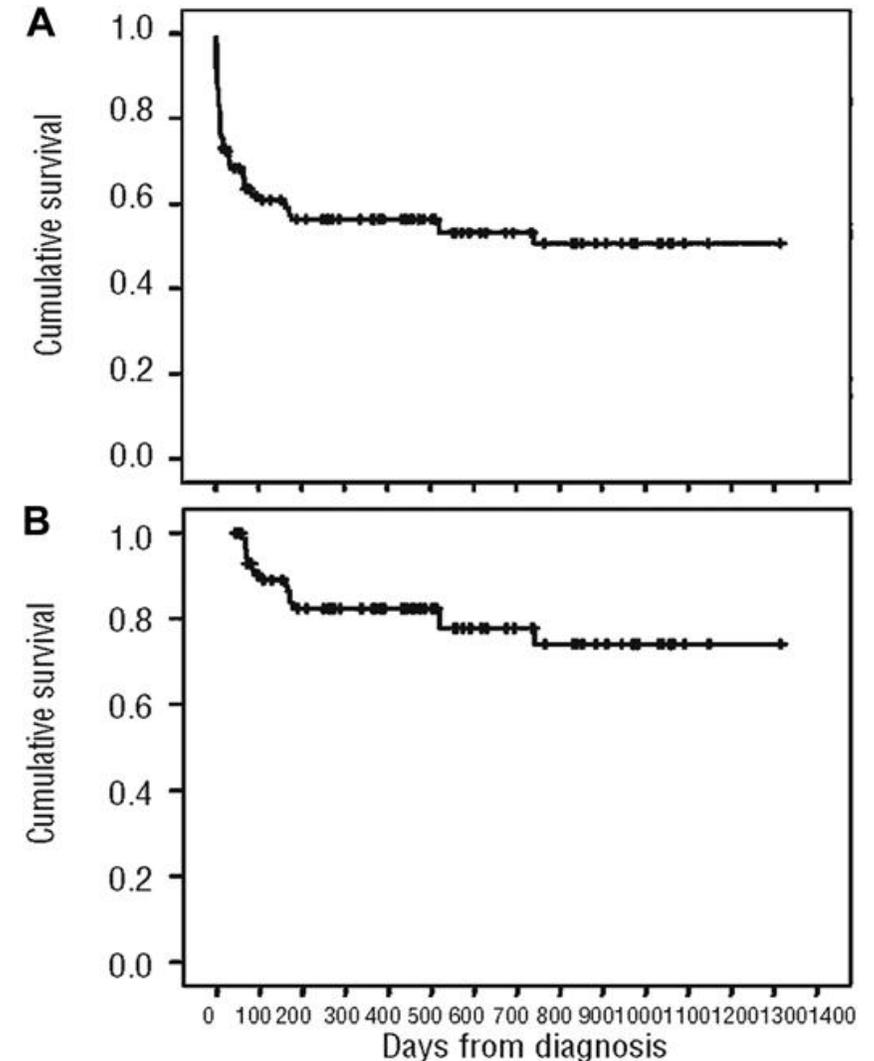
	Induction	Consolidation	Après consolidation
Bas risque : GB<10G/L	ATRA + ATO (ATRA + CT si ATO contre-indiqué ou non disponible)	ATO 0,15mg/kg/j x 20j x 4c + ATRA 45mg/m2/j x 14j x 7c	Pas de maintenance MRD non nécessaire (ou sur sang)
Haut risque : GB>10G/L	ATRA + ATO + « a certain amount » of CT ==== ATRA + anthracycline (AIDA)	2-3 cycles d'anthracycline + ATRA + 1 cycle de cytarabine HD si <60ans	Maintenance selon le protocole choisi MRD sur moelle tous les 3 mois pendant 3 ans
Remarques	Pas de modification si FLT3, CD56, BCR3 Pas d'adaptation en cas de maturation incomplète	Contrôle de la rémission moléculaire dans la moelle	SI MRD +, à contrôler dans les deux semaines

Recommandations actuelles (*Sanz, Blood 2019*)

- 2nd ligne : place des greffes de moelle
 - Autogreffe si le rattrapage a permis une MRD négative
 - Allogreffe si la MRD reste positive après rattrapage
- Soins de support !
 - Coagulopathie :
 - Transfusion de plasma ou de fibrinogène QSP Fg > 1,5g/L
 - Transfusion de plaquettes QSP plaquettes > 30 à 50 G/L
 - Syndrome de différenciation :
 - Diagnostic : surcharge hydrique (fuite capillaire) et détresse respiratoire par infiltrat et épanchement.
 - Traitement par dexaméthasone : 10mg 2x/jour
 - Suspension de l'ATRA en cas de forme sévère (reprise sous couvert de dexaméthasone)

Le problème des décès précoces

- Décès rapide lié à la coagulopathie :
hémorragie ou thrombose
- Bien observé en comparant les survies :
 - *Jacomo RH, Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. Haematologica, 2007*
- Explique une différence entre les essais et la « vraie vie »
 - Entre 0 et 10% de décès précoce dans les essais
 - Entre 17 et 29% dans les registres



Lo Coco IRL : Napoleon (*Kayser, Haem 2021*)

- 154 patients de 18 à 90 ans en France et en Allemagne
- Inclus dans les premiers jours du diagnostic entre 2013 et 2019
- Leucémie aiguë promyélocytaire SR
- Traités par ATRA + ATO

Editorials

Arsenic and all-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia: yes, it really is as good as it seems

Mark Levis

Department of Oncology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

E-mail: MARK LEVIS - levisma@jhmi.edu

doi:10.3324/haematol.2021.278984

Lo Coco IRL (*Kayser, Haem 2021*)

Table 1. Characteristics of the 154 patients with acute promyelocytic leukemia at diagnosis.

	N=154	%
Gender: female	75	49
Type of APL		
<i>De novo</i>	140	91
Therapy-related	14	9
ECOG performance status		
0	42	27
1	84	55
2	9	6
3	3	2
4	3	2
Missing	13	8
Bleeding/hemorrhage		
Overall	59	38
Skin	32	21
CNS bleeding	3	2
Pulmonary	1	1
Missing	1	1
Thrombosis	5	3
Missing	5	3
BCR1/2	54	35
BCR3	50	32
Missing	50	32
Cytogenetics		
Normal	7	5
Sole abnormality	82	53
Additional abnormalities	43	28
- Complex*	16/43	37
- Trisomy 8	7/43	16
Missing	22	14
<i>FLT3</i> -ITD positive	8/51	16
Missing	103	67
FAB subtype		
M3	138	90
M3v	7	5
Missing	9	6

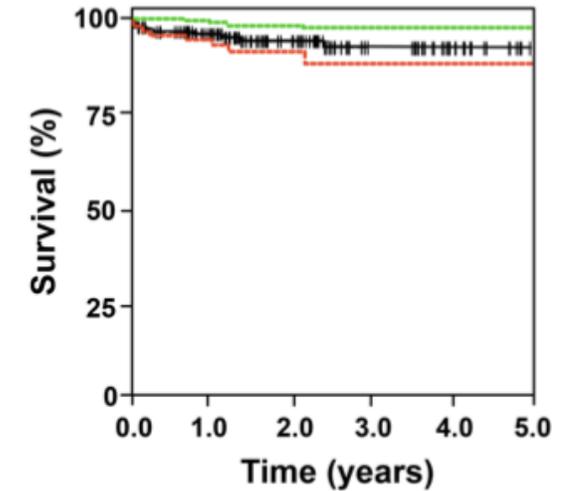


Figure 1. Kaplan Meier plot of overall survival. Green and red curves indicate upper and lower 95% confidence intervals, respectively.

Table 2. Reported serious adverse events.

Serious adverse events	N=118	%
Infection/sepsis	31	26
Hepatobiliary	21	18
Neurotoxicity/neuropathy	9	8
Differentiation syndrome	7	6
Cardiac, total	6	5
QTc prolongation	2	
Pericarditis	1	
Hypertension	1	
Cardiac decompensation	1	
Ischemic cardiomyopathy	1	
Hematologic toxicity	5	4
Hemorrhage/bleeding	4	3
Thromboembolic complications	4	3
Other	31	26

Mais l'accès aux soins...

- *Jamy, Cancer 2021*
 - 1787 cas de LAP
 - Entre 2007 et 2015
 - 816 < 40 ans
 - 71% avec assurance, 23% avec Medicaid et 6% sans assurance
- Une différence de survie très marquée !

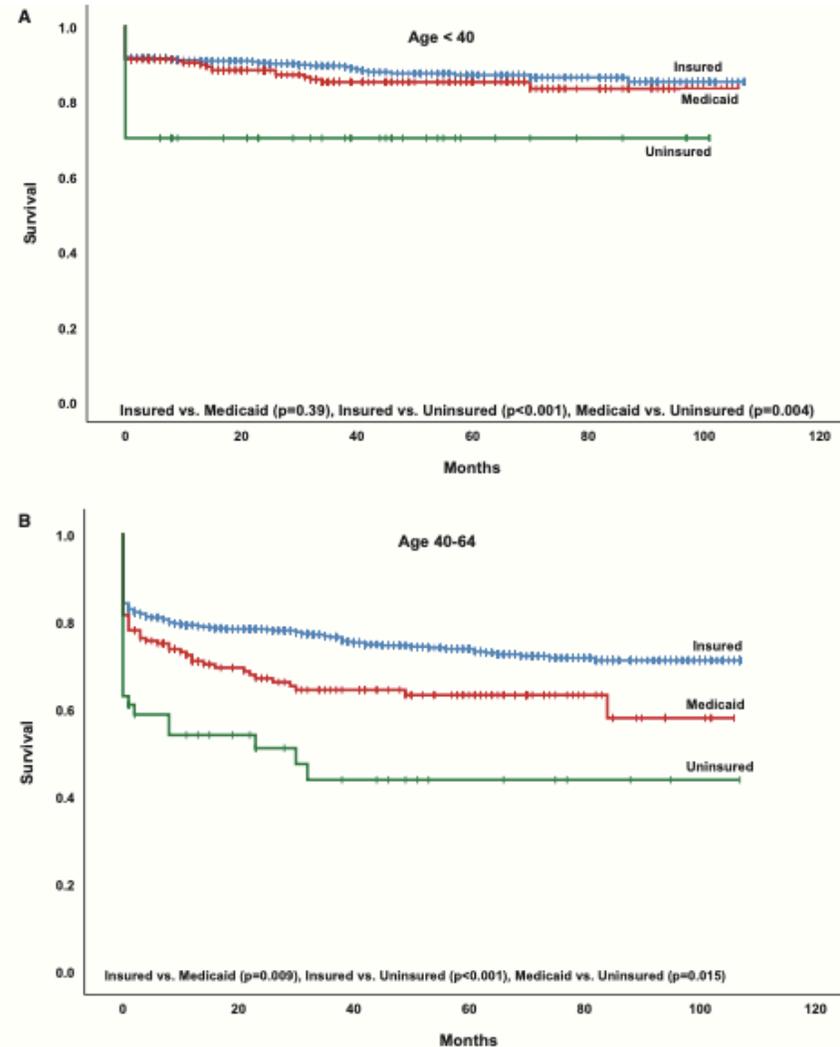


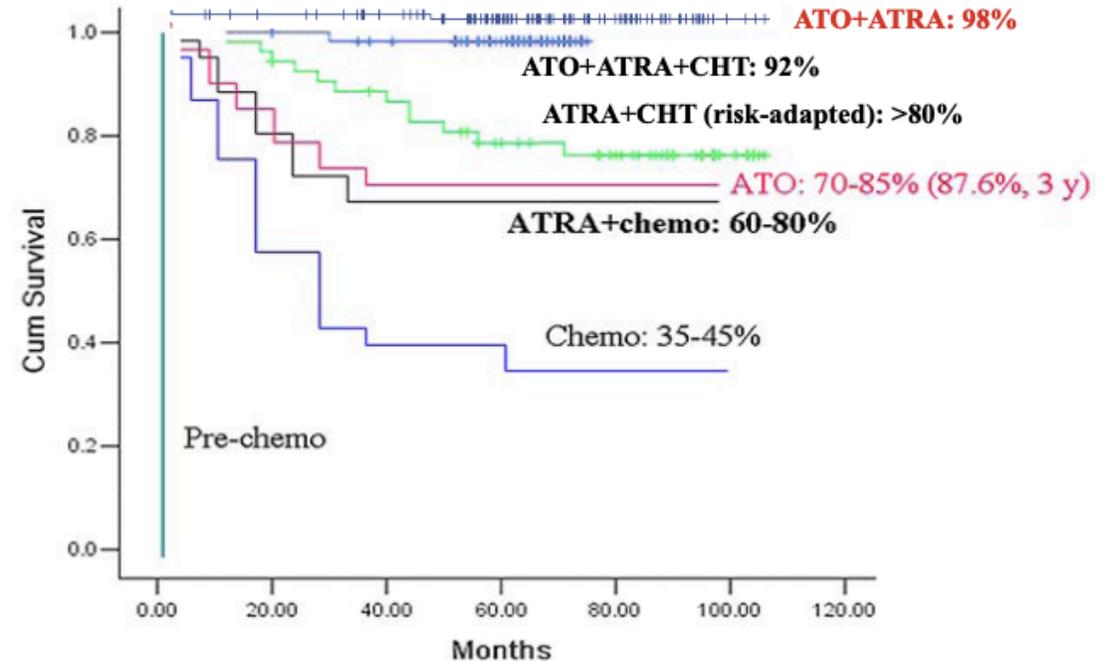
Figure 1. (A) Impact of insurance status on overall survival in children, adolescents, and young adults (0-39 years old). (B) Impact of insurance status on overall survival in older adults (40-64 years old).

Perspectives

- Meilleur accès aux soins...
- Diagnostic : un apport de l'intelligence artificielle pour un diagnostic plus rapide et moins opérateur-dépendant ?
- ATO per os : intérêt en termes de coût direct et indirect
- Quelle cytoréduction pour remplacer la chimiothérapie et élargir le schéma « chemo-free » ?

Survival improvement in APL

En conclusion...



- De « oh non encore une leucémie foudroyante »
- À « chic, c'est une LAM 3 »
- Grâce à la compréhension des mécanismes physiopathologiques
- Grâce à des stratégies thérapeutiques innovantes
- Et grâce à d'importants progrès en soins de support