

Les bases de la leucémie aigue

Journée des médecins référents en oncologie

Divulgation des potentiels conflits d'intérêts

Conférencier : AstraZeneca, Beigene, Incyte

Comité aviseur: Forus

Aucun conflit d'intérêt en lien avec le sujet de cette présentation.

Cette activité est rendue possible grâce au soutien de l'industrie pharmaceutique.

Objectifs

- Reconnaître la présentation initiale d'une leucémie aigue
- Identifier les éléments importants du bilan initial devant une suspicion de leucémie aigue
- Énumérer les éléments de prise en charge initiaux dans un contexte d'urgence
- Évaluer le pronostic de la leucémie aiguë
- Présenter le plan de prise en charge d'une leucémie aiguë

Introduction

- Définition d'une leucémie aiguë : groupe hétérogène de néoplasies hématologiques agressives résultant en une expansion clonale maligne des précurseurs hématopoïétiques
- Leucémie myéloïde aiguë qui représente environ 80% des leucémies de l'adulte et environ 1% de tous les cancers. Représente une prolifération de blastes myéloïdes commis aux lignées granulocytaire, monocytaire, érythroïde ou mégacaryocytaire.
- Leucémie lymphoïde aiguë qui représente environ 20% des leucémies chez l'adulte. Proliférations de blastes commis à la lignée lymphocytaire

Présentation clinique

- Présentation clinique variée allant de patients asymptomatiques avec découverte fortuite à la FSC allant jusqu'à patients très instables
- La majorité des patients présente des symptômes reliés à la pancytopénie
- Fatigue presque toujours présente depuis semaines/mois
- Infections reliées à la neutropénie (température)
- Saignements tels que saignements gingivaux, ménorragies, ecchymoses, épistaxis

Présentation clinique (suite)

Éléments plus rares

- Douleur osseuse secondaire à envahissement médullaire possible (sternum, os longs)
- Lymphadénopathie habituellement non présente (possible, mais plus en LLA)
- Hépatosplénomégalie peut être présente, mais encore une fois rarement (laisse présager mx sous-jacente, NMP)
- Présence de nodules cutanés violacés (sarcome myéloïde ou leukaemia cutis)
- Température doit faire rechercher une infection

Présentation clinique/laboratoires

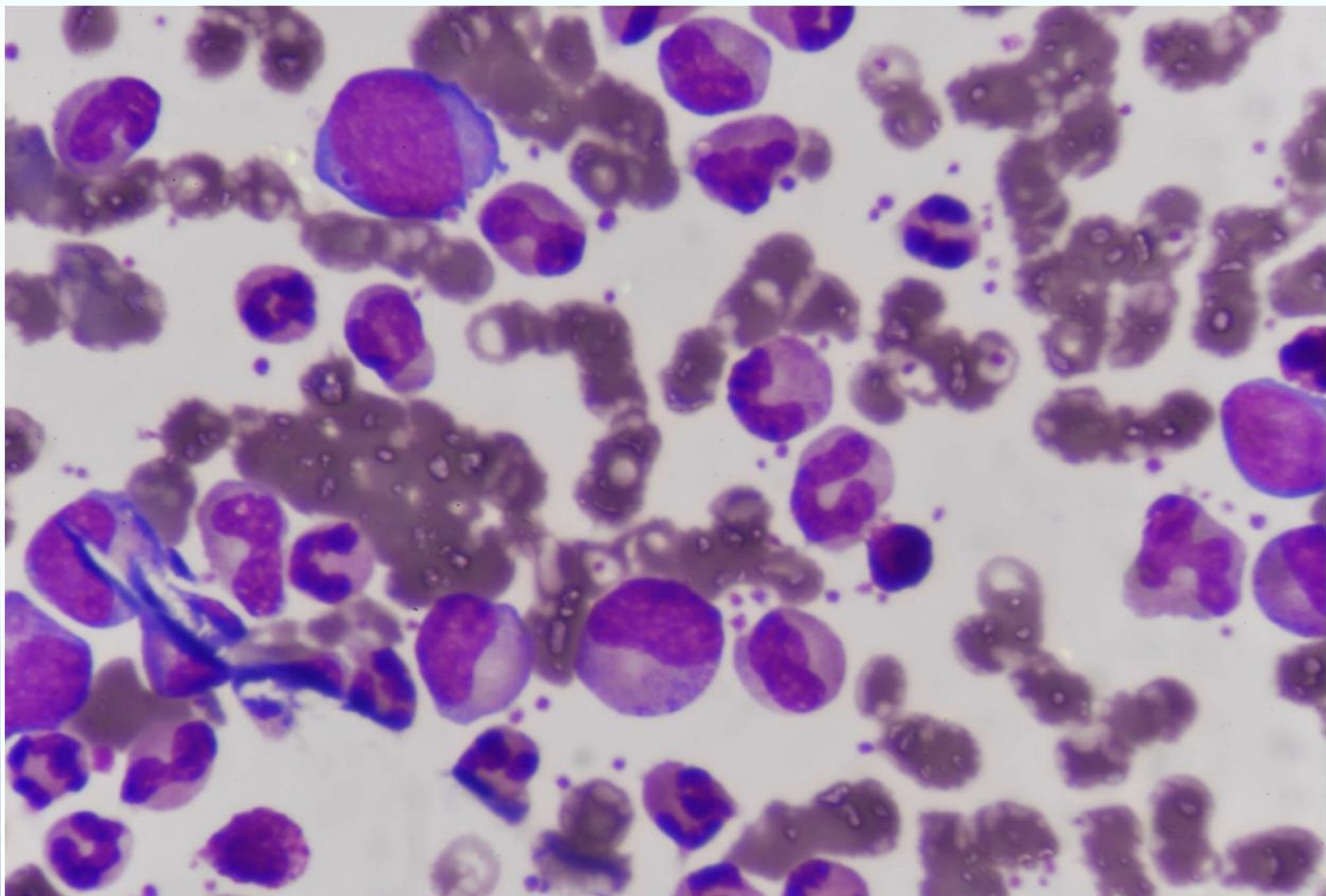
Formule sanguine complète

- La formule sanguine des patients est très variable
- Presque toujours présence d'anémie
 - Degré très variable, généralement normochrome et normocytaire
- Thrombocytopénie presque quasi toujours présente.
 - Environ 25% du temps sévère ($< 25-30$)
- Décompte des globules blancs très variable, souvent un peu élevé environ 15000
- Environ 25-40% présente une leucopénie avec GB < 5000 et environ 20% des patients ont des Gb à plus de 100 000

Présentation clinique

Blastes

- 95% des patients ont des blastes circulants
 - Parfois peut être classé par certains techniciens moins expérimentés comme des monocytes
- Pour établir un diagnostic de leucémie aiguë, critère généralement de 20% de blastes dans le sang ou dans la moelle osseuse
- On établit le diagnostic avec la morphologie (grande taille, chromatine lâche, nucléole, bâtonnets de Auer, etc) + cytométrie de flux et analyses cytogénétiques et moléculaires



Bilan initial

- Quoi demander devant une suspicion de leucémie aiguë?
- Procéder à une histoire complète et examen physique
- Rechercher activement les signes d'infections et de saignements
- FSC, ions, u/c, calcium, magnésium, phosphore, albumine, fibrinogène, INR/TCA, bilan hépatique
- Frottis sanguin
- Acide urique, LDH
- Hémoculture si température
- Les patients auront besoin d'une radiographie pulmonaire, échographie cardiaque pour évaluation fraction d'éjection, ECG

Histoire

- Âge, sexe
- ATCD maladie hématologique, cancer, exposition à chimiothérapie, radiothérapie
- Utilisation substances toxiques
- Facteurs confondants comme G-CSF

Examen physique

- Recherche d'infection
- Recherche hépatosplénomégalie
- Pétéchies ou saignements
- Examen neurologique
- Examen cutané (chloromes)

Urgences en leucémies

- Leucémie Promyélocytaire
- Coagulopathie
- Infection
- Leucostase
- Syndrome de lyse tumorale

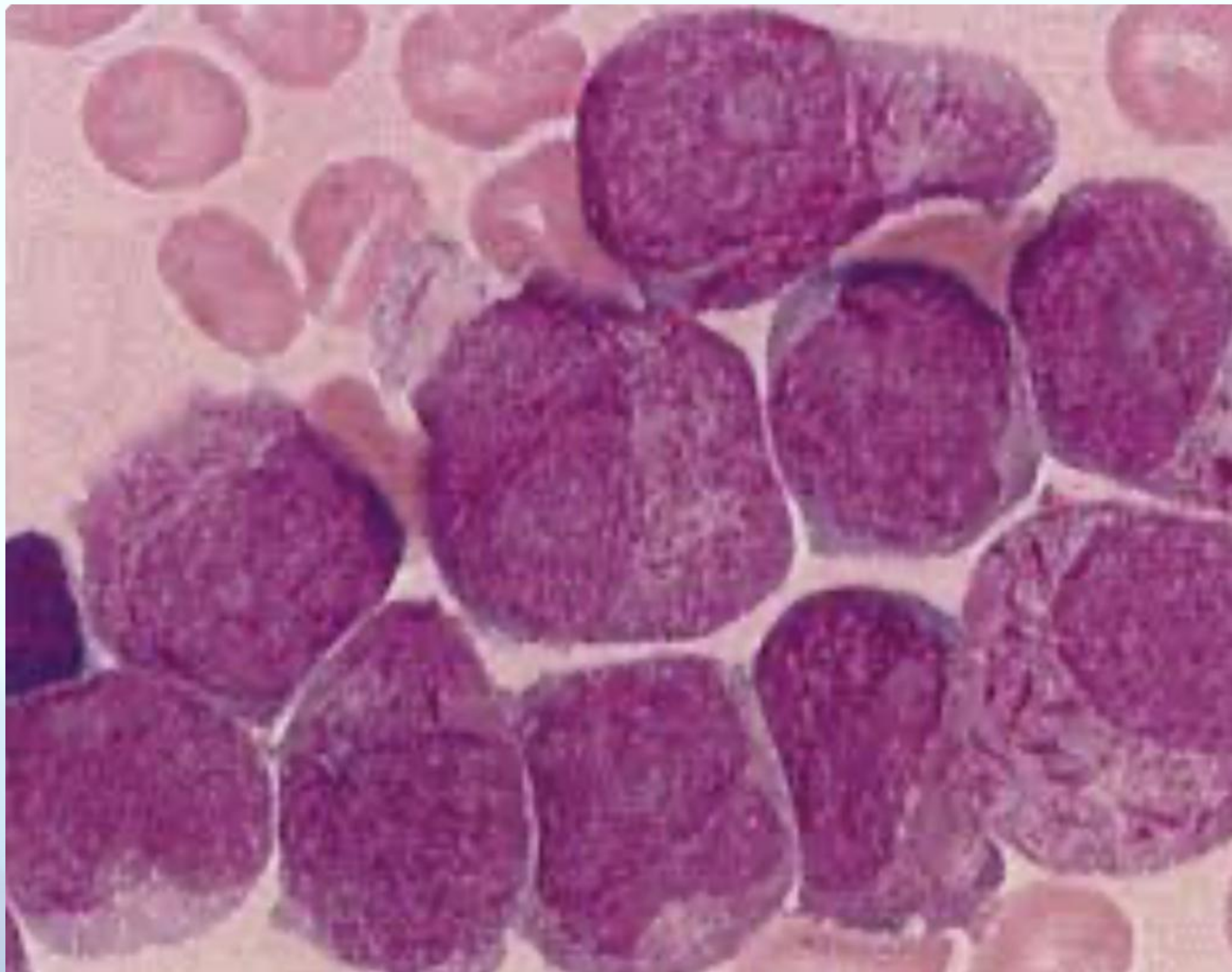
Leucémie promyélocytaire

Comment la reconnaître

- Important de reconnaître la leucémie promyélocytaire ou APML ou M3, car mortalité précoce très importante et survie quasi 100% une fois la phase aiguë complétée
- Très fréquent que les patients se présentent avec une histoire de saignement parfois disproportionnée par rapport au décompte plaquettaire
- Occasionné par coagulopathie intra vasculaire disséminée (CIVD)
- Plus souvent de la fièvre inexpliquée « paranéoplasique »

Leucémie promyélocytaire

- Urgence oncologique
- Souvent les globules blancs sont normaux ou abaissés (pas toujours !!!!)
- Au bilan, on note souvent un fibrinogène abaissé (le suspectons parfois même lorsque normal bas, car est habituellement élevé en leucémie aiguë)
- Morphologie classique, frottis à voir en urgence si suspectée (bâtonnets de Auer, granules)



Prise en charge aiguë de la leucémie promyélocytaire

- Correction rapide de la coagulopathie
- Visions plaquettes > 30 , donc transfusion pour plt $> 30-50$
- Correction fibrinogène, administration plasma frais vs cryoprécipités pour viser fibrinogène > 1.5
- Administration rapide ATRA dès que suspecté.

État hyperleucocytaire

- Habituellement défini par la présence de plus de 50 000 à 100 000 GB en présence d'une leucémie myéloïde aiguë
- Leucostase = État hyperleucocytaire symptomatique, occasionne des symptômes de diminution de la perfusion des tissus
- État hyperleucocytaire présent dans environ 10 à 20% des LMA et 20-30% des LLA
- Leucostase plus rarement retrouvé, surtout lorsque GB > 100 000 en LMA, très rare en LLA (les patients feront plutôt de la lyse tumorale, CIVD lorsque GB élevés)
- Simplement à titre d'intérêt, leucostase très rare en LLC (nécessite au moins 400 000 GB) et en LMC

Leucostase

Signes et symptômes

- Peut affecter tous les organes, mais les principaux symptômes proviennent des poumons et du système nerveux central
- Poumons : Se manifeste généralement par dyspnée, hypoxie
- SNC: Changements visuels, céphalées, acouphènes, trouble d'équilibre, confusion, somnolence. Patients également à risque d'hémorragie intracrânienne.
- Souvent fièvre présente

Leucostase

- De façon concomitante, 10% des patients qui présente une leucostase ont une lyse tumorale spontanée
- Près de 50% des patients ont un certain degré de CIVD

Leucostase

Prise en charge

- Important de débiter le traitement de chimiothérapie en urgence
- Il s'agit d'une complication à haut taux de mortalité et la chimiothérapie intensive est la seule modalité qui a réellement montré un bénéfice de survie
- Peut être associé à des leucaphérèses, preuves du bénéfice moins clair mais souvent ajouté également. Ne doit pas retarder la chimio
- Si hyperleucocytose importante sans leucostase claire et complication empêche un début rapide de la chimiothérapie intensive : Hydrea à débiter
- Si leucostase et chimio ne peut pas être débiter -> hydrea + leucaphérèse

Leucostase

Quoi faire pour aider

- Évidemment débiter par ABC, stabilisation, IET PRN
- Le patient aura besoin d'un accès veineux central rapidement pour la chimio
- Correction de la coagulopathie afin de pouvoir procéder à l'insertion de cathéter
- Si signes de lyse tumorale, traiter agressivement pour que ne retarde pas la chimiothérapie
- Dès qu'il y a de la température, débiter une antibiothérapie à large spectre (similaire à neutropénie fébrile)
- Les transfusions de globules rouges peuvent augmenter la viscosité sanguine et donc attendre une diminution des blastes avant leur administration
- Transfusions de plaquettes pour viser 20 à 30 généralement
- Hydratation intraveineuse agressive

Syndrome de lyse tumorale

- Arrive généralement après l'initiation d'un traitement
- Peut arriver spontanément surtout dans les LLA
- On observe habituellement une hyperphosphatémie, hypocalcémie, hyperkaliémie, hyperuricémie et insuffisance rénale
- Important de traiter les déséquilibres électrolytiques. Ne pas corriger l'hypocalcémie toutefois avant de corriger l'hyperphosphatémie
- Traitement avec hydratation agressive
- Administration de rasburicase à 0.2 mg/kg

Leucémie myéloïde aiguë

Pronostic

- Pronostic d'une leucémie myéloïde aiguë très variable
- Âge représente un élément pronostic très important
- Dans une grande cohorte Britannique, survie à 5 ans selon âge :
 - 5 à 24 ans (289 patients) – 53%
 - 25 to 39 ans (702 patients) – 49%
 - 40 à 59 ans (2170 patients) – 33%
 - 60 à 69 ans (2208 patients) – 13%
 - 70 to 79 ans (3258 patients) – 3%
 - 80 ans (2676 patients) – 0%

Importance de la cytogénétique

Risk category*	Genetic abnormality
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
	inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
	Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low} ¶
	Biallelic mutated <i>CEBPA</i>
Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high} ¶
	Wild type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low} ¶ (without adverse-risk genetic lesions)
	t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> ^Δ
	Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
	t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
	t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
	inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p)
	Complex karyotype, ◇ monosomal karyotype [§]
	Wild type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high} ¶
	Mutated <i>RUNX1</i> [¥]
	Mutated <i>ASXL1</i> [¥]
Mutated <i>TP53</i> [‡]	

Cytogénétique

Survie selon le caryotype

- Taux de survie globale à 10 ans variable selon les anomalies génétiques retrouvées
 - 69% pour patients classés à risque favorable (16% des patients)
 - 38% pour les patients avec un caryotype normal (40% des patients)
 - 33% pour les risques intermédiaires (20% des patients)
 - 12% pour les anomalies à haut risque (25% des patients)
- Chez les patients âgés, la répartition des anomalies pronostiques bien différentes, beaucoup plus de patients avec cytogénétiques à haut risque

Traitement de la leucémie myéloïde aiguë

- Le traitement va varier beaucoup selon la « fitness » du patient
- Les options incluent
 - Traitement d'induction de la leucémie dans un but de cure
 - Généralement réservé aux patients < 70 (ou 75 ans) avec fonction des organes normale
 - Induction avec tx + novateurs et moins intenses
 - Chimiothérapie palliative en externe
 - Soins de support incluant transfusions sanguines, facteurs de croissance, cyclokapron

Traitement intensif

Induction

- Chimiothérapie de type 3 + 7 (IDAC)
 - Inclut cytarabine pendant 7 jours et une anthracycline pendant 3 jours
 - On s'attend à des cytopénies profondes pendant 3 à 5 semaines
 - Risque d'infections important et de saignement
 - Occasionne alopécie, nausées, mucosite, diarrhées
 - Possible toxicité cardiaque aux anthracyclines
- On peut ajouter un médicament supplémentaire selon les mutations retrouvées

Traitement intensif

Évaluation de la réponse

- Si l'induction se déroule bien, on vérifie généralement la réponse environ au J14 avec une biopsie de moelle osseuse
- Voulons obtenir une moelle hypoplasique avec un décompte de blastes $< 5\%$
- Si persistance de blastes -> On redébuté immédiatement un traitement d'induction !
- Par la suite, attendons que la récupération au niveau de la formule sanguine complète et procédons à une biopsie de moelle osseuse pour objectiver la réponse

Traitement intensif

Consolidation

- Après l'induction, presque tous les patients auront une phase de consolidation
- Généralement un protocole appelé HDAC
- Contient des hautes doses de cytarabine , souvent 2 fois par jour pour 5 jours
- Pour les patients à risque favorable, on procède souvent à 3-4 cycles de consolidation puis on procède à une surveillance
- Pour les patients à risque intermédiaire ou élevé, on débute les consolidations en prévision d'une allogreffe de cellules souches

Allogreffe de cellules souches

- Pour tous les patients ayant un donneur apparenté ou non apparenté compatible et qui sont suffisamment en forme et à risque intermédiaire ou plus
- Dans le cas où aucun donneur compatible, possibilité d'une greffe haploidentique ou avec sans de cordon
- Procédure complexe où l'on administre une chimiothérapie +/- myéloablative puis infusion des cellules souches
- Principal but est de donner un nouveau système immunitaire au patient, recherche de l'effet GVL
- On risque de causer l'effet GVH par le fait-même, Rx immunosuppresseurs pour une durée +/- prononcée
- Risque infectieux important, suivi rapproché nécessaire
- Si rechute... possibilité de DLI, bref très long processus !

Traitement pour patients fits âgés

- Pour les patients non éligibles à une infection conventionnelle
- Protocole beaucoup plus récent de vidaza avec du venetoclax
 - Vidaza est un agent hypométhylant qui est donné sur 5 à 7 jours en intra-veineux
 - Venetoclax est un agent po pro-apoptotique donné à chaque jour
- Se débute à l'hôpital devant important risque de lyse tumorale, doses croissantes de venetoclax (ramp up) nécessaire
- Aplasie prolongée environ 1 mois, parfois à l'extérieur de l'hôpital avec de bons soins de support
- Habituellement à répéter à chaque mois par la suite si belle réponse

Leucémie lymphoblastique aiguë

Classification pronostique également complexe

MPAL, l/myeloid, NOS
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) <i>IL3-IGH</i>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, <i>BCR-ABL1</i> -like*
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21*

LLA-pronostic

- Le pronostic est encore une fois très très variable selon les anomalies génétiques retrouvées et l'âge du patient.
- L'âge influence énormément le pronostic et même chez les enfants et adolescents. (Moins bon à partir de 10 ans)
- L'âge influence énormément la capacité à recevoir les traitements

Leucémie lymphoblastique aiguë

- Beaucoup plus rare chez l'adulte.
- Protocoles prolongés très complexes comprenant des phases d'induction, intensification, consolidation, maintien.
- Médications incluant souvent cyclophosphamide, méthotrexate, anthracycline, vincristine et asparaginase, 6-MP
- Les traitements sont très difficiles à administrer à mesure que l'âge avance
- Doit inclure une prophylaxie du système nerveux central, souvent sous forme de ponction lombaire avec chimiothérapie intrathécale, parfois radiothérapie
- Importance de rechercher la présence du chromosome de Philadelphie -> si présent, ajout d'un inhibiteur BCR-ABL et même parfois inhibiteur BCR-ABL seul avec cortisone !
- Nouveaux agents disponibles en rechute surtout : blinatumomab, inotuzumab ozogamicin

Conclusion

- La leucémie aiguë est une pathologie hétérogène
- Important de reconnaître la leucémie promyélocytaire rapidement et d'initier le traitement en plus de corriger la coagulopathie
- Attention à la lyse tumorale, vérifier phosphore, potassium, acide urique
- Traitement urgent en présence d'un état hyperleucocytaire, tenter de retarder alors l'administration de culot globulaire
- Pronostic de plus en plus réservé à mesure que l'âge avance
- Traitements curatifs, mais complexes et prolongés pour les patients et collaboration multi nécessaire