



# Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM)

## ACTUALITÉS



**Dr Justine Siavellis,  
Pr Thorsten Braun**

Service d'hématologie clinique, Hôpital Avicenne, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris 13

### Résumé

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont des affections malignes clonales rares avec un âge médian de découverte d'environ 68 ans. Leur incidence augmente avec l'âge. Elles représentent 1,8 % des cancers et sont quatre fois plus fréquentes que les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) chez l'adulte. Depuis les années 1980, l'introduction de la chimiothérapie intensive et de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) a permis d'améliorer la survie des patients. Chez les patients de moins de 60 ans, la survie à 5 ans est de 40-50 %. En revanche, chez les patients de plus de 60 ans, le pronostic est très défavorable. Bien que certains patients âgés de plus de 60 ans puissent bénéficier de traitements intensifs, la survie à 2 ans est seulement

de 20 à 30 %. Une meilleure compréhension des bases génétiques des LAM et une meilleure connaissance de leur effet pronostique ainsi que le développement de nouvelles molécules ciblant certaines mutations comme la mutation "Fms-Like-Tyrosine-kinase" (FLT3) ont permis de mieux définir les profils thérapeutiques et pronostiques chez les patients atteints de LAM. Tout récemment, l'introduction des nouvelles molécules pour les patients non éligibles à la chimiothérapie intensive ou avec un profil de chimiorésistance telles les mutations de TP53 modifient la prise en charge de LAM. Dans notre revue, nous avons résumé les avancées pronostiques et thérapeutiques avec en particulier le développement de nouvelles molécules.

## ÉPIDÉMIOLOGIE, DÉFINITION, DIAGNOSTIC

### Incidence et survie

#### Incidence

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont des maladies rares avec **une incidence d'environ 3 500 cas par an en France**, représentant 1,8 % des cancers. L'âge médian de survenue est de 64 à 71 ans selon les études. Chez l'adulte, les LAM sont quatre fois plus fréquentes que les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL). L'incidence est stable depuis les années 1970, elle augmente avec l'âge, avec une incidence chez les patients âgés de 65 à 74 ans de 25 % (1-4).

#### Pronostic

Les LAM ont un pronostic défavorable avec un taux de survie à 5 ans de **40-50 % pour les patients âgés de moins de 60 ans et seulement de 20 à 30 % pour les patients âgés de plus de 60 ans**. Ce taux de survie s'explique par le fait de nombreuses rechutes malgré un taux de rémission de 70 à 80 %. Chez les patients de plus de 60 ans, les traitements intensifs, en particulier la greffe allogénique de moelle osseuse, ne peuvent pas être proposés du fait de leur mauvaise tolérance (1, 3).

#### Définition des LAM

La LAM est définie par la **présence de plus de 20 % de blastes dans la moelle osseuse et/ou dans le sang**, à l'exception des LAM présentant des anomalies chromosomiques récurrentes telles que la t(15;17), la t(8;21), l'inv(16) et la t(16;16) pour lesquelles le diagnostic de LAM est défini par la présence de ces anomalies, quel que soit le pourcentage de blastes (5, 6).

#### La prolifération de blastes

Les LAM sont des maladies clonales caractérisées par la prolifération

de précurseurs myéloïdes immatures appelés blastes ayant acquis des mutations, bloqués dans leur différenciation. Ils s'accumulent au sein de la moelle osseuse et en conséquence dans le sang, entraînant un défaut de prolifération et de différenciation des lignées hématopoïétiques.

### Les cytopénies

**Cette insuffisance médullaire se caractérise par l'apparition de cytopénies** telles que l'anémie, la thrombopénie et la neutropénie ou, dans certains cas, une hyperleucocytose liée à la blastose sanguine (3). Ces cytopénies se traduisent cliniquement par des symptômes peu spécifiques tels que des saignements ou des ecchymoses ou encore une susceptibilité aux infections bactériennes ou fongiques.

### Les LAM secondaires

Les LAM sont dites *de novo*, lorsque aucune étiologie n'est retrouvée. Elles sont dites "secondaires", lorsqu'elles sont associées soit à une hémopathie sous-jacente comme les syndromes myélodysplasiques (SMD), les syndromes myéloprolifératifs (SMP), ou quand elles sont associées à des maladies génétiques (comme la trisomie 21 ou la maladie de Fanconi), à un traitement antérieur par chimiothérapie comportant des alkylants ou des inhibiteurs de la topo-isomérase, ou par radiothérapie (7).

## Diagnostic

### Les critères morphologiques

Du point de vue cytologique, les blastes sont des cellules rondes avec une taille variable associée à un haut rapport nucléo-cytoplasmique. La chromatine est fine et le

***L'insuffisance médullaire induite dans la LAM se caractérise par l'apparition de cytopénies telles que l'anémie, la thrombopénie et la neutropénie ou, dans certains cas, une hyperleucocytose liée à la blastose sanguine.***

cytoplasme basophile avec présence ou non de granulations ou de corps d'Auer.

**Le stade de différenciation de la LAM est défini selon la classification FAB (French-American-British)**, elle reconnaît neuf types de LAM (dont deux ont été ajoutés secondairement les LAM 0 et LAM 7). Cette classification reste encore utilisée pour les cas de LAM ne rentrant pas dans une des catégories définies par l'OMS (8).

### L'immunophénotypage

L'immunophénotypage par cytométrie en flux permet **de confirmer le diagnostic de LAM et de définir la sous-classe de LAM** selon l'expression des marqueurs suivants (9) :

- marqueurs d'immaturation (CD34, CD117, HLA DR),
- marqueurs de la lignée myéloïde (CD13, CD33, MPO intracytoplasmique),
- marqueurs des granuleux matures (CD15 et CD16),
- marqueurs monocytaires (CD14, CD64),
- marqueurs érythroïdes (CD 235a ou GPA),
- marqueurs mégacaryocytaires (CD41, CD61).

Les marqueurs des lignées lymphoïdes B (CD19, CD79a) et lymphoïdes T (CD3 de surface et intra-cytoplasmique) doivent systématiquement être utilisés afin d'éliminer des leucémies aiguës de phénotypes mixtes.

L'immunophénotypage des LAM est également utilisé dans le suivi de la réponse thérapeutique, pour le suivi de la maladie résiduelle (MRD) qui n'a pour le moment pas encore un caractère décisionnel dans la prise en charge des patients.

### La cytogénétique

Les critères cytogénétiques permettent **de classier les LAM en différents sous-groupes selon la classification OMS 2016**. La cytogénétique est utilisée dans la classification des LAM dans deux sous-groupes :

- **le groupe des LAM avec anomalies génétiques récurrentes**
- et le groupe des LAM avec anomalies associées aux syndromes myélodysplasiques.

Le groupe des LAM avec anomalies génétiques récurrentes comprend les t(15;17), t(8;21), inv 16, t(16;16), inv (3) ou t(3;3), t(9;11), t(6;9).

**Le groupe des LAM avec anomalies associées aux syndromes myélodysplasiques** comprend les caryotypes complexes (> trois anomalies chromosomiques) ou avec des anomalies cytogénétiques équilibrées ou déséquilibrées (5, 10).

### La fluorescence par hybridation in situ

(FISH) est utilisée pour rechercher des réarrangements de gènes spécifiques *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *KMT2A (MLL)* et *MECOM (EVI1)* ou la perte de certains chromosomes comme une del 5q, une del 7q, ou une del 17p (5, 10).

**La biologie moléculaire**

La recherche de mutations de gènes est importante car elle permet d'affiner les sous-types de LAM dans la classification diagnostique OMS

2016 (6), comme la recherche de *NPM1*, *RUNX1* et *CEBPA* double muté, qui ont été intégrés aux LAM avec anomalies génétiques récurrentes du fait de leur rôle pronostique.

La cytologie, la cytogénétique et la biologie moléculaire sont des critères essentiels pour la classification diagnostique et pronostique des LAM.

# CLASSIFICATIONS

**La classification OMS 2016 : classification diagnostique**

**Les sous-catégories**

La classification OMS 2016 (6) définit les LAM selon des critères morphologiques, cytogénétiques et de biologie moléculaire en six sous-catégories (Tab. 1) :

- les LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes,
- les LAM avec anomalies associées aux syndromes myélodysplasiques,
- les LAM post-traitement,
- les LAM sans spécification particulière (NOS),
- les sarcomes myéloïdes,
- les proliférations myéloïdes associées à la trisomie 21 constitutionnelle (5, 11).

**Modifications par rapport à la classification OMS 2010**

Les modifications de la classification OMS 2016, par rapport à la classification OMS 2010, concernent en particulier le groupe des LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes avec ajout des LAM avec BCR ABL et des LAM avec mutation *RUNX1*. Le groupe des LAM avec anomalies associées aux syndromes myélodysplasiques (AML-MRC) est également plus précis avec la description des anomalies cytogénétiques déséquilibrées et des anomalies cytogénétiques équilibrées.

**La classification ELN 2017 : classification pronostique**

**Les groupes pronostiques**

La classification ELN 2017 a simplifié

la stratification des risques en trois groupes pronostiques suivant leurs anomalies cytogénétiques et moléculaires (Tab. 2) (12, 13).

- Le groupe favorable qui regroupe les LAM avec des anomalies

**Tableau 1 - Classification OMS 2016 des sous-types de LAM (6, 10).**

<p><b>LAM avec anomalies génétiques récurrentes</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM avec t(8;21)(q22;q22) ; <i>RUNX1-RUNX1T1</i></li> <li>• LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22)</li> <li>• LAP avec t(15;17)(q22;q23) ; <i>MLL3-KMT2A (MLL)</i></li> <li>• LAM avec t(6;9)(p23;q34) ; <i>DEK-NUP214</i></li> <li>• LAM avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2) ; <i>GATA2, MECOM</i></li> <li>• LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22)(p13;q13) ; <i>RBM15-MKL1</i></li> <li>• LAM avec mutation <i>NPM1</i></li> <li>• LAM avec mutation bi-allélique <i>CEBPA</i></li> <li>• Entités provisoires :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- LAM avec <i>BCR-ABL</i></li> <li>- LAM avec mutation <i>RUNX1</i></li> </ul> </li> </ul>
<p><b>LAM avec anomalies associées aux syndromes myélodysplasiques (AML-MRC)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avec antécédent de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de syndrome myéloprolifératif (SMP)</li> <li>• Présentant une dysplasie sur plus de 50 % des cellules d'au moins deux lignées myéloïdes</li> <li>• Anomalies cytogénétiques de syndrome myélodysplasique sans antécédent :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- anomalies déséquilibrées 7/del(7q), del(5q)/t(5q), i(17q)/t(17p) 13/del(13q), del(11q), del(12p)/t(12p), idic(X)(q13)</li> <li>- anomalies équilibrées t(11;16)(q23.3;p13.3), t(3;21)(q26.2;q22.1) t(1;3)(p36.3;q21.2), t(2;11)(p21;q23.3) t(5;12)(q32;p13.2), t(5;7)(q32;q11.2) t(5;17)(q32;p13.2), t(5;10)(q32;q21.2) t(3;5)(q25.3;q35.1)</li> </ul> </li> </ul>

génétiques récurrentes comme la t(15;17) et les LAM CBF, les LAM *NPM1* muté non associé à *FLT3-ITD* ou associé à *FLT3-ITD* de ratio allélique bas ainsi que les LAM *CEBPα* double muté.

• **Le groupe intermédiaire** regroupe les LAM à caryotype normal, les LAM *NPM1* sauvage associé ou non à *FLT3-ITD* avec un ratio faible, les LAM avec t(9;11) *MLLT3-KMT2A*, les LAM avec des anomalies génétiques n'appartenant ni au groupe favorable ni au groupe défavorable.

• **Le groupe défavorable** qui regroupe les LAM avec t(6;9), les LAM avec réarrangement du gène *KMT2A* anciennement *MLL*, les LAM *BCR-ABL*, les LAM avec anomalie du chromosome 3, les LAM avec monosomie ou délétion partielle du chromosome 5, 7, ou 17, les LAM avec un caryotype complexe (> à trois anomalies cytogénétiques), les LAM *FLT3-ITD* ayant un ratio allélique élevé, les LAM avec les mutations de *RUNX1*, *ASXL1* ou *TP53*.

### L'impact pronostique

L'impact pronostique de certaines mutations de gènes est **différent en fonction de l'association de certaines mutations génétiques**. Par exemple, la mutation *NPM1* est liée à un pronostic favorable lorsqu'elle n'est pas associée à *FLT3-ITD* ou lorsqu'elle est associée à *FLT3-ITD* avec un ratio allélique faible, permettant de classer les LAM dans le groupe des LAM avec risque pronostique favorable. En revanche, lorsque la mutation de *NPM1* est associée à *FLT3-ITD* avec ratio allélique élevé, les LAM sont dites de risque pronostique intermédiaire. Lorsque la mutation *NPM1* est associée à des mutations *RUNX1* et *ASXL1*, le pronostic est défavorable, les LAM sont classées dans le groupe de risque pronostique défavorable (14).

<b>Néoplasies myéloïdes post-chimiothérapie ou radiothérapie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>t-AML</li> <li>t-MDS, t-MDS/MNP</li> </ul>
<b>Les LAM sans spécification particulière (AML NOS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LAM avec différenciation minimale</li> <li>LAM sans maturation</li> <li>LAM avec maturation</li> <li>LA myélomonocytaire</li> <li>LA monocytaire/monoblastique</li> <li>LA érythroïde pure, érythroleucémie</li> <li>LA mégacaryoblastique</li> <li>LA à composante basophile</li> <li>Panmyélose avec myélofibrose (APMF)</li> </ul>
<b>Sarcome granulocytaire</b>	
<b>Proliférations myéloïdes associées au syndrome de Down (trisomie 21 constitutionnelle)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Myélopoïèse anormale transitoire</li> <li>LAM associée au syndrome de Down</li> </ul>

**Tableau 2 - Classification pronostique génétique des LAM (ELN 2017) (5).**

Catégorie de risque	Anomalies génétiques
<b>Favorable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i></li> <li>inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1q22); <i>CBFB-MYH11</i></li> <li><i>NPM1</i> muté sans <i>FLT3-ITD</i> ou ratio faible de <i>FLT3-ITD</i></li> <li>Mutation bi-allélique de <i>CEBPα</i></li> </ul>
<b>Intermédiaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>NPM1</i> muté et <i>FLT3-ITD</i> ratio élevé</li> <li><i>NPM1</i> sauvage sans mutation de <i>FLT3-ITD</i> ou <i>FLT3-ITD</i> faible ratio (sans risque génétique défavorable)</li> <li>Anomalies cytogénétiques non classées dans les groupes favorable ou défavorable</li> </ul>
<b>Défavorable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i></li> <li>t(v;11)(v;q23.3); <i>KMT2A</i> réarrangé</li> <li>t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i></li> <li>inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2</i>, <i>MECOM (EVI1)</i></li> <li>-5 ou del(5q); -7; abn(17p)</li> <li>Caryotype complexe <math>\beta</math>, caryotype monosomal</li> <li><i>NPM1</i> sauvage et <i>FLT3-ITD</i> ratio élevé</li> <li><i>RUNX1</i> muté</li> <li><i>ASXL1</i> muté</li> <li><i>TP53</i> muté</li> </ul>

**La stratégie thérapeutique**

Cette classification permet de définir la stratégie thérapeutique des patients, mais d'autres facteurs

pronostiques tels que le *performans status*, l'âge du patient et ses comorbidités sont également des éléments importants à prendre en

compte dans le choix thérapeutique en stratifiant le bénéfice/risque du traitement de façon plus individuelle.

TRAITEMENTS (Fig. 1)

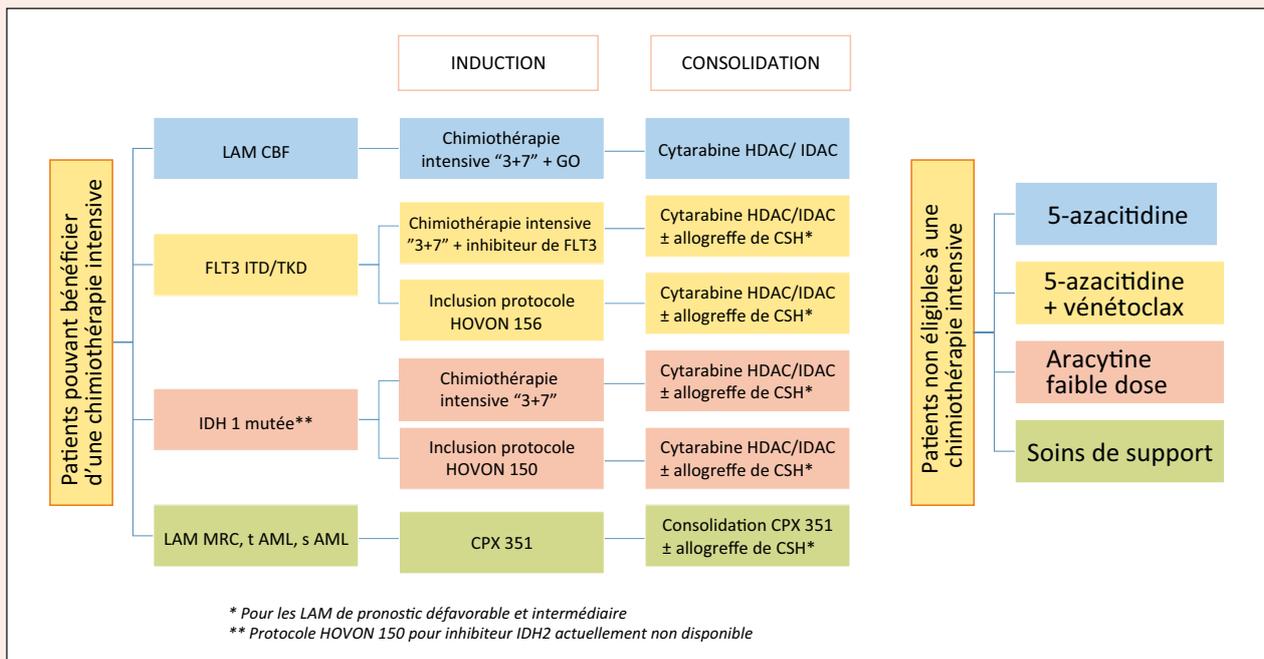


Figure 1

Schéma de traitement des patients atteints de LAM éligible ou non éligible à la chimiothérapie intensive.

La classification ELN 2017 permet de définir la stratégie thérapeutique, mais des critères intrinsèques au patient doivent également être pris en compte.

Le premier critère de choix est l'évaluation du risque de mortalité lié au traitement par l'étude des comorbidités plus que l'âge physiologique du patient (5).

Après avoir évalué les comorbidités, le *performans status* du patient et les caractéristiques cytogénétiques et moléculaires de la LAM, différents choix thérapeutiques peuvent être décidés. Depuis quelques années,

de nouvelles thérapeutiques se sont développées, en particulier des molécules ciblant certaines mutations comme les inhibiteurs de FLT3, les inhibiteurs d'IDH1 et d'IDH2 jouant un rôle important dans la prise en charge des LAM.

D'autres molécules comme le vénétoclax a une place importante dans la prise en charge des patients de plus de 60 ans.

**Traitement chez les patients de moins de 60 ans**

**Le traitement d'induction**

La chimiothérapie intensive permet une rémission complète dans 60 à 80 % des cas pour les patients âgés de moins de 60 ans dans le cadre du traitement des LAM.

**> Traitement conventionnel le "3+7"**

Le traitement conventionnel appelé le "3+7" est une chimiothérapie intensive associant une anthracycline (daunorubicine ou idarubicine) pendant 3 jours et un anti-métabolite, la cytarabine (Aracytine®) pendant 7 jours. Cette chimiothérapie est proposée au patient ayant un

bon *performans status* et des comorbidités mineures.

**Les anthracyclines :**

**la daunorubicine et l'idarubicine**

- Des études randomisées ont montré que la dose de daunorubicine à 45 mg/m<sup>2</sup> pendant 3 jours consécutifs était associée à un moins bon taux de rémission que la dose de 90 mg/m<sup>2</sup> pendant 3 jours consécutifs.
- Une autre étude a montré que la dose de 90 mg/m<sup>2</sup> pendant 3 jours n'était pas supérieure en termes de rémission cytologique par rapport à la dose de 60 mg/m<sup>2</sup> chez les patients de moins de 60 ans (15-17).
- Pour les patients de 50 à 70 ans, il a été montré que l'idarubicine à la dose de 12 mg/m<sup>2</sup> pendant 4 jours permettait un meilleur taux de réponse que la daunorubicine à la dose de 80 mg/m<sup>2</sup>, mais que le taux de rechute, la survie sans progression et la survie globale étaient identiques (5).

**Les anti-métabolites : la cytarabine**

- Des études récentes ont montré que les doses élevées de cytarabine (2 000-3 000 mg/m<sup>2</sup>) n'avaient pas démontré une efficacité supérieure, mais une toxicité accrue avec une mortalité liée au traitement plus élevée.

**Il n'est donc pas indiqué d'utiliser une dose supérieure à 1 000 mg/m<sup>2</sup>, lors de la chimiothérapie d'induction associée aux anthracyclines (18).**

**> Les thérapies ciblées**

**Le gemtuzumab ozogamicin (GO) (Mylotarg®)**

Il s'agit d'un anticorps conjugué constitué d'un anticorps anti-CD33 humanisé associé à une molécule cytotoxique, la calichéamicine.

Le GO est utilisé en association à

une chimiothérapie intensive d'induction associant la daunorubicine et la cytarabine dans les LAM CD33+ chez les patients âgés de plus de 15 ans à l'exception des LAM avec mutations *FLT3* et les leucémies aiguës promyélocyaires (19).

- Des études ont montré, chez les patients âgés de moins de 60 ans, pour les groupes intermédiaires et de faible risque en particulier pour les LAM dite CBF, que l'addition du GO à la daunorubicine (60 mg/m<sup>2</sup>) était associée à **une plus longue survie sans rechute.**

**Chez les patients âgés de plus de 60 ans, son rôle est moins clair.**

- Pour les sujets âgés de 61 à 67 ans, une première étude montre que l'utilisation du GO est associée à une meilleure survie, mais une autre étude élargie aux patients âgés de 61 à 75 ans montre une survie plus faible pour les patients traités avec le GO (20-22).

**Les inhibiteurs de FLT3**

Le gène *FMS like kinase 3 (FLT3)* encode pour des récepteurs à activité tyrosine kinase de classe III normalement exprimés à la surface des progéniteurs hématopoïétiques. Les deux mutations connues sont la duplication en tandem des domaines juxta-membranaires appelée *FLT3-ITD* et les mutations ponctuelles appelées *FLT3-TKD* entraînant une boucle d'activation du domaine tyrosine kinase. **Ces mutations sont présentes dans 30 % des LAM (23).**

- L'étude RATIFY a évalué l'intérêt de l'utilisation de la midaustorine (Rydapt®) en association à la chimiothérapie d'induction et les chimiothérapies de consolidation associée à une maintenance de 1 an contre *placebo* chez les patients âgés de 18 à 60 ans ayant une LAM *FLT3* muté ou *FLT3-ITD*. Cette étude montre un taux de rémission

complète supérieur dans le groupe traité avec la midaustorine (68 *versus* 59 % ; *p* = 0,04) avec une survie globale supérieure (*hazard ratio* (HR) = 0,78 ; *p* = 0,009) (24, 25).

D'autres inhibiteurs de *FLT3* sont également utilisés actuellement en France, le gilteritinib (Xospata®) a obtenu l'AMM dans le cadre des LAM réfractaires ou en rechute (26).

Ces inhibiteurs sont utilisés en association à la chimiothérapie intensive dans le cadre de protocoles tels que le protocole HOVON 156. Celui-ci est une étude randomisée de phase III comparant le gilteritinib à la midaustorine en association à la chimiothérapie intensive (chimiothérapie d'induction et de consolidation) suivie d'une phase d'entretien pendant 1 an, en première ligne chez les patients ayant une LAM ou un SMD avec mutation *FLT3*.

**Les inhibiteurs d'IDH1 et d'IDH2**

Les gènes *IDH1* et *IDH2* encodent pour une enzyme appelée l'isocitrate déshydrogénase (IDH). Cette enzyme est localisée au niveau de la mitochondrie, dans le compartiment cytoplasmique en condition normale, elle permet la conversion de l'isocitrate en  $\alpha$ -cétoglutarate (aKG). Les mutations *IDH* confèrent une nouvelle fonction à cette enzyme, elle permet la conversion de l'aKG en un oncométabolite appelé le 2-hydroxyglutarate (2-HG). Celui-ci entraîne une inhibition de la fonction de TET, empêchant l'aKG de jouer son rôle dans la déméthylation des histones, induisant un blocage de la différenciation et un avantage de prolifération. **Les inhibiteurs des IDH1 et IDH2 permettent de restaurer cette fonction.**

Le risque majeur de l'utilisation des

inhibiteurs des mutants *IDH1/2* est le risque de syndrome de différenciation du fait de la restauration de la différenciation (27). Les mutations *IDH1* et *IDH2* sont mutuellement exclusives (28, 29).

En France, les inhibiteurs d'*IDH1* (ivosidénib) et d'*IDH2* (enasidénib) sont actuellement utilisés en association à la chimiothérapie intensive dans le cadre de protocoles, comme le protocole HOVON 150. Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, pour évaluer l'intérêt de ces inhibiteurs en comparant deux groupes, un groupe de patient recevant un inhibiteur *IDH1* ou *IDH2* (selon la mutation *IDH*) à un groupe de patients recevant un placebo associé à une chimiothérapie intensive (chimiothérapie d'induction et de consolidation) suivie d'un entretien pendant 2 ans.

Ils n'ont actuellement pas l'AMM en France et ne peuvent pas être utilisés en dehors de ce cadre.

### Les traitements post-rémission ou traitements de consolidation

Le choix des traitements de consolidation se fait par la stratification pronostique de la maladie. Suivant les marqueurs pronostiques prédictifs de la rechute, la thérapie de consolidation sera :

- soit un traitement de consolidation conventionnel
- soit un traitement de consolidation suivi d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

#### > Traitement de consolidation conventionnel

Après l'obtention d'une rémission complète (RC), définie par la présence de moins de 5 % de blastes au myélogramme et avec à la NFS des polynucléaires neutrophiles > 1 G/l et des plaquettes > 100 G/l selon

l'IWG 2000.

La stratégie de consolidation est définie selon la classification ELN 2017. **Pour les LAM du groupe pronostique favorable**, le traitement de consolidation se compose d'une chimiothérapie seule par cytarabine, en revanche **pour les LAM des groupes pronostiques intermédiaire et défavorable**, le traitement de consolidation associe un traitement de consolidation par chimiothérapie suivi d'une allogreffe de CSH chez les patients de moins de 60 ans (5, 30).

#### Schéma thérapeutique

Pour les patients âgés de moins de 60 ans, la dose actuellement utilisée de cytarabine est de 3 000 mg/m<sup>2</sup> toutes les 12 heures, un jour sur deux pendant 5 jours est le schéma thérapeutique le plus communément utilisé (25, 31). Mais des études tendent à démontrer que l'utilisation de haute dose de cytarabine (HiDAC) ne serait pas mieux en termes de survie que les doses intermédiaires à 1 500 mg/m<sup>2</sup> (IDAC) (18). Le nombre de cycles de consolidation utilisés à l'heure actuelle pour les patients du groupe favorable n'ayant pas besoin d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est de trois en France, mais n'a pas été clairement défini.

L'utilisation d'une forte dose de cytarabine a montré son bénéfice chez les patients âgés de moins de 60 ans avec un risque favorable ou une cytogénétique normale représentant le sous-type de LAM le plus sensible à la chimiothérapie (25).

**Le traitement de consolidation peut être associé à de nouvelles molécules**, chez les patients ayant une LAM avec des mutations ciblées comme les inhibiteurs de *FLT3* dans les LAM *FLT3-ITD* ou *FLT3-TKD* ou encore d'inhibiteur *IDH1* ou *IDH2* dans le cadre de protocoles (5, 25).

#### > L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est proposée au patient ayant une LAM dite de pronostic intermédiaire ou défavorable selon la classification ELN 2017.

L'allogreffe de CSH est donc proposée **aux patients ayant un risque de rechute de plus de 35-40 % ou chez les patients réfractaires primaires, ayant peu de comorbidités** (5). L'allogreffe de CSH est réalisée, en général, après un ou deux cycles de chimiothérapie de consolidation.

#### Évaluation du bénéfice et du risque

Du fait d'un risque important de mortalité lié au traitement (TRM), l'évaluation du bénéfice et du risque est faite **par les caractéristiques intrinsèques du patient** comme l'ECOG, les comorbidités et l'âge du patient. Le conditionnement de l'allogreffe de CSH va être choisi en fonction de l'âge du patient et des comorbidités. Un traitement de type myélo-ablatif est proposé aux patients "jeunes" sans comorbidités majeures, alors qu'un conditionnement de type réduit sera proposé aux patients plus âgés ou aux patients jeunes ayant des comorbidités. Les scores prédictifs, comme le *HSCT Co-morbidity Index* (HCT-CI) et l'*EBMT score*, aident à l'évaluation des risques liés à l'allogreffe de CSH selon l'âge, les comorbidités afin de déterminer le choix du conditionnement (3, 5, 25, 31).

À l'heure actuelle, l'allogreffe de CSH est le seul traitement potentiellement curatif pour les patients à haut risque de rechute avec des toxicités non négligeables et un taux de mortalité restant élevé.

## Traitements des patients de plus de 60 ans

Il s'agit, en général, des patients âgés de plus de 70 ans ayant des comorbidités liées à l'âge.

Les LAM du sujet âgé sont souvent des LAM secondaires à une hémopathie sous-jacente comme les SMD qui sont des pathologies fréquentes dans cette tranche d'âge. Les LAM secondaires sont des LAM de pronostic très défavorable de par leurs caractéristiques cytogénétiques et de biologie moléculaire avec une fréquence élevée de chimiorésistance (31). Dans cette catégorie de patients, **les caractéristiques intrinsèques au patient sont indispensables pour définir le choix du traitement**, deux groupes de patients sont alors définis, les patients pouvant bénéficier d'un traitement intensif et les patients ne pouvant pas bénéficier de traitement intensif.

### Les patients pouvant bénéficier d'un traitement intensif

#### > Les chimiothérapies intensives

Chez les patients ayant une LAM de pronostic favorable, sans comorbidité avec un PS de 0 à 1, un traitement par chimiothérapie intensive peut être proposé (16, 31). Le traitement d'induction le plus fréquemment utilisé est **une chimiothérapie d'induction comportant une anthracycline, l'idarubicine** pendant 3 jours à la dose de 12 mg/m<sup>2</sup> associée à la cytarabine pendant 7 jours à la dose de 200 mg/m<sup>2</sup> qui sera diminuée à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> après 75 ans.

#### > CPX 351 (Vyxeos®)

En France, le CPX351 est indiqué dans le traitement **des LAM secondaires soit à un traitement (t-LAM) ou les LAM avec anomalies associées**

aux SMD (LAM-MRC) à l'exception des LAM avec mutation *FLT3-ITD* ou *FLT3-TKD*, chez des patients âgés de 60 à 75 ans éligibles à une chimiothérapie intensive (32).

Il s'agit d'une forme liposomale associant la cytarabine et la daunorubicine avec un ratio molaire de 5:1.

#### Schéma thérapeutique

Le schéma posologique recommandé est de 44 mg/m<sup>2</sup> de daunorubicine et 100 mg/m<sup>2</sup> de cytarabine aux jours 1, 3 et 5 en première induction puis en seconde induction aux jours 1 et 3. Le schéma recommandé pour la consolidation est de 29 mg/m<sup>2</sup> de daunorubicine et 65 mg/m<sup>2</sup> de cytarabine aux jours 1 et 3 et doit être administré 5 à 8 semaines après le début de la dernière induction, chez les patients ayant obtenu une rémission avec une récupération des polynucléaires neutrophiles supérieure à 0,5 g/l et un taux plaquettaire supérieur ou égal à 50 g/l. Un maximum de deux cycles de consolidation peut être administré.

### Les patients ne pouvant pas bénéficier d'un traitement intensif

#### > Les inhibiteurs FLT3

À l'heure actuelle, les inhibiteurs de FLT3 ne peuvent pas être utilisés en monothérapie ni en association aux agents hypométhylants en première ligne.

#### > Les inhibiteurs IDH1 et IDH2

**L'enasidénib est un inhibiteur de l'enzyme IDH2.** Lors de son utilisation en monothérapie, une réponse globale est observée chez 38,5 % des patients et, dans 20 % des cas, les patients obtiennent une rémission complète (33).

**L'ivosidénib est un inhibiteur de la mutation IDH1.** Chez les patients

ayant une LAM réfractaire ou en rechute, dans 21,8 % des cas, une rémission complète est obtenue avec un délai médian de 2,8 mois avec une durée médiane de RC de 9,3 mois.

Actuellement, ces inhibiteurs n'ont pas obtenu l'AMM en France bien qu'ils soient approuvés par la *Food and Drug Administration* (FDA) dans le cadre des LAM réfractaires ou en rechute (27).

#### > Les agents hypométhylants

L'utilisation des agents hypométhylants, comme la 5-azacitidine (Vidaza®) ou la décitabine (Dacogen®), a été évaluée dans des essais randomisés et a montré un bénéfice en termes de survie supérieur aux faibles doses de cytarabine, avec une médiane de survie supérieure à un an mais sans bénéfice de survie à long terme.

L'utilisation de l'5-azacitidine semble supérieure pour les patients ayant un pronostic défavorable, mais sans augmentation de la survie globale (3, 31). Une étude a également comparé l'utilisation de la décitabine aux faibles doses de cytarabine. Les patients traités par décitabine ont une médiane de survie de 7,7 mois contre 5 mois pour la cytarabine à faible dose, mais les doses utilisées de cytarabine dans cette étude sont plus faibles que les doses habituellement utilisées (34). Les faibles doses de cytarabine sont généralement bien tolérées par le patient, mais n'ont pas montré de bénéfice sur la survie globale puisqu'elle est de 5-6 mois, les patients ayant des critères pronostiques défavorables n'ont pas de bénéfice à cette chimiothérapie (3, 31).

La 5-azacitidine dispose d'une AMM chez les patients adultes ne

pouvant pas bénéficier de traitement intensif et non éligible à une allogreffe de CSH chez les patients ayant 20 à 30 % de blastes et une dysplasie multilignée. L'utilisation de la 5-azacitidine, bien que hors AMM, est recommandée chez les patients en rechute ou réfractaires non éligibles à une allogreffe de CSH.

**> Les inhibiteurs de BCL2 : le vénétoclax**

Le vénétoclax est utilisé depuis quelques années dans le traitement des LAM. Il s'agit d'un puissant inhibiteur de *B-cell lymphoma 2* (BCL2). BCL2 est une protéine anti-apoptotique, jouant un rôle important dans la survie cellulaire dans le cancer.

Il a été montré, en 2013, que les cellules de la LAM pouvaient être divisées en deux catégories de cellules. Les cellules souches leucémiques (CSL) qui sont des cellules ayant pour caractéristique une capacité d'auto-renouvellement, par une expression plus importante de BCL2, lui conférant un avantage de survie. Les cellules du *burst* leucémique ont, quant à elles, une capacité élevée de prolifération avec un niveau énergétique élevé

avec l'utilisation préférentielle de la glycolyse. L'inhibition de BCL2 entraînerait une augmentation accrue de l'apoptose dans les CSL, en revanche le *burst* leucémique serait moins sensible aux inhibiteurs de BCL2 (35).

• Une étude récemment publiée a montré une augmentation de la survie globale, chez les patients traités par l'association 5-azacitidine et vénétoclax, avec 14,7 contre 9,6 mois chez les patients traités par 5-azacitidine seule (36).

À l'heure actuelle, les traitements proposés aux patients ne pouvant pas bénéficier d'une chimiothérapie intensive ne changent pas le pronostic, du fait des caractéristiques de la LAM au diagnostic.

**Les traitements de rattrapage**

À l'heure actuelle, aucun traitement spécifique n'a été défini comme traitement de rattrapage pour les patients réfractaires primaires ou en rechute. **La seule recommandation actuelle est l'utilisation de la chimiothérapie intensive chez les patients pouvant en bénéficier.**

**Chez les patients âgés de moins de 60 ans**

L'utilisation de la chimiothérapie intensive permettait une rémission complète dans 55 % des cas avec une survie à 5 ans de 40 % chez les patients ayant pu bénéficier d'une allogreffe de CSH. L'utilisation d'une chimiothérapie comportant dans la fludarabine, de l'amsacrine et de la cytarabine en séquentiel à un conditionnement réduit avant une allogreffe de CSG permet l'obtention d'une RC dans 70 % des cas avec une survie à 4 ans de 32 à 45 %.

**Les patients ne pouvant pas bénéficier de chimiothérapie intensive**

Ils n'ont que très peu de choix thérapeutiques. Les traitements actuellement utilisés sont ceux utilisés pour les patients ne pouvant pas bénéficier de chimiothérapie en première ligne, c'est-à-dire, l'azacitidine, la décitabine ou la cytarabine à faibles doses. La médiane de survie est de 9 mois pour les patients traités par 5-azacitidine avec un taux de rémission complète de 16 % et de 5 mois pour la cytarabine à faible dose. Ces traitements peuvent également être associés à des thérapies ciblées comme les inhibiteurs de FLT3 ou d'IDH1 ou encore le GO (5, 37).

## UN CAS À PART : LA LEUCÉMIE AIGUË PROMYÉLOCYTAIRE (LAP)

**Définition**

La leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) est caractérisée par un blocage des cellules leucémiques au stade promyélocytaire associé à une translocation spécifique, la t(15;17) qui code pour une protéine de fusion associant la protéine

*promyelocytic leukemia* (PML) située sur le chromosome 15 au récepteur alpha de l'acide rétinoïque (RAR $\alpha$ ), localisé sur le chromosome 17, dans plus de 95 % des cas entraînant la formation d'une protéine de fusion appelée PML-RAR $\alpha$  (38).

**La protéine RAR $\alpha$**

La protéine RAR $\alpha$  est connue pour jouer un rôle dans la différenciation au cours de la granulopoïèse, alors que PML, quant à elle, est impliquée dans l'auto-renouvellement, la sénescence et l'apoptose (39). La formation de la protéine de fusion

PML-RAR $\alpha$  entraîne une délocalisation de PML des corps nucléaires et empêche donc à PML de jouer son rôle de suppresseur de tumeur. La protéine de fusion PML-RAR $\alpha$  empêche la transcription de RAR $\alpha$  empêchant la transcription des gènes cibles induisant un blocage de maturation de la lignée granulocytaire (40).

### **L'acide tout trans rétinolique**

Dans les années 1980, plusieurs études ont montré un processus de maturation des cellules leucémiques en présence d'acide tout trans rétinolique (ATRA) et **une rémission complète chez tous les patients atteints de LAP traités par ATRA** avec des signes de maturation vers la lignée granulocyttaire dans le sang et la moelle osseuse. L'hypothèse initiale de l'action de l'ATRA a longtemps été qu'il permettait seulement de restaurer le processus de maturation. L'ATRA permet de lever l'inhibition liée à la liaison de la protéine de fusion sur RAR $\alpha$  en entraînant un changement conformationnel de celle-ci qui permet le recrutement de co-activateurs, induisant l'activation de la transcription et

la différenciation des cellules leucémiques (40).

### **L'arsenic trioxide**

Dans les années 2000, l'arsenic trioxide (ATO), initialement utilisé dans les LAP en rechute (41), a été associé à l'ATRA. Cette association a montré une efficacité supérieure à l'ATO seul. L'ATO induit également la dégradation de la protéine de fusion PML-RAR $\alpha$  par des mécanismes de sumoylation et d'ubiquitinylation permettant sa dégradation par le protéasome (42).

L'association d'ATRA et d'ATO ciblant la protéine de fusion PML-RAR $\alpha$  a révolutionné le pronostic de cette maladie et en a fait un modèle dans la biologie des cancers et des thérapies ciblées.

Une étude de phase III multicentrique a comparé, dans les LAP nouvellement diagnostiquées de faible risque ou de risque intermédiaire (leucocytes < 10 G/l), l'association ATRA et ATO à l'association de la chimiothérapie et ATRA pour les traitements d'induction et de consolidation. Dans le groupe ATRA et ATO, le schéma thérapeutique comporte un cycle d'induction avec

poursuite de l'ATRA et ATO jusqu'à rémission complète, soit l'obtention de leucocytes < 1 G/l et de plaquettes > 100 G/l, suivi de quatre cures de consolidation. Dans le groupe associant la chimiothérapie à l'ATRA, le schéma thérapeutique comporte un cycle d'induction composé de l'idarubicine et l'ATRA suivi d'une cure de consolidation associant l'idarubicine et l'ATRA, d'une cure de consolidation associant la mithoxantrone et l'ATRA, et d'une cure de consolidation associant l'idarubicine et l'ATRA, puis d'un entretien pendant 2 ans par méthotrexate, 6-mercaptopurine et ATRA. Dans cette étude, le taux de rémission complète dans les deux groupes est équivalent, le taux de survie sans événement à 2 ans était de 97 % dans le groupe ATRA + ATO et de 86 % dans le groupe ATRA + chimiothérapie (p < 0,001). La survie globale était également meilleure dans le groupe ATRA + ATO (p = 0,02). L'association ATRA + ATO est associée à moins de toxicité hématologique ou d'infection, mais à une toxicité hépatique plus élevée (43).

La leucémie aiguë promyélocytaire est un modèle majeur dans la compréhension d'un mécanisme oncogénétique.

## **CONCLUSION**

La LAM est une maladie très hétérogène sur le plan moléculaire et surtout pronostique. Depuis le développement des techniques de séquençage nouvelle génération, la mise en évidence de nombreuses mutations a permis d'améliorer

la compréhension et la classification de cette maladie et de pouvoir "prédire" un pronostic permettant une orientation thérapeutique plus individuelle des patients. ■

✘ Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

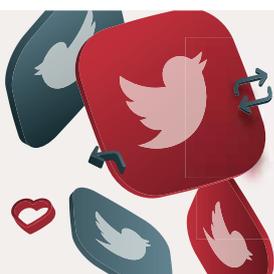
### **Mots-clés :**

Leucémies aiguës myéloïdes, LAM, Chimiothérapie, Allogreffe, Cellules souches hématopoïétiques, Thérapies ciblées



## Bibliographie

- Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 487-94.
- National cancer institute. Cancer Stat Facts: Leukemia - Acute Myeloid Leukemia (AML). Disponible sur [seer.cancer.gov/statfacts/html/aml.html](http://seer.cancer.gov/statfacts/html/aml.html).
- Khwaja A, Björkholm M, Gale RE et al. Acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Dis Primers* 2016 ; 2 : 16010.
- Le Guyader-Peyrou S, Belot A, Maynadié M et al. Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: Hematological malignancies. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2016 ; 64 : 103-12.
- 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.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016 ; 127 : 2375-90.
- McNerney ME, Godley LA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nat Rev Cancer* 2017 ; 17 : 513-27.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976 ; 33 : 451-8.
- Béné MC, Nebe T, Bettelheim P et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia* 2011 ; 25 : 567-74.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016 ; 127 : 2391-405.
- Döhner H, Estey EE, Amadori S et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010 ; 115 : 453-74.
- Grimwade D, Hills RK, Moorman AV et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010 ; 116 : 354-65.
- Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 2209-21.
- Gale RE, Green C, Allen C et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2008 ; 111 : 2776-84.
- Lee JH, Joo YD, Kim H et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2011 ; 118 : 3832-41.
- Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1235-48.
- Burnett AK, Russel NH, Hills RK et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m<sup>2</sup> vs 60 mg/m<sup>2</sup> in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood* 2015 ; 125 : 3878-85.
- Burnett AK, Russel NH, Hills RK et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 3360-8.
- Haute autorité de santé. Mylotarg (gemtuzumab ozogamicine). Disponible sur [www.has-sante.fr/jcms/c\\_2963343/fr/mylotarg-gemtuzumab-ozogamicine](http://www.has-sante.fr/jcms/c_2963343/fr/mylotarg-gemtuzumab-ozogamicine).
- Castaigne S, Pautas C, Terré C et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012 ; 379 : 1508-16.
- Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 986-96.
- Amadori S, Cuci S, Stasi R et al. Sequential combination of gemtuzumab ozogamicin and standard chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results of a randomized phase III trial by the EORTC and GIMEMA consortium (AML-17). *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 4424-30.
- Mrózek K, Marcucci G, Paschka P et al. Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? *Blood* 2007 ; 109 : 431-48.
- Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 454-64.
- Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. *Lancet* 2018 ; 392 : 593-606.
- Haute autorité de santé. Xospata (giltérinib). Disponible sur : [www.has-sante.fr/jcms/p\\_3192321/fr/xospata-gilteritinib](http://www.has-sante.fr/jcms/p_3192321/fr/xospata-gilteritinib).
- DiNardo CD, Stein EM, de Botton S et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 2386-98.
- Figuerola ME, Abdel-Wahab O, Lu C et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell* 2010 ; 18 : 553-67.
- Ward PS, Patel J, Wise DR et al. The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell* 2010 ; 17 : 225-34.
- DiNardo CD, In't Hout FEM, Devillier R et al. Comparative value of post-remission treatment in cytogenetically normal AML subclassified by NPM1 and FLT3-ITD allelic ratio. *Leukemia* 2017 ; 31 : 26-33.
- Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood* 2016 ; 127 : 53-61.
- Haute autorité de santé. Vyxeos (daunorubicine/cytarabine). Disponible sur : [www.has-sante.fr/jcms/c\\_2910492/fr/vyxeos-daunorubicine-cytarabine](http://www.has-sante.fr/jcms/c_2910492/fr/vyxeos-daunorubicine-cytarabine).
- Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT et al. Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib. *Blood* 2019 ; 133 : 676-87.
- Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2670-7.
- Lagadinou ED, Sach A, Callahan K et al. BCL-2 inhibition targets oxidative phosphorylation and selectively eradicates quiescent human leukemia stem cells. *Cell Stem Cell* 2013 ; 12 : 329-41.
- DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2019 ; 133 : 7-17.
- Thol F, Schlenk RF, Heuser M, Ganser A. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood* 2015 ; 126 : 319-27.
- Rowley JD, Golomb HM, Dougherty C. 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet* 1977 ; 1 : 549-50.
- Ito K, Bernardi R, Morotti A et al. PML targeting eradicates quiescent leukaemia-initiating cells. *Nature* 2008 ; 453 : 1072-8.
- Ablain J, de Thé H. Retinoic acid signaling in cancer: The parable of acute promyelocytic leukemia. *Int J Cancer* 2014 ; 135 : 2262-72.
- Shen ZX, Chen GQ, Ni JH et al. Use of arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 1997 ; 89 : 3354-60.
- de Thé H, Chen Z. Acute promyelocytic leukaemia: novel insights into the mechanisms of cure. *Nat Rev Cancer* 2010 ; 10 : 775-83.
- Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 111-21.



SUIVEZ-NOUS SUR TWITTER  
@Onko\_Plus