

L'état nutritionnel :  
le principal déterminant de la survie  
des patients atteints d'une Leucémie Aiguë Myéloïde  
non éligibles à une chimiothérapie intensive  
traités par AZACITIDINE ou CYTARABINE faible dose

5<sup>ème</sup> journée régionale des soins oncologiques de support des Hauts de France



Dr Laura SIMON

04/04/2024



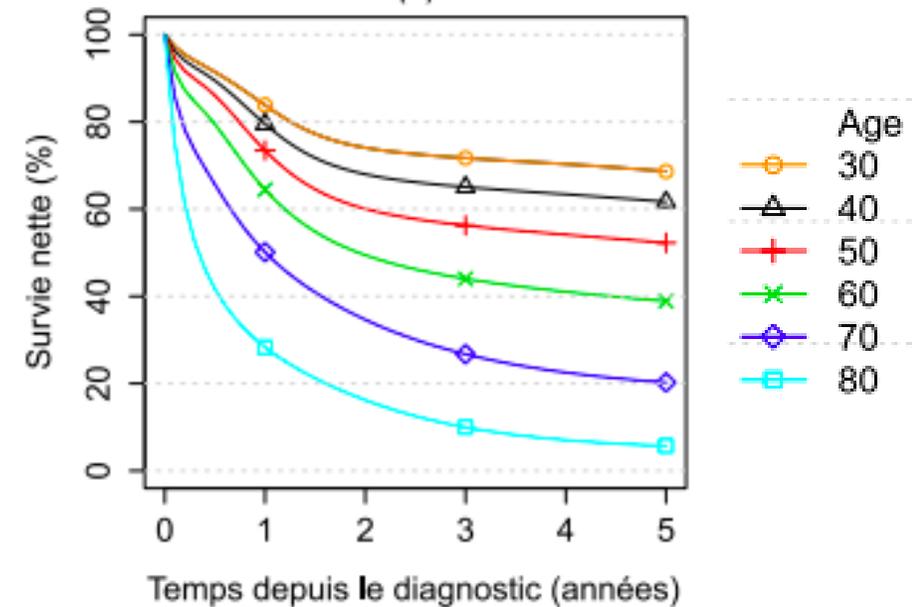
Leucémies aiguës myéloïdes  
non éligibles à une chimiothérapie intensive  
traitées par AZACITIDINE ou CYTARABINE faible dose :  
facteurs prédictifs de réponse et de survie  
étude à partir de l'Observatoire des Hauts de France

# INTRODUCTION

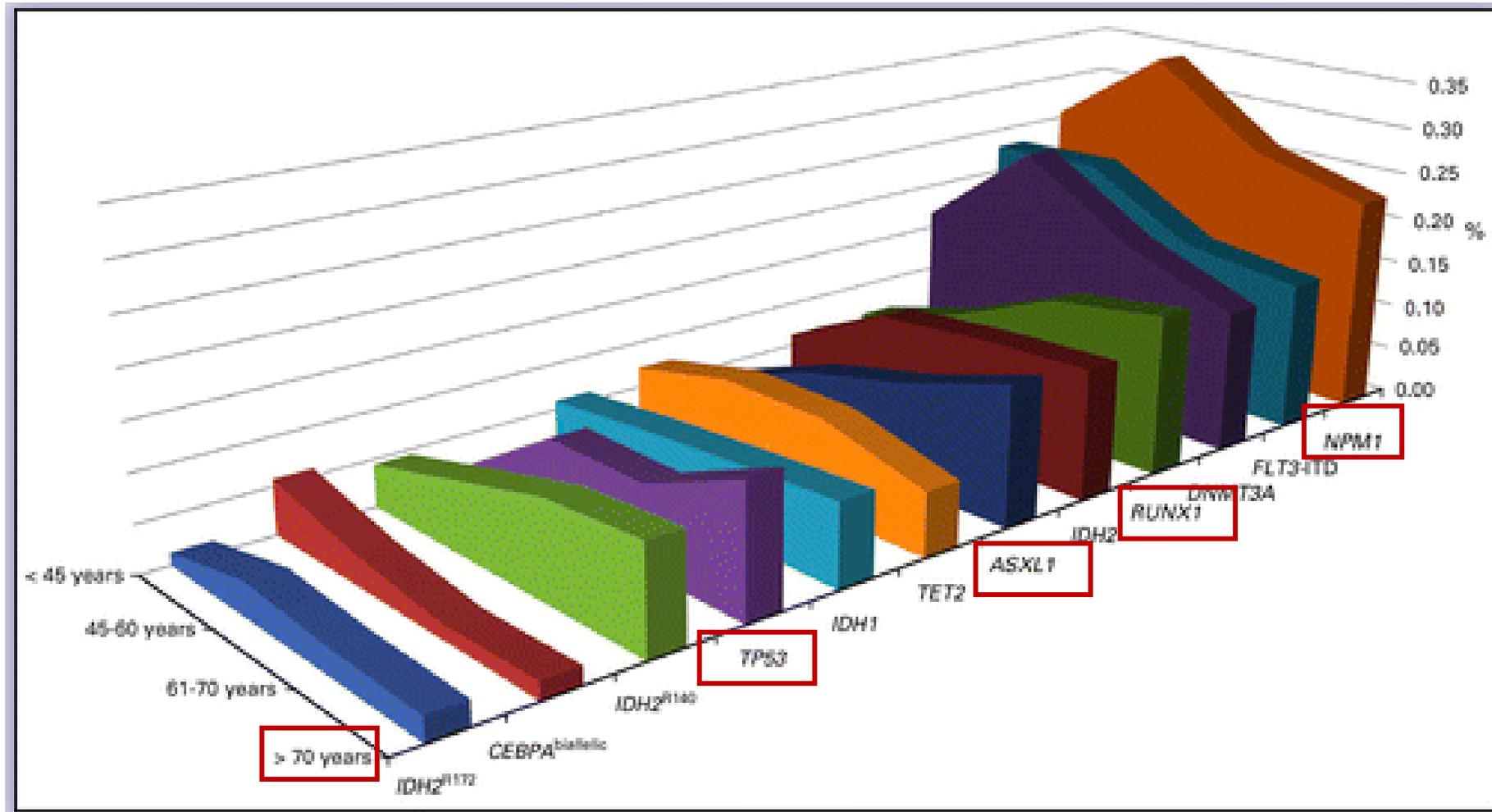
# Epidémiologie des LAM

- Hémopathie du sujet âgé

âge médian : ♂69 ans - ♀72 ans



# Hétérogénéité fonction de l'âge



# Anomalies cytogénétiques et moléculaires

- Valeur pronostique
- ELN 2017
  - 1540 patients
  - 18 à 61 ans
  - chimiothérapie intensive

## Favorable

- t(8;21)(q22;q22;1) ; RUNX1-RUNX1T1
- inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) ; CBFβ-MYH11
- Mutation de NPM1 sans FLT3-ITD ou avec ratio FLT3-ITD faible
- Mutation biallélique de CEBPα

## Intermédiaire

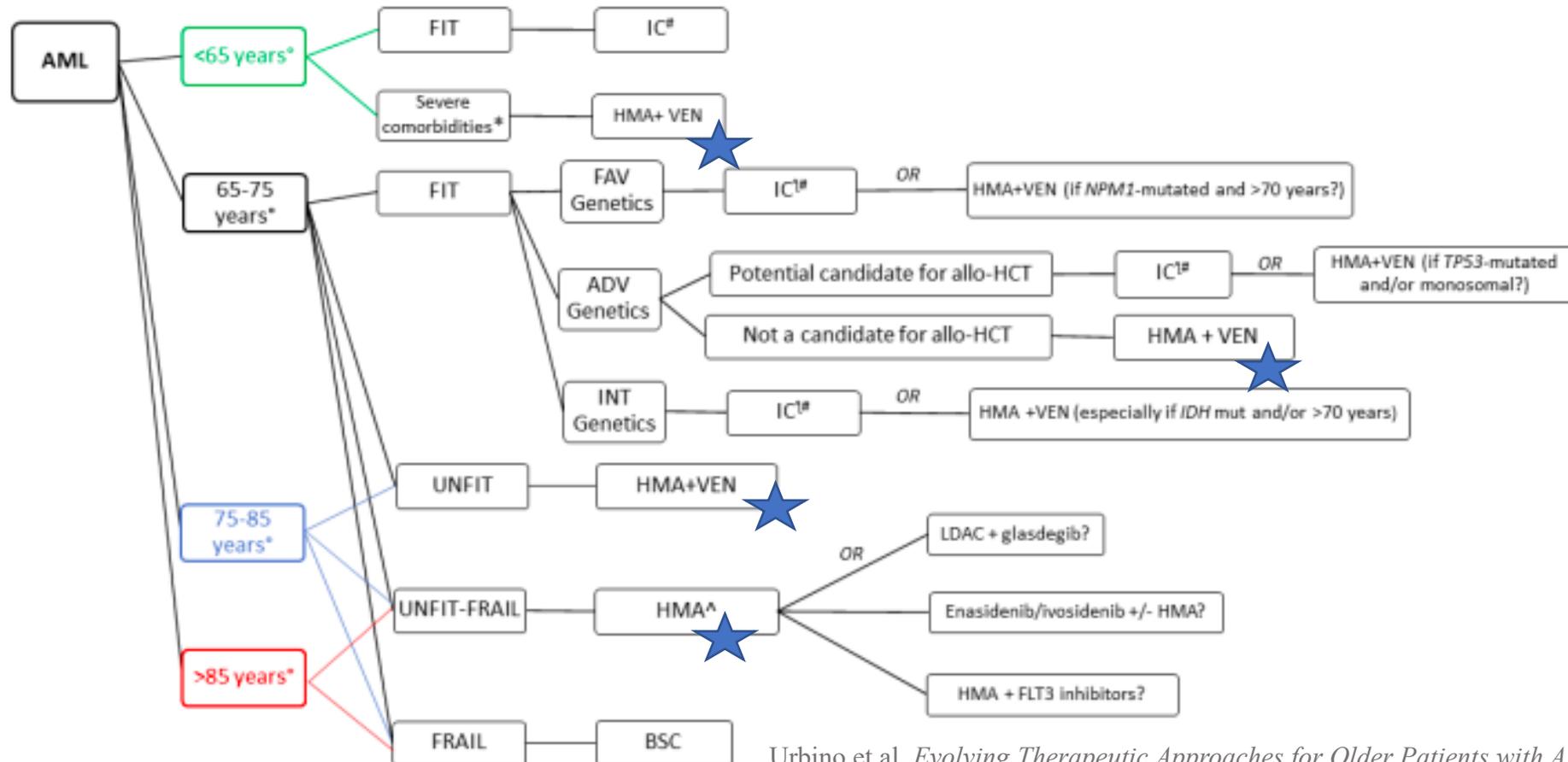
- Mutation de NPM1 avec ratio FLT3-ITD élevé
- NPM1 sauvage sans FLT3-ITD ou avec ratio FLT3-ITD faible (sans anomalie génétique défavorable)
- t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
- Anomalie cytogénétique ni favorable, ni défavorable

## Défavorable

- t(6;9)(p23;q34.1) ; DEK-NUP214
- t(v;11q23.3); KMT2A réarrangé
- t(9;22)(q34.1;q11.2) ; BCR-ABL1
- inv(3)(q21.3;q26.2) ou t(3;3)(q21.2;q26.2); GATA2, MECOM (EVI1)
- -5 ou del(5q); -7; -17/anomalie 17p
- Caryotype complexe ou monosomal
- NPM1 sauvage et FLT3-ITD élevé
- Mutation de RUNX1
- Mutation ASXL1
- Mutation TP53

# Prise en charge LAM du sujet âgé

- Au-delà de l'âge chronologique : *fit, unfit* ou *frail*
- Classifications *versus* échelles (ex : *score de Charlson*)

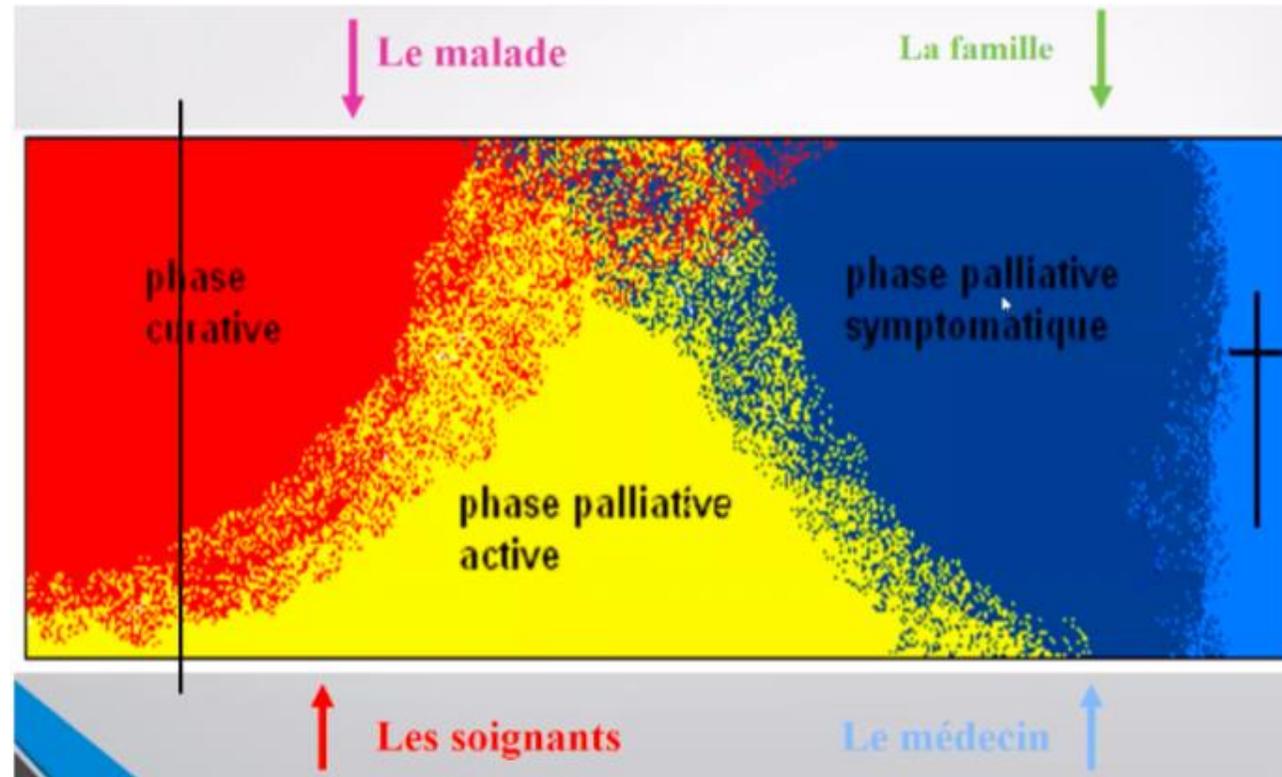


# Traitements non intensifs

Caractéristiques	5-AZA	LDAC
<b>Classes pharmacologiques</b>	Analogue des pyrimidines	Analogue des purines
<b>Mécanismes d'action</b>	Hypométhylation ADN	Agent différenciant
<b>Posologies</b>	75mg/m <sup>2</sup> 7jours/28	20mgX2/jour 10jours/28
<b>Modalités de délivrance</b>	Hospitalière	Domicile
<b>OS médiane</b>	9-24 mois	4-9 mois
<b>Taux de RC</b>	20%	5-29%
<b>Facteurs prédictifs de survie</b>	ECOG, cytogénétique, blastose, âge, LDH, comorbidités	ECOG, cytogénétique
<b>Effets indésirables</b>	Cytopénies, infections, réactions locales	Cytopénies, infections, atteintes muqueuses

# Démarche palliative

- Accès plus tardif et moins fréquent qu'en oncologie
- Limite curatif/palliatif floue : pas d'acharnement mais pas d'abandon



RATIONNEL ET OBJECTIFS  
METHODES

# Rationnel et objectifs de l'étude

- Rares données publiées en vie réelle sur les facteurs prédictifs de mortalité précoce ou de survie tardive des LAM non éligibles à traitement intensif traitées par 5-AZA ou LDAC
- Objectifs :
  - survie globale en fonction du traitement
  - réponse au traitement,
  - facteurs prédictifs d'une mortalité précoce et d'une survie à long terme,
  - qualité de vie : tolérance et indépendance transfusionnelle,
  - prise en charge palliative au sein du CHU d'Amiens.

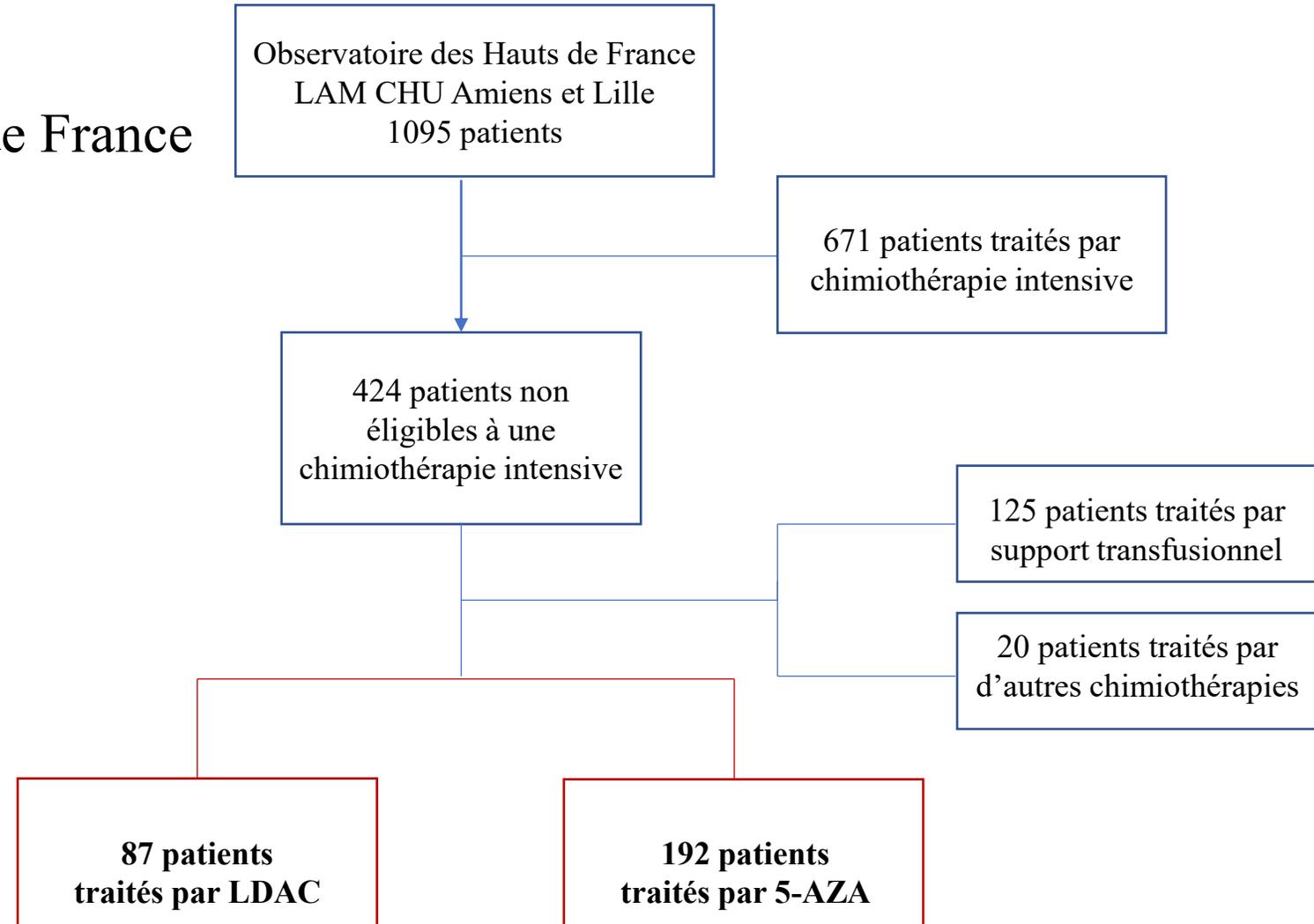
# Méthodes

- Observatoire des LAM des Hauts de France

- Depuis 2007
- 400 LAM/an
- 9 centres

- Période d'étude :

- Janvier 2009 à septembre 2019
- 279 patients



# RÉSULTATS

# Caractéristiques de la population

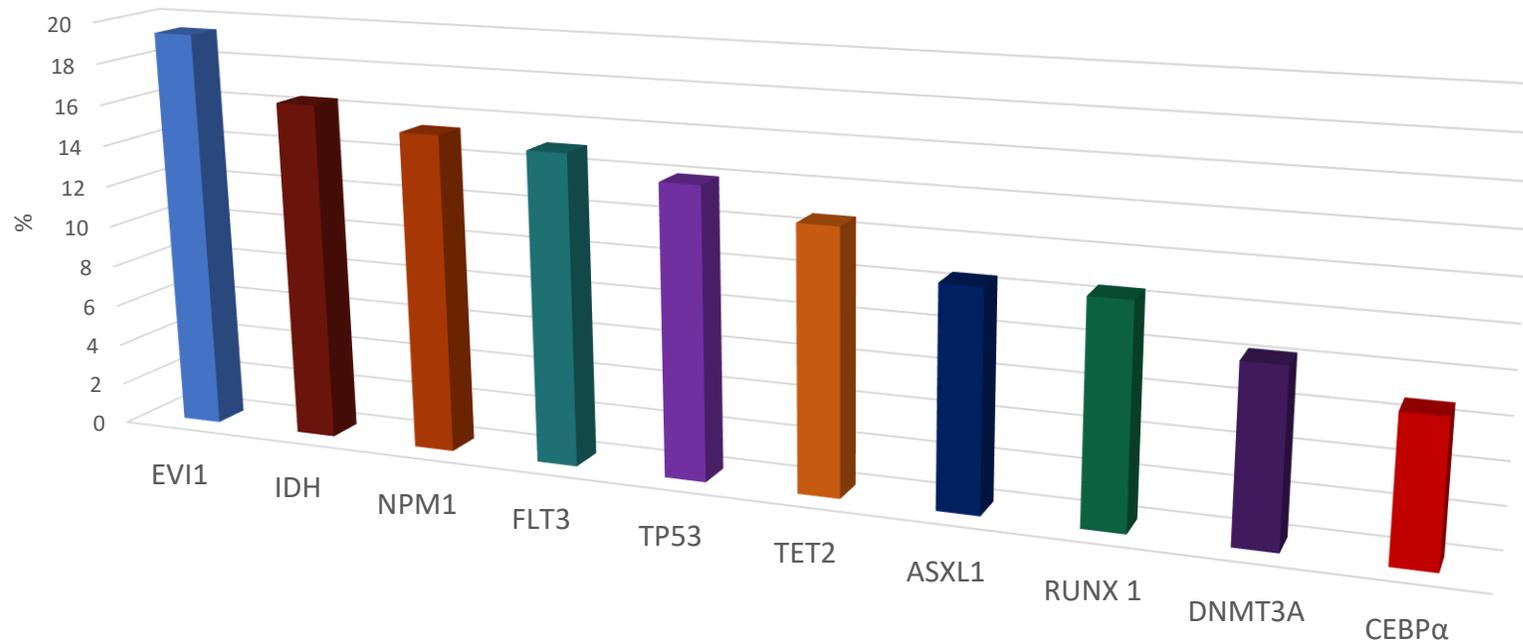
Variable	LDAC (n= 87 )	5-AZA (n= 192)	Total (n = 279)	p value
Age médian, années [1er-3e quartiles]	79 [75 - 83]	74 [68 - 79]	76 [70 - 81]	<0.001
Sexe n (%)				0.955
Femmes	42 (48.3)	95 (49.5)	137 (49.1)	
Hommes	45 (51.7)	97 (50.5)	142 (50.9)	
ECOG n (%)	(N=80)	(N=182)	(N=262)	0.496
0	19 (23.7)	34 (18.7)	53 (20.2)	
1	32 (40.2)	88 (48.4)	120 (45.8)	
2	17 (21.2)	43 (23.6)	60 (22.9)	
3	11 (13.7)	16 (8.8)	27 (10.3)	
4	1 (1.2)	1 (0.5)	2 (0.76)	
Score Charlson, médiane [1er-3equartiles]	7 [6 - 8]	6 [5 - 7]	6 [5 - 7]	0.007
Ferritine (µg/L), médiane [1er-3e quartiles]	909 [387 - 1512]	574 [392 - 1296]	682 [389 - 1381]	0.282
Albumine (g/L), médiane [1er-3e quartiles]	35 [30 - 41]	38 [34 - 42]	37 [33 - 42]	0.020
Albumine (cat), n/N (%)	(N=64)	(N=152)	(N=216)	0.032
<30g/L	14 (21.9)	15 (9.9)	29 (13.4)	
≥30g/L	50 (78.1)	137 (90.1)	187 (86.6)	

# Caractéristiques de la LAM

Variable	LDAC (n= 87 )	5-AZA (n= 192)	Total (n = 279)	p value
<b>Leucocytes (G/L), médiane [IQR]</b>	8.5 [2.3 - 35]	3.2 [1.8- 7.7]	3.5 [1.8 - 12.9]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Hb (g/dL), médiane [IQR]</b>	9.1 [7.8 - 10.9]	9.0 [7.9 - 10.4]	9.1 [7.8 - 10.6]	0.594
<b>Plaquettes (G/L), médiane [IQR]</b>	75 [45 - 127]	55.5 [30 - 91]	61 [33 - 111]	<b>0.005</b>
<b>Blastose médullaire (%) médiane [IQR]</b>	40 [27 - 64]	38 [27 - 58]	39 [27 - 60]	0.508
<b>Classification LAM selon OMS 2016, n (%)</b>				<b>&lt;0.001</b>
Anomalies cytogénétiques récurrentes	19 (21.8)	16 (8.3)	35 (12.5)	
Anomalies associées aux myélodysplasies	31 (35.6)	80 (41.7)	111 (39.8)	
Néoplasies myéloïdes post chimiothérapies	2 (2.3)	35 (18.2)	37 (13.3)	
LAM NOS	35 (40.3)	61 (31.8)	96 (34.4)	
<b>Classification LAM selon ELN 2017, n (%)</b>	N=70	N=174	N=244	<b>&lt;0.001</b>
Favorable	13 (18.6)	25 (14.4)	38 (15.6)	
Intermédiaire	40 (57.1)	41 (23.6)	81 (33.2)	
Défavorable	17 (24.3)	108 (62.1)	125 (51.2)	
<b>Détails caryotypes, n (%)</b>	N=65	N=165	N=230	<b>&lt;0.001</b>
Normal	41 (63.2)	39 (23.6)	80 (34.8)	
1 anomalie	8 (12.3)	23 (13.9)	31 (13.5)	
2 anomalies	2 (3.1)	4 (2.4)	6 (2.6)	
≥ 3 anomalies	2 (3.1)	18 (10.9)	20 (8.7)	
Monosomie 7	1 (1.5)	27 (16.3)	28 (12.7)	
Monosomal	4 (6.0)	53 (32.3)	57 (24.8)	
Autres	7 (10.8)	1 (0.6)	8 (2.9)	

# Caractéristiques moléculaires

- n=173 soit 62% de la cohorte
- Nombre médian de mutations : 2 IQR [1 - 3]



# Prise en charge palliative spécifique

- Faible recours (27%)
- Grande hétérogénéité de délais avant le décès
- Pas de différence sur la survie
- Démarche palliative intégrée au sein des services

Caractéristiques du suivi spécifique	Amiens (n=129)
<b>Nombre de patients</b>	35
<b>Equipe Mobile de Soins Palliatifs</b>	31
<b>Unité de Soins Palliatifs</b>	6
<b>Réseau de Soins Palliatifs au domicile</b>	3
<b>Temps moyen 1<sup>er</sup> contact – décès (mois)</b>	4 (0 ; 54)
<b>Délai médian dernière cure – décès (mois)</b>	1 [1 - 5]

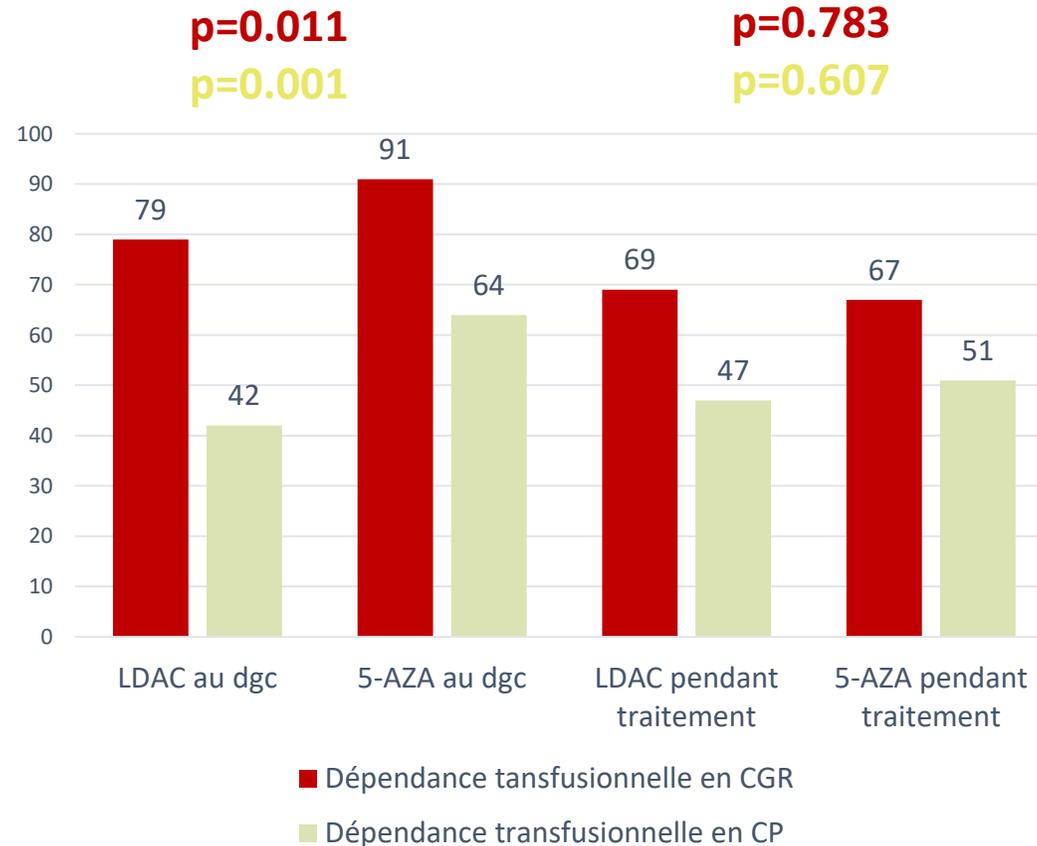
# Efficacité

- Délai suivi médian de 6.9 mois [1.9 – 11.6]
- Taux de RC globale : 27.3%

Variable	LDAC (n=87)	5-AZA (n=192)	p value
Taux de RC, n (%)	23 (26.4)	53 (27.7)	0.885
Délai médian d'obtention RC (mois)	3.6 [2.5 - 4.4]	5.1 [3.4 - 5.8]	0.026
Durée réponse (mois)	8.2 [4.7 - 19.3]	5.5 [3.6 - 10.8]	0.260
Taux de rechute, n (%)	18 (20.7)	38 (19.8)	0.873

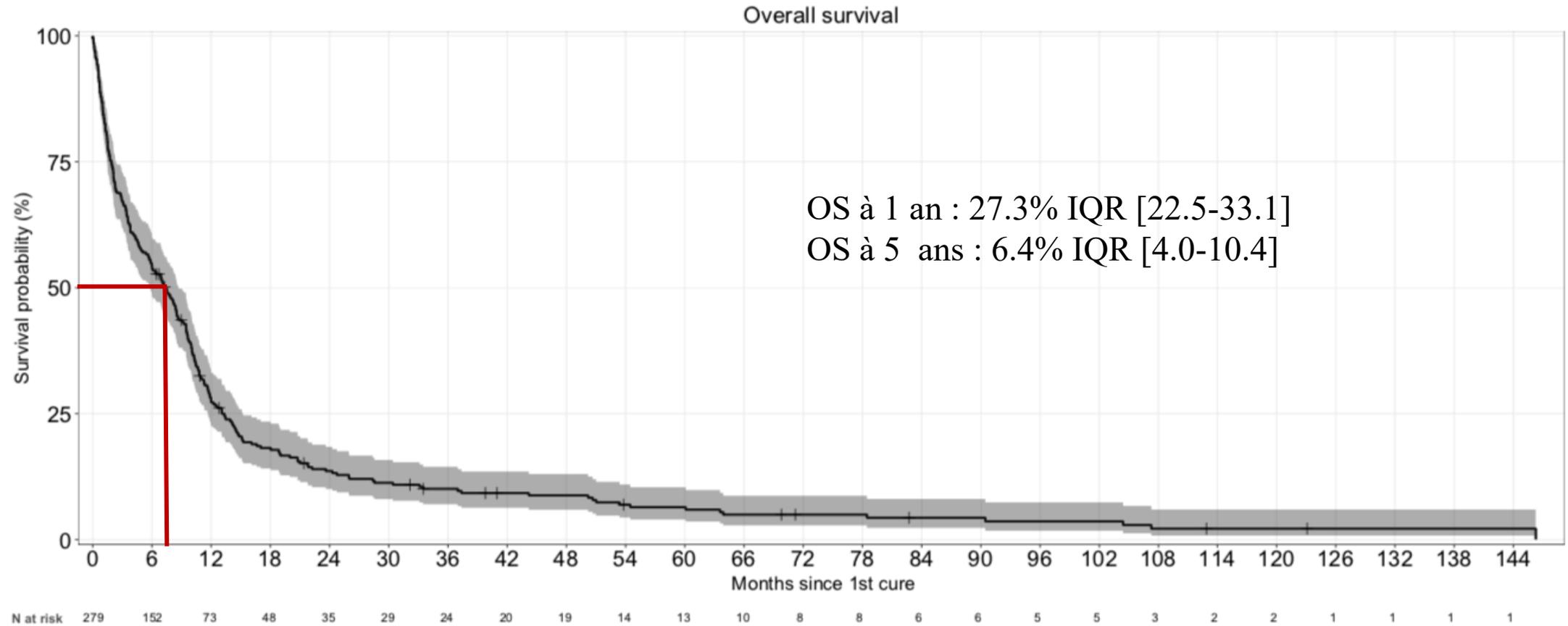
# Tolérance

- Complications Infectieuses avec hospitalisation : 69%
- Recours et dépendances transfusionnels :



# Survie globale

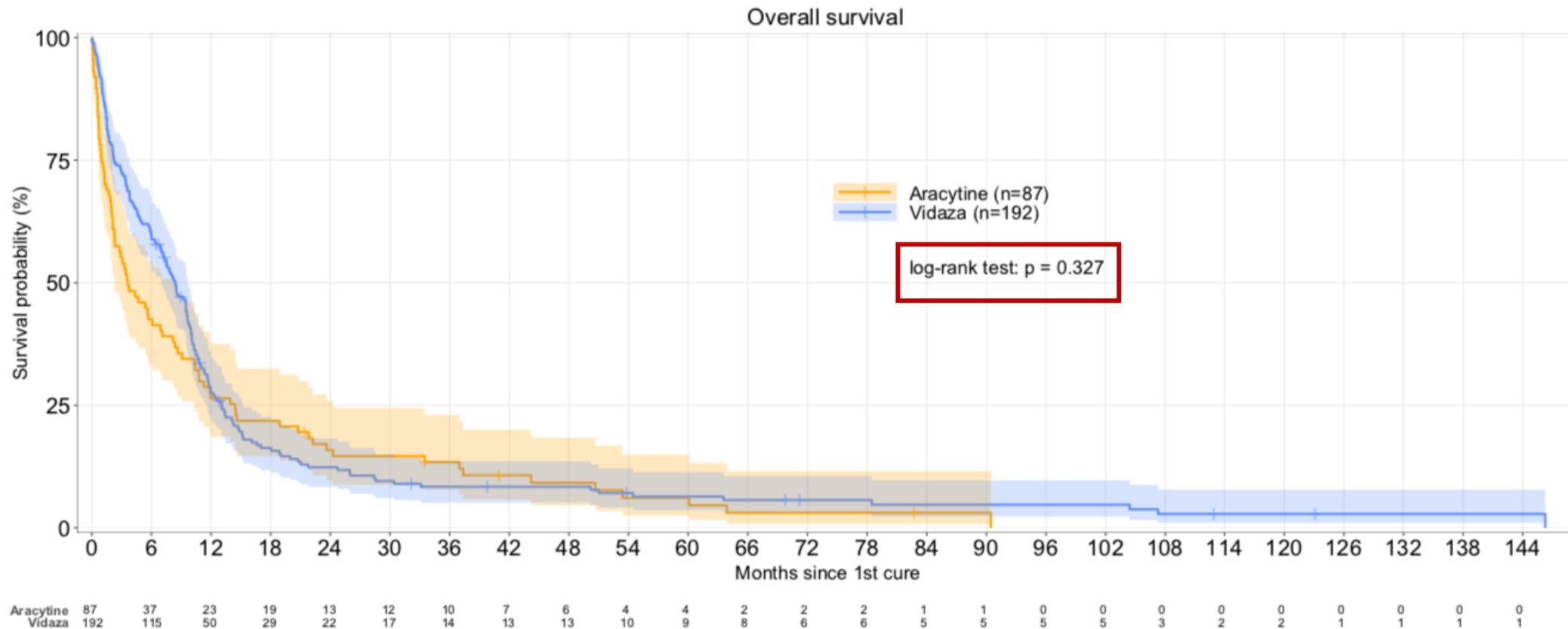
OS médiane 7.8 mois, IQR [2.5 - 13.6]



# Survie globale en fonction du traitement

- OS médiane LDAC : 4.8 mois IQR [2.13 - 14.41]
- OS médiane 5-AZA : 8.9 mois IQR [3.24 - 13.47]

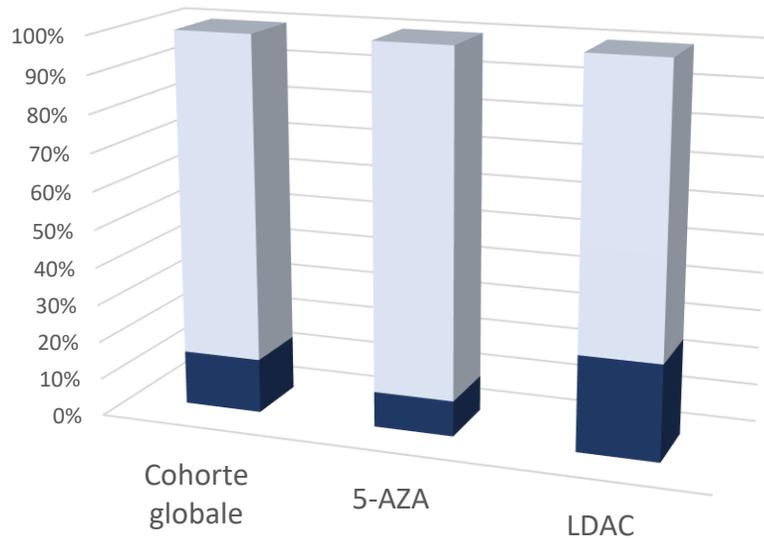
p=0.046



# Mortalité

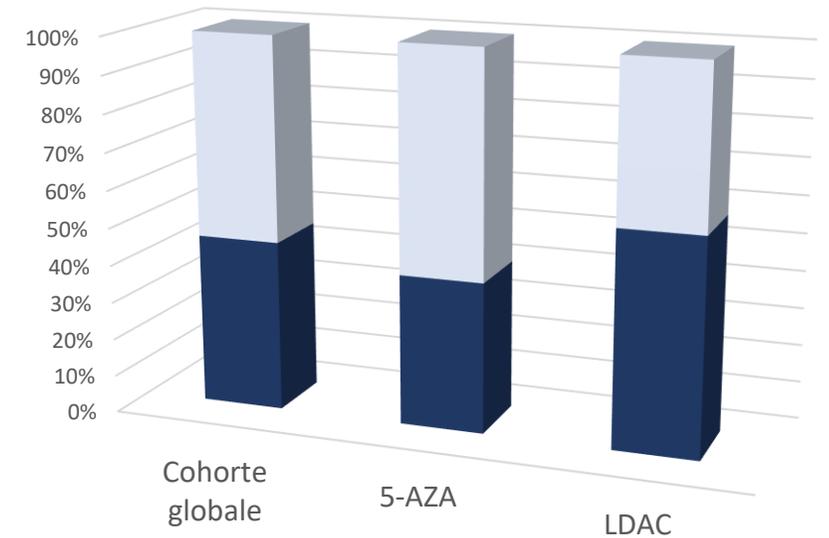
Cause de décès	LDAC (n= 83 )	5-AZA (n= 179)	Total (n =262)
LAM	69 (83.2%)	106 (59.2%)	175 (66.8%)
Sepsis	7 (8,4%)	46 (25,7%)	53 (20.2%)
Hémorragie	3 (3.6%)	8 (4.5%)	11 (4.2%)
Cancer solide	0	5 (2.8%)	5 (1.9%)
Autres	4 (4.8%)	14 (7.8%)	18 (6.9%)

Mortalité à 30 jours



■ Décédés ■ Vivants **p<0.001**

Mortalité à 6 mois



■ Décédés ■ Vivants **p =0.010**

# Facteurs de risque de mortalité

Variable	Mortalité à 30 jours OR [95% CI]	Mortalité à 6 mois OR [95% CI]	Mortalité après 6 mois HR [95% CI]
<b>5-AZA/LDAC</b>	<b>0.28 [0.09 - 0.84]</b> p=0.023	0.50 [0.23 - 1.08] p=0.078	1.06 [0.72-1.56] p= 0.781
<b>ECOG</b>			
2	3.59 [0.98 - 13.11] p=0.053	<b>3.63 [1.44 - 9.16]</b> p=0.006	NS
3	2.61 [0.54 - 12.68] p=0.233	<b>5.47 [1.62 - 18.42]</b> p=0.006	NS
<b>Score de Charlson</b>	NS	NS	0.93 [0.84- 1.04] p=0.211
<b>Albumine</b>	<b>0.16 [0.05 - 0.48]</b> p<0.001	<b>0.21 [0.07 - 0.67]</b> p=0.008	<b>0.65 [0.44- 0.96]</b> p=0.030
<b>Leucocytes</b>	1.00 [0.98 - 1.01] p=0.906	1.00 [0.99 - 1.01] p=0.863	1.00 [0.99 - 1.01] p=0.826
<b>Blastes médullaires</b>	NS	<b>7.11 [1.82 - 27.82]</b> p= 0.005	NS
<b>Classification ELN 2017</b>			
Favorable/intermédiaire	2.60 [0.27 - 24.72] p=0.405	0.60 [0.2 - 1.8] p=0.361	0.92 [0.59-1.43] p=0.711
Défavorable/intermédiaire	0.56 [0.07 - 4.69] p= 0.592	1.46 [0.69 - 3.12] p=0.326	1.28 [0.90- 1.82] p=0.167
<b>Classification de Lindsley</b>			
LAM de novo	1.41 [0.51 - 3.88] p=0.511	0.89 [0.43 - 1.85] p= 0.763	0.94 [0.56-1.58] p= 0.825
LAM secondaires	0.34 [0.08 - 1.52] p= 0.157	1.19 [0.57 - 2.48] p= 0.647	1.32 [0.78-2.24] p= 0.307
TP53	1. [0.27 - 3.68] p=1.000	1.98 [0.83 - 4.74] p= 0.126	0.78 [0.37-1.63] p= 0.503
<b>FLT3</b>	1.06 [0.09 - 12.28] p= 0.961	0.41 [0.06 - 3.01] p= 0.381	1.09 [0.27-4.44] p= 0.900

# DISCUSSION

# L'état nutritionnel un enjeu majeur

- Albumine : seuil  $< 30$  g/L
- Seul paramètre constant impactant la mortalité précoce et tardive
  
- Plus précise que l'indice de masse corporelle
- Mais moins ajustée que la préalbumine

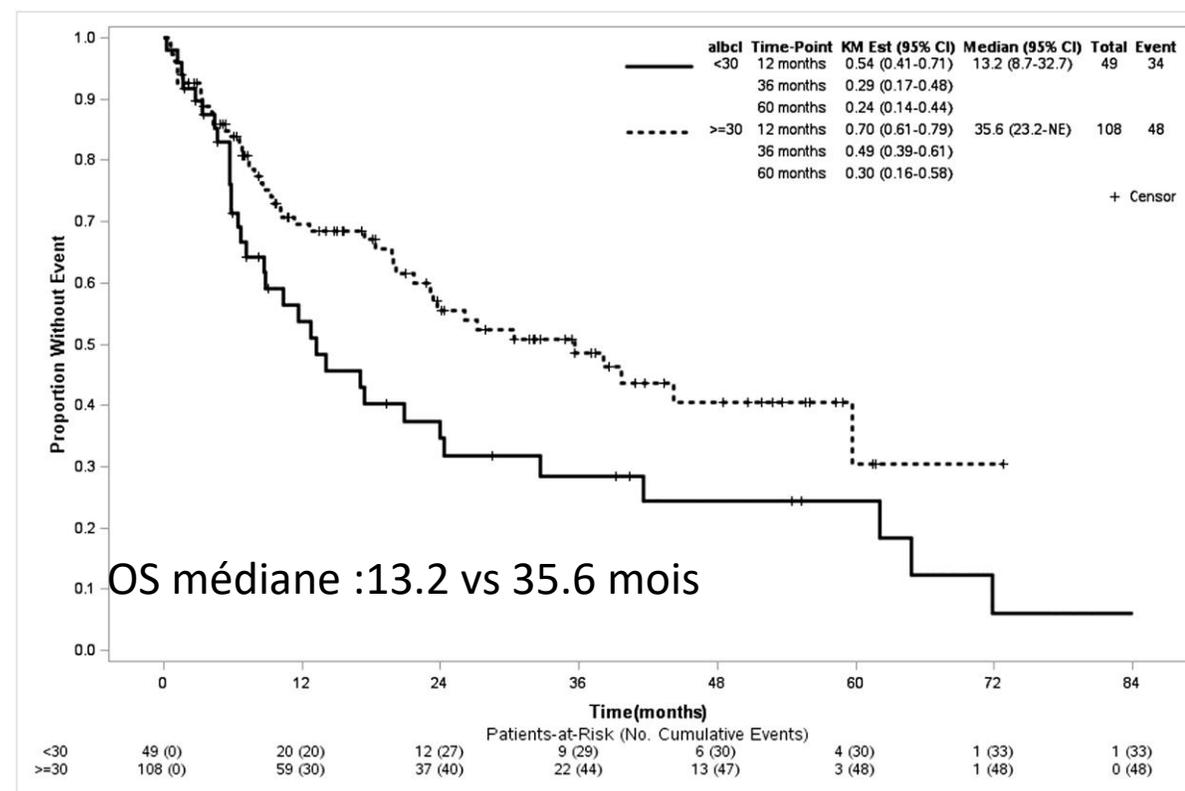
# Seuil albumine <30g/L

- Facteur de risque de mortalité à 4 semaines des LAM éligibles à un traitement intensif

Sasaki and all, *Prediction of early (4-week) mortality in acute myeloid leukemia with intensive chemotherapy*. Am J Hematol. 2022.

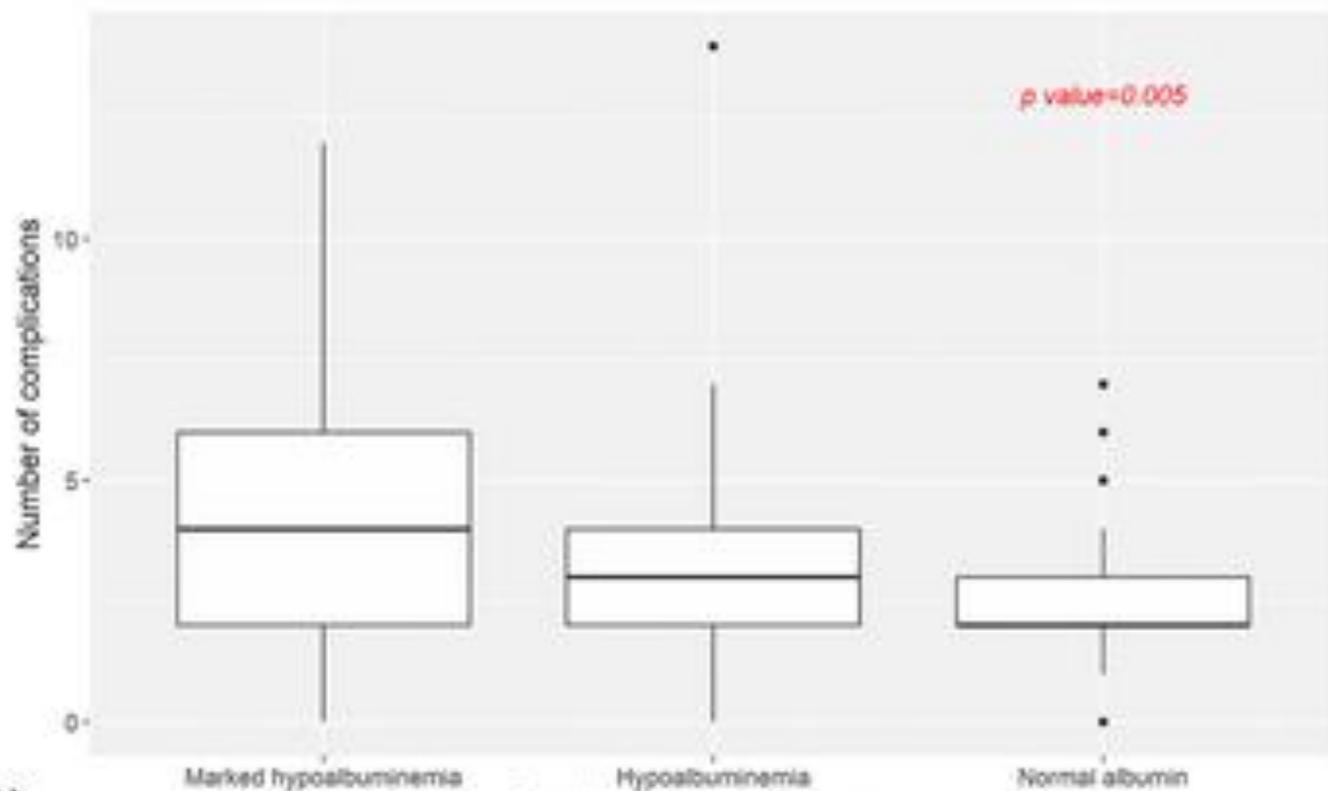
- Facteur déterminant de la survie et de la rechute des LAM éligibles à un traitement intensif vs IMC

Filliatre-Clement and all, L, *Which prognostic factor for survival in patients with acute myeloblastic leukaemia ?*  
Hematol Oncol. févr 2019.



# Albumine et risque de complications

(A)



(B)

<25 g/L

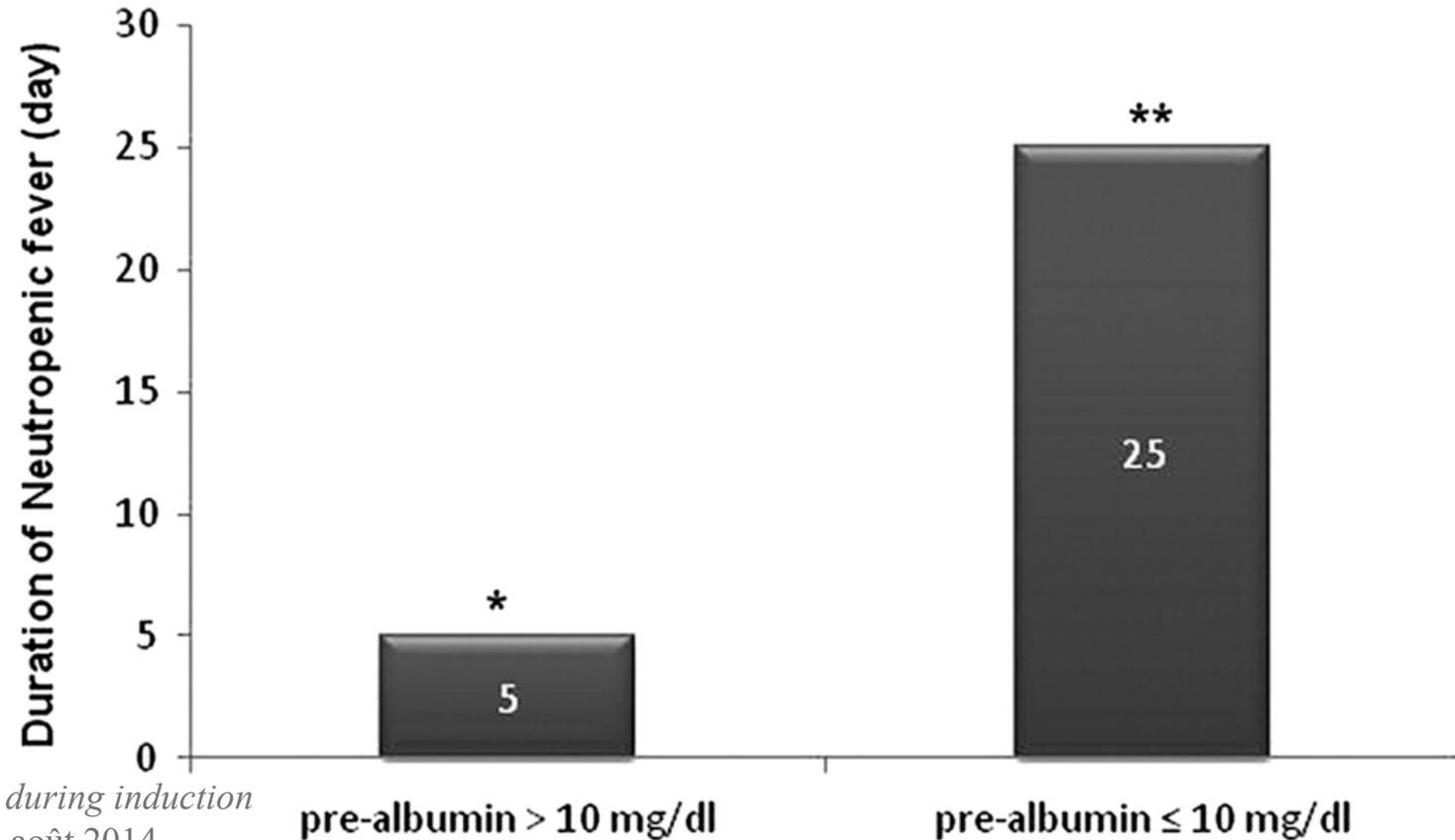
25-34 g/L

Number of grade $\geq 3$ treatment complications	N=416 (%)
Neutropenic Fever	96 (23%)
Infectious	60 (14%)
Cardiac	42 (10%)
Renal	34 (8%)
Respiratory	34 (8%)
Dermatologic	21 (5%)

# Préalbumine

- Importance de l'état nutritionnel :
  - Complications infectieuses
  - Durée d'aplasie fébrile
  - Durée d'hospitalisation

→ SURVIE



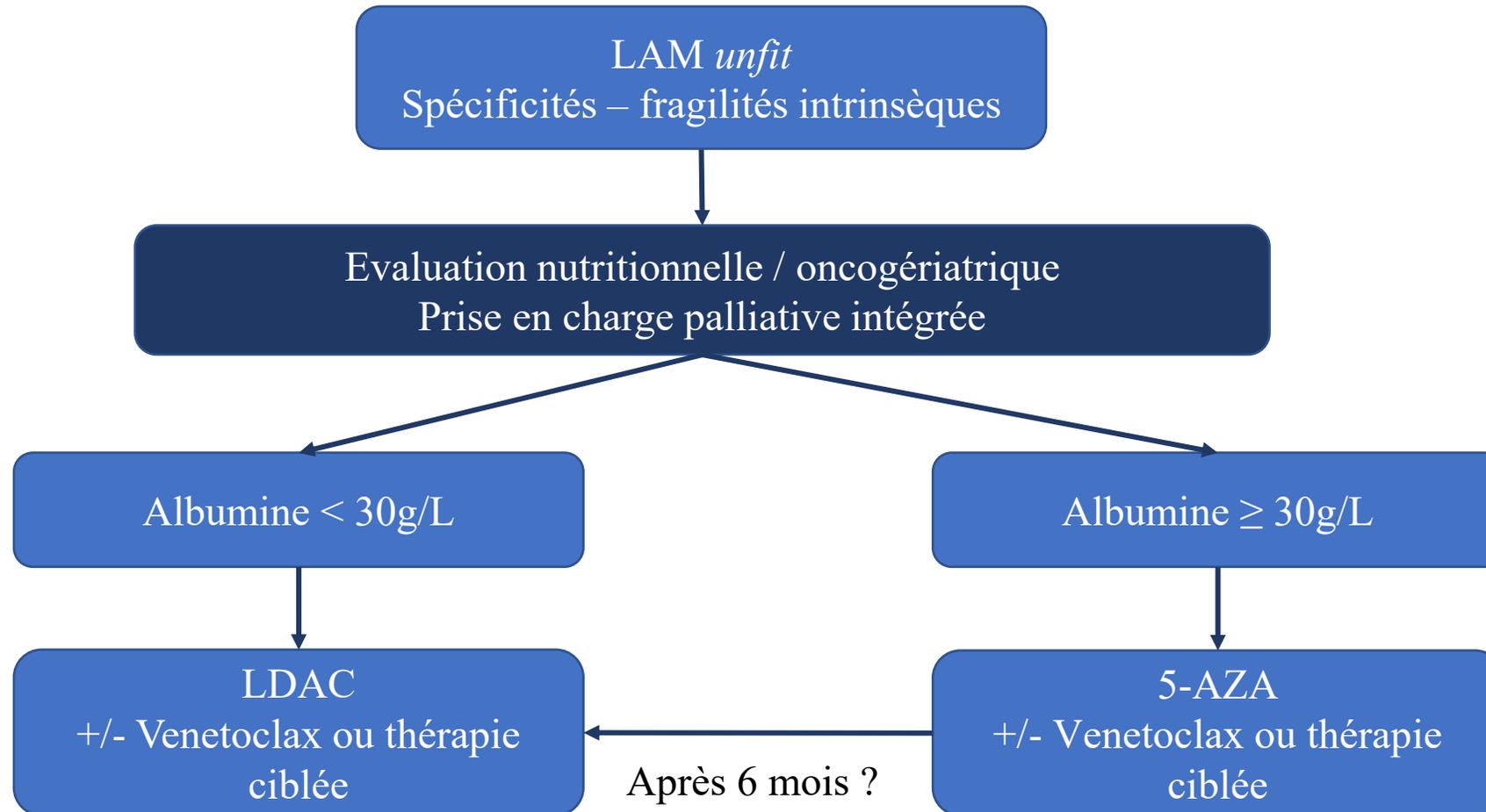
# Prise en charge palliative précoce à développer

- Pronostic sombre vs faible recours et tardif
  - CHU Amiens : 27% des patients, délai médian/décès de 4.6 mois
  - El Jawahri and all*, 16.2% des patients, délai médian 7 jours
- Bénéfices attendus : qualité de vie
  - réduction du temps d'hospitalisation,
  - réduction des symptômes dépressifs et anxieux,
  - réduction des chimiothérapies en fin de vie,
  - ouverture des discussions sur la fin de vie,
  - soutien soignant
- Démarche palliative intégrée au sein des services (EMSP)



# CONCLUSION

# Conclusion : LAM unfit



# Remerciements

- Observatoire des LAM des Hauts de France
  - Pr Preudhomme
  - Cécile Frimat
  - Céline Rodriguez
  - l'équipe du Laboratoire d'hématologie de Lille (CBP)
- Service d'hématologie du CHU de Lille
  - Céline Berthon
- Service d'hématologie du CHU d'Amiens
- Laboratoire d'hématologie du CHU d'Amiens
- Analyses statistiques :
  - Stéphane Morisset

