

TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes

Js Welch, AA Petti, C Fronick et al

Washington University School of Medicine

New England J Med vol 375 n° 21 p2023-36

Novembre 2016

Introduction

- Patients LAM > 60 ans avec Cytogénétique défavorable ont une espérance de vie d'environ 1 an
- Mutations de *TP53* sont trouvés dans les LAM des sujets les plus âgés et le plus souvent associée à K défavorable. Résistants à la chimiothérapie (survie : 4-6 mois)
- La 5 aza2' déoxycytidine (Décitabine) est un agent déméthylant utilisé dans le traitement des MDS et LAM du sujet âgé avec une efficacité médiocre 20-35% de réponse partielle ou totale.
- Efficacité peut être augmentée si on augmente la durée de la cure de J1-10 au lieu de J1-5 (40 à 64% de réponse)
- Plusieurs marqueurs étudiés pour prédire la réponse (méthylation de l'ADN; mutations *DNMT3A*, *IDH1/2*, *TET2*, expression de miR 29b) résultats contradictoires (inconnus dans le cas de TT par Decitabine)
- Les nouvelles méthodes d'études permettent de mieux définir les anomalies génétique et de réaliser leur suivi en maladie résiduelle avec une plus grande sensibilité

Objectifs de l'étude

- Objectif principal : établir une corrélation entre le statut mutationnel des patients et la réponse clinique au traitement
- Objectif 2aire : établie une corrélation entre la diminution de la charge allélique de la mutation et la réponse au traitement

Définition des réponses :

Rémission complète (<5% de blastes) et NFS normale

complète rémission sans normalisation de la NFS

rémission morphologique (MDS)

avec amélioration hématologique

sans amélioration

réponse partielle

maladie stable

Progression

- Mo obtenue à J0, J10 et j28 du premier cycle puis tous les J28
- Etude de la méthylation et dosage de la décitabine

Critères d'inclusion

- LAM (non LAP) de novo > 60 ans, LAM en rechute et SMD transfusion dépendants
- Assez bon état général pour recevoir le traitement
- Inclusion initiale 84 patients recevant en moyenne 2 cycles de traitement (20mg/m² J1-J10)
- Cohorte d'extension : 32 patients dont 24 en rechute de LAM recevant le traitement de J1-J10 (HU Chicago) et 8 LAM traitées de J1-J5 (Washington)
- Définition de la cytogénétique défavorable:
 - K complexe avec 3 anomalies ou plus
 - Délétions ou monosomies des chromosomes 5; 7 et 17 à l'exception de la del(5q) isolée dans les SMD

Méthode et patients (n= 116)

- Les patients avaient une LAM d'emblée (54), une LAM en rechute (36),
- 26 MDS dont 9 avec score IPSS élevé, 8 Int 2; 8 Inter 1, 1 faible risque
- La cytogénétique était favorable (5 cas), Interm (66), défavorable (43), non faite (2)
- 99/116 patients ont été séquencés
 - Etude de l'exome entier avec la plateforme Illumina HiSeq 2000 (39 pts)
 - soit à l'aide de sondes couvrant 264 régions impliqués dans les LAM (15pts)
 - mutations de 8 gènes ciblés (*TP53, DNMT3A, IDH1, IDH2, ASXL1, SRSF2, U2AF1 et SF3B1*) (45 pts)
- Méthylation de l'ADN (cohorte initiale)

Réponse au traitement

- Réponse hématologique
- Réponse avec diminution du taux de blastes MO (32%)
 - Rémission Complète 15/116 (13%)
 - Réponse sans normalisation de la NFS 24/116 (21%)
- Réponse avec normalisation morphologique (12%)
 - NFS normalisée : 6
 - NFS non améliorée : 8
- Absence de normalisation des blastes de la MO (54%)
- 9 Réponses partielles, 23 stables, 19 progressions

- 12 non évaluables (sortis de l'essai avant J28)

- Effet toxiques :
 - 128 événements de grade 3-5 essentiellement des neutropénies (56 patients avec 93 épisodes de neutropénies fébriles), 8 avec complications hémorragiques, 8 patients décédés.
- La médiane de survie des 19/84 patients en vie est de 19 mois

Réponse moléculaire

54 patients étudiées de façon séquentielle

Bonne corrélation la diminution de leur mutation initiale avec la réponse morphologique et cytogénétique.

La disparition des blastes précède la diminution de la mutation (15/54 patients).

Mais la mutation ne disparaît pas totalement

9 patients ont présenté des clones réfractaires au traitement

Chez 9 patients étudiés à la rechute une augmentation d'un ou plusieurs sous clone est observée

Des clones émergents ont été observés dans 7/22 patients répondeurs (2 avec mutations dans des gènes identifiés dans les CHIP : *DNMT3A* et *PPM1D*) sans corrélation avec une anomalie de la NFS persistante

Corrélation entre la réponse au traitement et le profil génétique

- Pas de différence de profil de méthylation entre J0 et J10 entre les répondeurs et non R
- Réponse partielle ou complète (diminution des blastes)
 - - 29/43 (67%) patients avec K défavorable vs 24/71 (34%) de ceux avec K Interm ou favorable
 - - 21/21 cas *TP53* mutés ont une réponse médullaire vs 32/78 *TP53* wt (41%) $p = 0,02$
- La réponse est de courte durée (< 1 an après arrêt du traitement).
- Hétérogénéité de la cohorte et pas de groupe contrôle

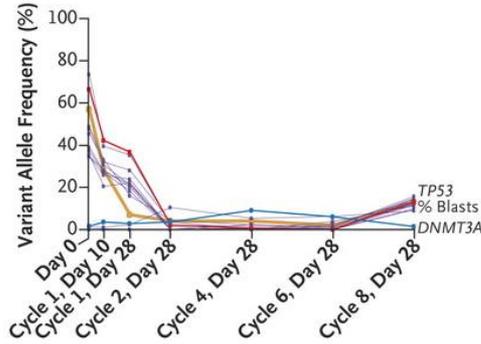
Corrélation entre la survie et les biomarqueurs

- 20/21 patients avec mut *TP53* avaient une cytogénétique défavorable (1 échec de K) médiane de survie 11,6 mois des K défavorables vs 10 mois Interm ou faible risque cytogénétique
- Survie des *TP53* mut : 12,7 mois vs 15,4 mois *TP53* wt.
- *TP53* mut tendance à dim la survie des MDS mais pas des LAM
- La consolidation par allogreffe de moelle prédit la meilleur survie et n'est pas affectée par le statut mutationnel

Etude de la maladie résiduelle sur différents paramètres

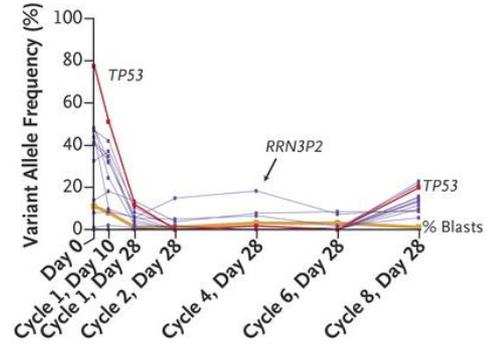
— TP53
— DNMT3a
— Autre
— blastes

B Patient 1004 with AML, Complete Remission, Complete Cytogenetic Remission



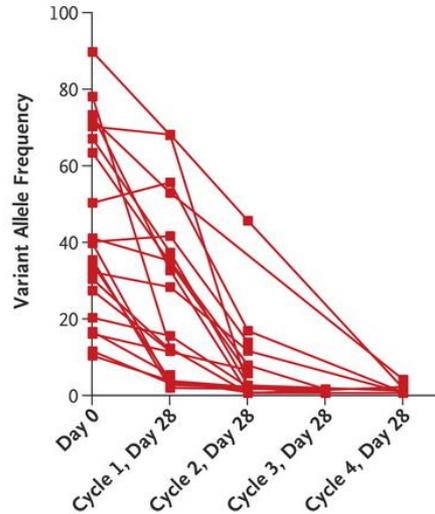
Percent							
Del(5q)	80	55	51	5	0	0	27
Del(13q)	73	54	45	0	0	0	22
Del(17p)	82	51	43	0	0	0	17

C Patient 1023 with MDS, Morphologic Complete Remission, Complete Cytogenetic Remission



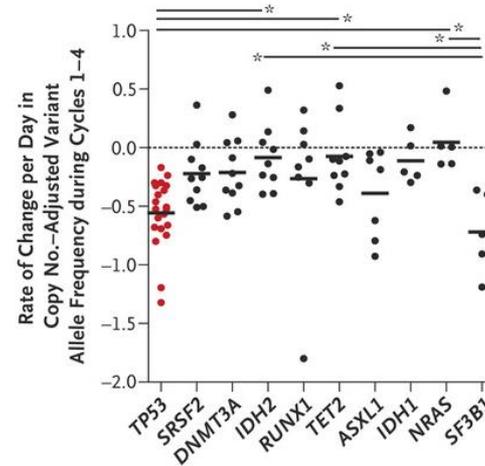
Percent							
Del(5q)	85	61	0	0	0	0	80

D Clearance of TP53 Mutations



21 patients
 Mut TP53
 Décroissance
 De l'allèle muté

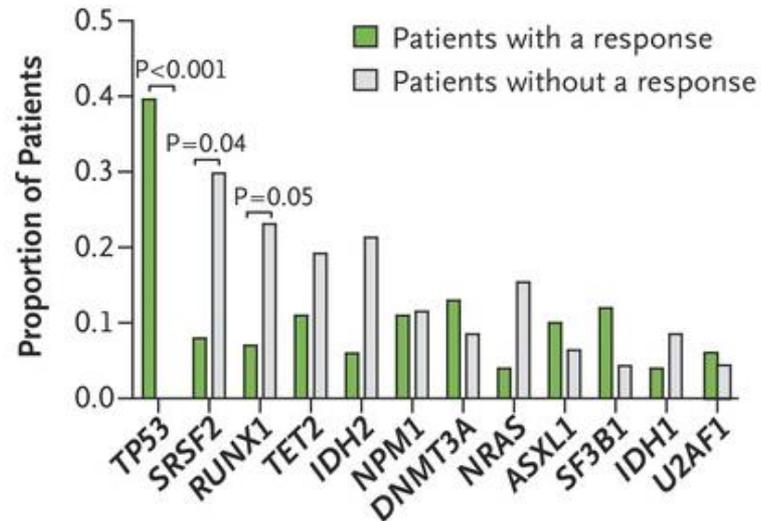
E Clearance of Mutations



Mut / 5 pts ou plus
4 points de suivi

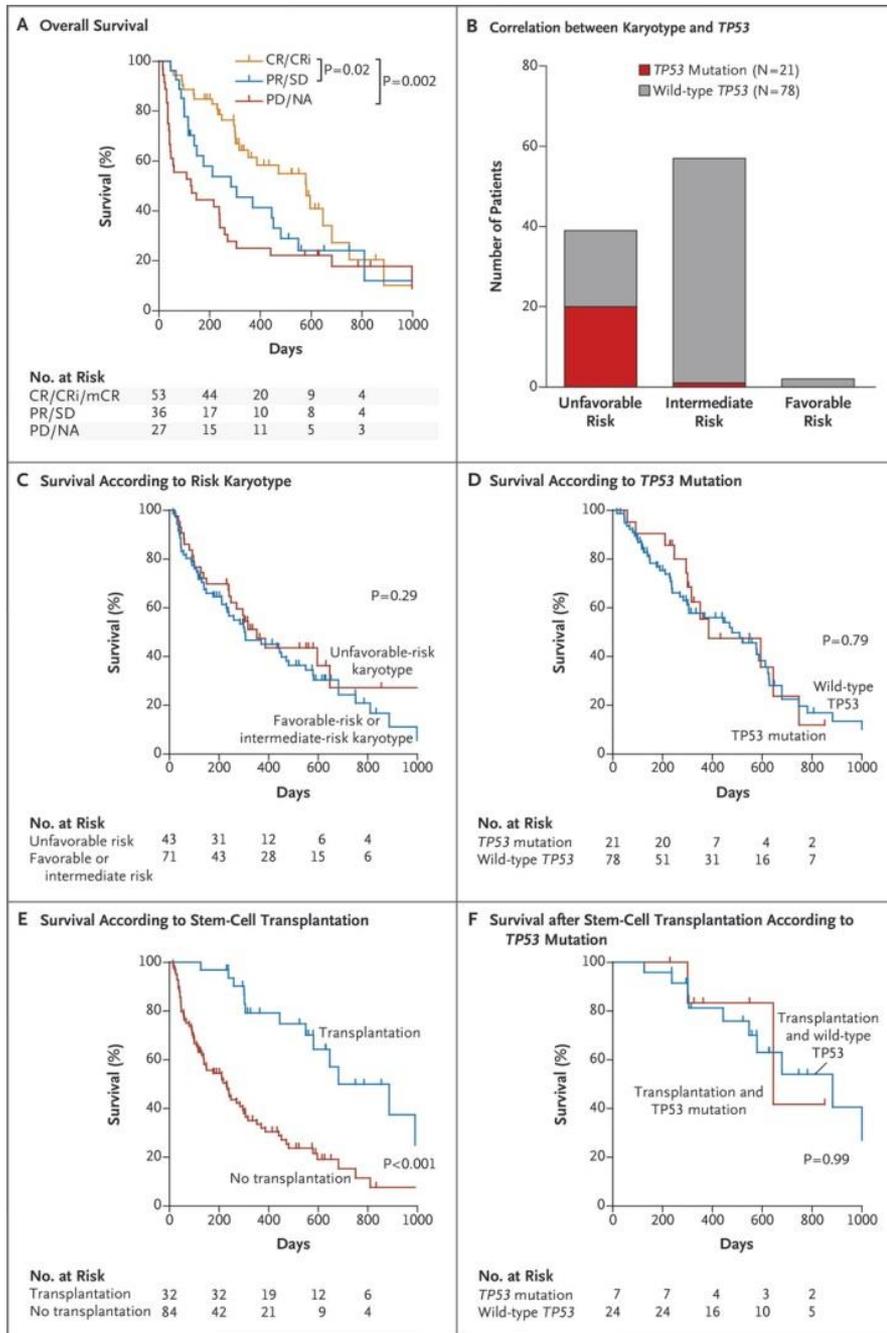
Réponse à la Décitabine en fonction du type de mutation

C Response



Meilleure réponse : mutations de *TP53* et *DNMT3A* ou *SF3B1* (non significatif)
Mauvaise réponse : mut *SRSF2* et *RUNX1*; *IDH2* (ns)

Survie en fonction de
La réponse au TTR



Mutation TP53
Associé aux K défavorables

La survie n'est pas
Influencée par le K

La survie n'est pas
Influencée par TP53

Survie et allogreffe

Conclusion

- La décitabine semble une option thérapeutique pour patients habituellement résistants à la chimiothérapie (caryotype défavorable et /ou mut *TP53*).
- A confirmer dans une étude prospective randomisée.
- La réponse de courte durée en monothérapie et nécessite des traitements complémentaires (entretien) ou si possible greffe de moelle
- Problème des effets secondaires importants / patients souvent âgés
- L'étude génétique permet de mieux définir les options thérapeutique