

Chromosomal Abnormalities and Prognosis in NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia: A Pooled Analysis of Individual Patient Data From Nine International Cohorts

Linus Angenendt, MD1 ; Christoph Röllig, MD2; Pau Montesinos, MD3; David Martínez-Cuadrón, MD3; Eva Barragan, PhD3; Raimundo García, MD4; Carmen Botella, MD5; Pilar Martínez, MD6; Farhad Ravandi, MD7; Tapan Kadia, MD7; Hagop M. Kantarjian, MD7; Jorge Cortes, MD7; Gunnar Juliusson, MD, PhD8; Vladimir Lazarevic, MD, PhD8; Martin Höglund, MD, PhD9; Sören Lehmann, MD, PhD9; Christian Recher, MD, PhD10; Arnaud Pigneux, MD, PhD11; Sarah Bertoli, MD, PhD10; Pierre-Yves Dumas, MD, PhD11; Hervé Dombret, MD12; Claude Preudhomme, MD, PhD13; Jean-Baptiste Micol, MD14; Christine Terré, MD15; Zdeněk Ráčil, MD, PhD16; Jan Novák, MD, PhD17; Pavel Zák, MD, PhD18; Andrew H. Wei, MBBS, PhD19; Ing S. Tiong, MBChB19; Meaghan Wall, MBBS, PhD20; Elihu Estey, MD21; Carole Shaw21; Rita Exeler, PhD22; Lisa Wagenfuhr, PhD2; Friedrich Stözel, MD2; Christian Thiede, MD2; Matthias Stelljes, MD1; Georg Lenz, MD1; Jan-Henrik Mikesch, MD1; Hubert Serve, MD23; Gerhard Ehninger, MD2; Wolfgang E. Berdel, MD1; Michael Kramer, MSc2; Utz Krug, MD24; and Christoph Schliemann, MD1

JCO on line Août 2019

Groupe Favorable Classification ELN

- t(8;21)
- Inv(16)/t(16;16)
- Mut biallélique CEBP α
- **2016 NPM1 mut/FLT3-ITDneg dans caryo normal**
- **2017 NPM1 mut/FLT3-ITDneg or low (<0,5)**
 - Etude 365 patients pas impact présence a.chr sur OS
 - Etude 95 patients impact sur EFS mais pas OSMais pas prise en compte du type a.chr.....
- Impact sur la prise en charge : pas d'allogreffe en 1^{ère} RC

Impact a. chr. chez 2426 patients

NPM1^{mut}/FLT3-ITD^{neg/low} Tt intensif

- 9 groupes Européens, Australiens ou Américains dont ALFA. Exclusion LAM3 et des patients avec SMD
- Revue centralisée des caryos, stratifiés selon ELN 2017
- 426/2426 (17,6%) avec a.chr
 - 14 (0,6%) Fav (CBF)
 - 329 (13,6%) Int
 - 83 (3,4%) Def
- Pour chaque cohorte NPM1wt/FLT3-ITDneg/low avec a.chr Def = cohorte ref risque Def

TABLE 1. Patient Characteristics

Characteristic	NPM1 Mutated, Karyotype			P*	NPM1 Wild Type, Karyotype	
	Normal	Intermediate‡	Adverse		Adverse	P†
No. of patients	2,000	329	83		1,845	
Age, years			+ âgé	.0097§		.034§
Median (range)	56 (18-84)	56 (18-83)	62 (28-79)		58 (18-85)	
Sex			+ H	< .001		.31
Male	875 (43.8)	181 (55.0)	50 (60.2)		1,007 (54.6)	
Female	1,125 (56.2)	148 (45.0)	33 (39.8)		838 (45.4)	
AML type			+LAM2ndaire	.011		.094
De novo	1,805 (90.2)	294 (89.4)	68 (81.9)		1,350 (73.2)	
Secondary	176 (8.8)	35 (10.6)	14 (16.9)		456 (24.7)	
Missing	19 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.2)		39 (2.1)	
WBC, × 10 ⁹ /L				.68§		< .001§
Median (range)	20 (0-453)	18 (1-339)	14 (0-221)		5 (0-468)	
Missing	9 (0.4)	1 (0.3)	3 (3.6)		5 (0.3)	
BM blasts				.73§		< .001§
Median (range)	66 (0-100)	66 (2-99)	67 (16-96)		52 (1-100)	
Missing	120 (6.0)	17 (5.2)	14 (16.9)		108 (5.9)	
FL T3-ITD			+ neg	< .001¶		.47¶
Absent	1,592 (79.6)	292 (88.8)	80 (96.4)		1,799 (97.5)	
Present with low allelic ratio	408 (20.4)	37 (11.2)	3 (3.6)		46 (2.5)	
Allogeneic HSCT			Pas de différence taux allogreffe			
None	1,409 (70.5)	225 (68.4)	58 (69.9)	.38	1,074 (58.2)	.082
CR1	330 (16.5)	67 (20.4)	17 (20.5)		441 (23.9)	
> CR1	254 (12.7)	37 (11.2)	8 (9.6)		321 (17.4)	
Missing	7 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)		9 (0.5)	
Treatment period						
1990-2008	628 (31.4)	111 (33.7)	31 (37.3)	.71	598 (32.4)	.58
2009-2013	768 (38.4)	126 (38.3)	30 (36.1)		760 (41.2)	
2014-2018	604 (30.2)	92 (28.0)	22 (26.5)		487 (26.4)	
Adverse cytogenetic abnormalities						
t(6;9)	—	—	0 (0.0)	—	41 (2.2)	.42¶
t(v;11q23)	—	—	1 (1.2)	—	182 (9.9)	.0036¶
t(9;22)	—	—	2 (2.4)	—	29 (1.6)	.39¶
inv(3)/t(3;3)	—	—	2 (2.4)	—	106 (5.7)	.32¶
−5/del(5q)	—	—	17 (20.5)	—	653 (35.4)	.0053
−7	—	—	17 (20.5)	—	509 (27.6)	.16
abn(17p)	—	—	15 (18.1)	—	461 (25.0)	.15
Monosomal	—	—	21 (25.3)	—	859 (46.6)	< .001
Complex	—	—	59 (71.1)	—	1,129 (61.2)	.070
Follow-up, years						
Median (95% CI)	4.3 (4.0 to 4.5)	4.0 (3.6 to 5.0)	3.5 (2.3 to 8.0)		4.3 (3.7 to 4.8)	

Pour les NPM1 mut Groupe Def associé

NPM1mut Def/
NPMwt Def

+ âgé

Taux GB + élevé

Taux blastes + élevé

- greffes 30,1%v41,5%

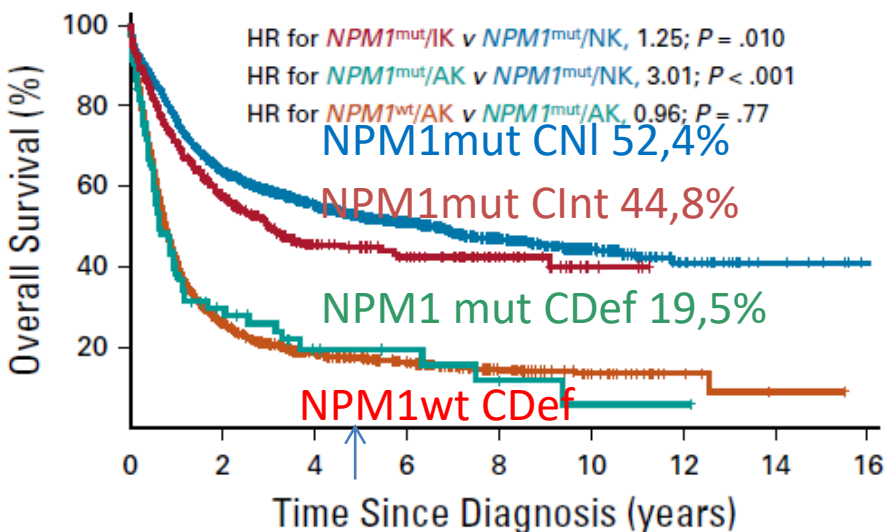
- a11q23,-5/5q-,
monosomique

Taux RC des NPM1^{mut} Def diminué comparable à celui des NPM1^{wt} Def

- NPM1mut/FLT3-ITDneg/low

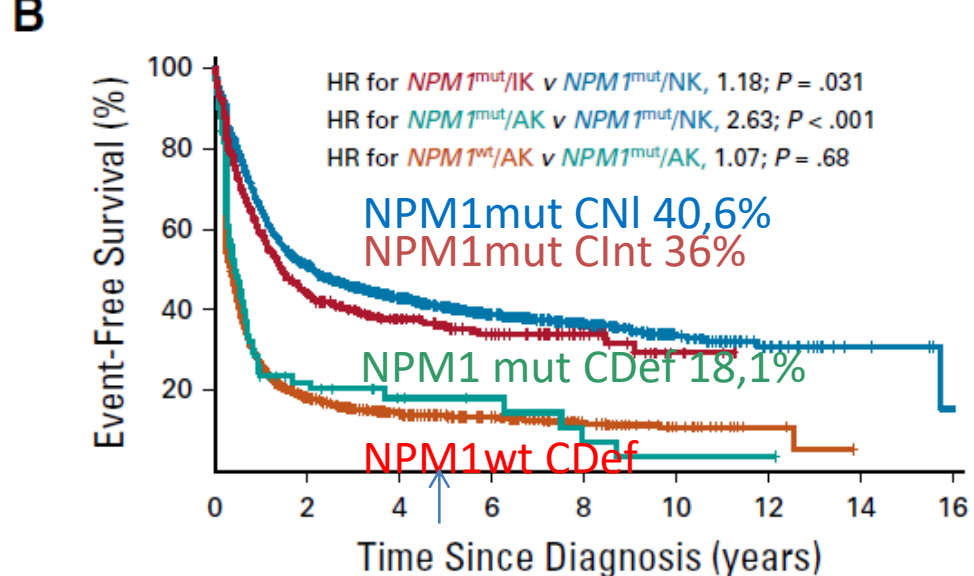
	Caryo Normal	Intermédiaire	Défavorable
RC	87,7%	86%	66,3%

- NPM1wt/FLT3-ITD^{neg/low} Def RC 57,5%



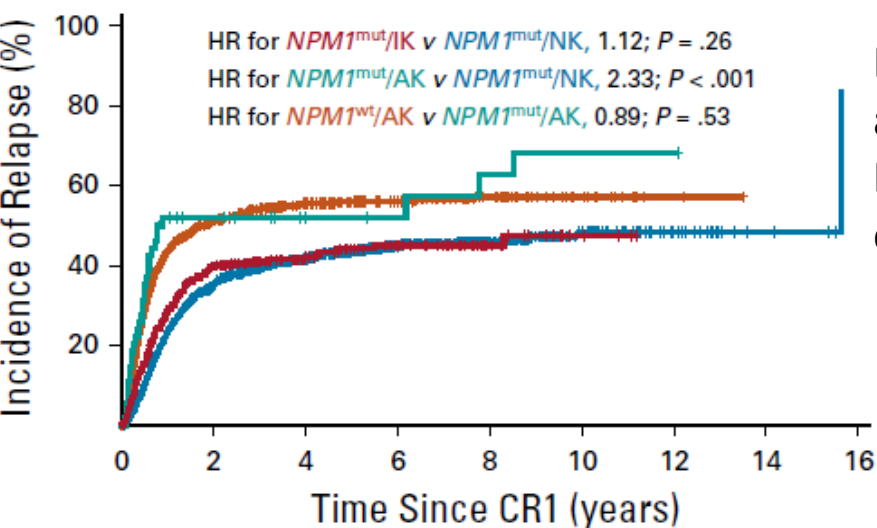
No. at risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16
<i>NPM1</i> ^{mut} /NK	2,000	987	588	357	213	84	28	8	2
<i>NPM1</i> ^{mut} /IK	329	154	76	52	26	6	0	0	0
<i>NPM1</i> ^{mut} /AK	83	17	7	5	3	1	1	0	0
<i>NPM1</i> ^{wt} /AK	1,845	357	180	106	50	21	5	1	0



No. at risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16
<i>NPM1</i> ^{mut} /NK	2,000	806	470	287	171	67	21	5	1
<i>NPM1</i> ^{mut} /IK	329	123	72	47	22	5	0	0	0
<i>NPM1</i> ^{mut} /AK	83	14	7	5	2	1	1	0	0
<i>NPM1</i> ^{wt} /AK	1,845	253	139	85	42	17	3	0	0



Présence d'anomalies chromosomiques associée à pronostic significativement diminué
Pas de différence significative entre les *NPM1*^{mut} Def et les *NPM1*^{wt} Def

Article Remettant en cause bon pronostic NPM1^{mut} FLT3-ITD^{low}

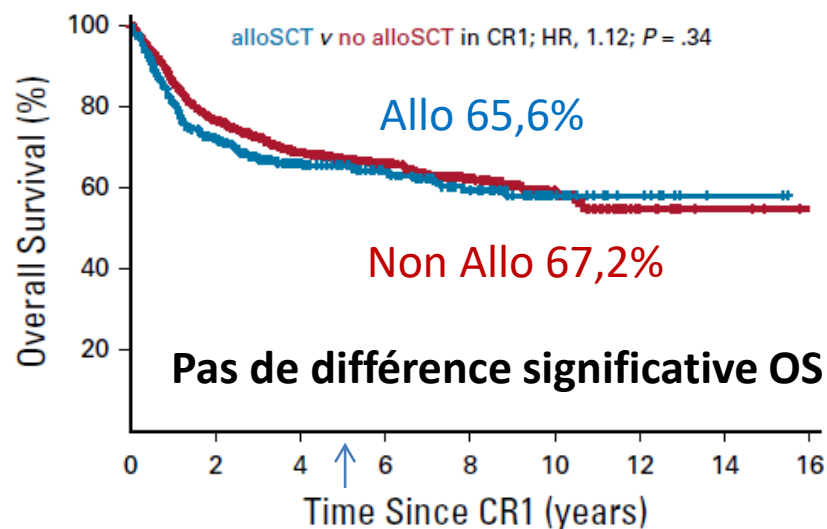
Straube Blood 2018,131:1148-53

- Exclusion des 448 patients avec FLT3-ITD^{low}
- Réanalyse des données
- Groupe avec caryo Def reste associé à un pronostic défavorable

Evaluation Allogreffe chez les **NPM1^{mut}/FLT3-ITD^{neg/low}**

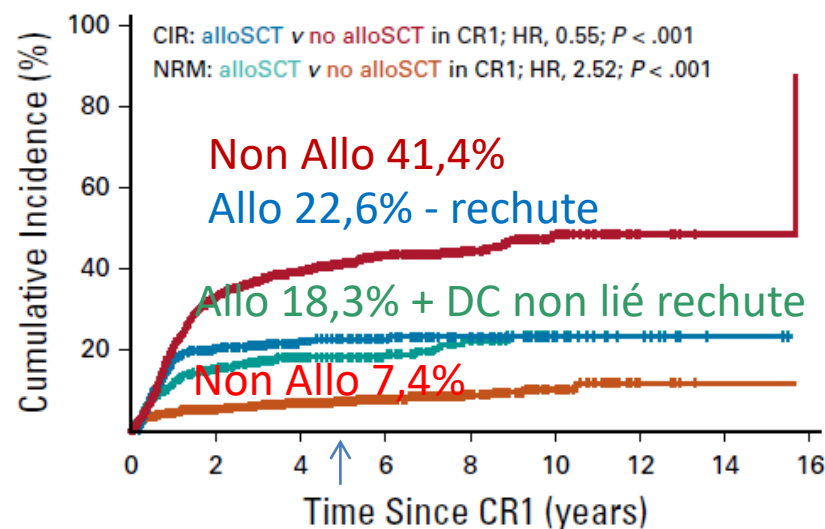
- Que les patients <60 ans (peu de greffes >60 ans)
- 1466 patients
- 1345 RC (91,7%)
- 345 allogreffés (25,7%)

A



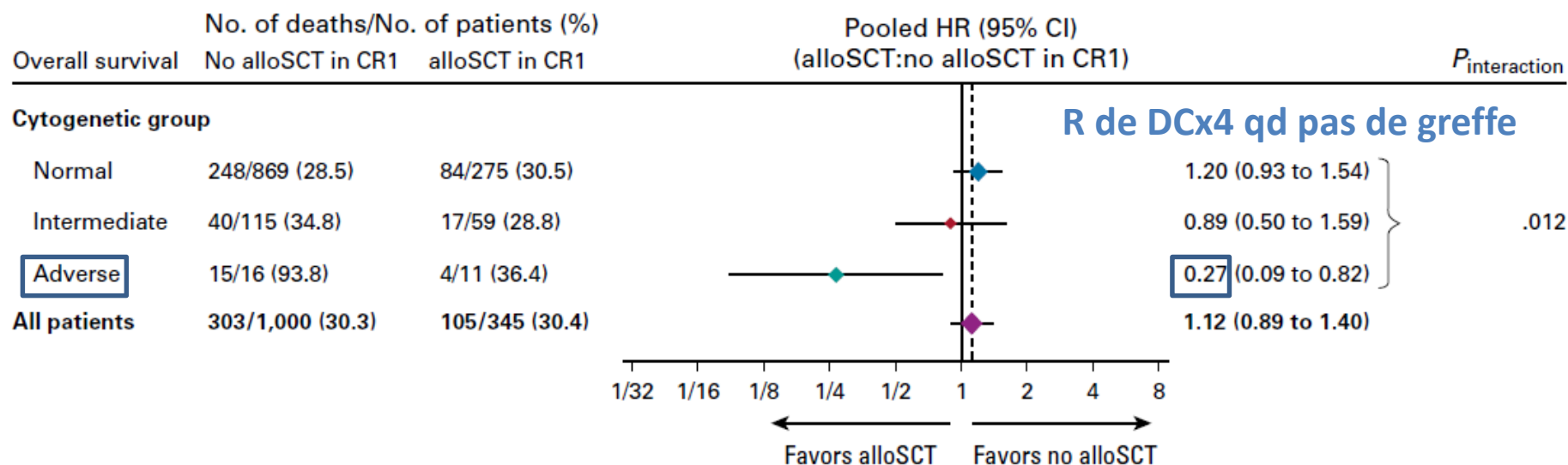
No. at risk									
alloSCT:	0	208	129	94	60	27	10	2	0 _{mut}
No alloSCT:	1,345	597	379	241	138	49	12	4	1

B



No. at risk									
alloSCT:	0	192	122	92	60	27	10	2	0
No alloSCT:	1,345	481	302	182	97	32	6	1	0

C



Conclusions

- Cytogénétique défavorable même devenir que NPM1 soit muté ou non
- Le type d'anomalie défavorable ne semble pas jouer
- La valeur défavorable du caryotype l'emporte sur la valeur favorable de la mutation NPM1
- Les patients avec cytogénétique défavorable doivent rester en défavorable même si NMP1 est muté et devrait donc bénéficier de l'allogreffe