



Deuxième allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en traitement de rattrapage des leucémies aiguës myéloïdes réfractaires ou en rechute après une première allogreffe : une étude de la SFGM-TC

Naelle Lombion

► To cite this version:

Naelle Lombion. Deuxième allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en traitement de rattrapage des leucémies aiguës myéloïdes réfractaires ou en rechute après une première allogreffe : une étude de la SFGM-TC. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01532130

HAL Id: dumas-01532130

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01532130>

Submitted on 2 Jun 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE
Faculté de Médecine & des Sciences de la Santé

Année 2017

THESE DE
DOCTORAT en MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Par

Mme LOMBION Naelle

Née le 19 septembre 1986 à Pointe-à-Pitre (Guadeloupe 971)

Présentée et soutenue publiquement le 14 avril 2017

**Deuxième allogreffe de cellules souches
hématopoïétiques en traitement de rattrapage des
leucémies aiguës myéloïdes réfractaires ou en
rechute après une première allogreffe : une étude
de la SFGM-TC**

Président

M. le Professeur

Christian BERTHOU

Directrices de thèse

Mme le Docteur

Gaëlle GUILLERM

Mme le Docteur

Marie-Anne COUTURIER

Membres du Jury

M. le Professeur

Ibrahim YAKOUB-AGHA

Mme le Docteur

Nathalie DOUET-GUILBERT

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE
FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST

DOYENS HONORAIRES

Professeur H. FLOCH
Professeur G. LE MENN (†)
Professeur B. SENECAIL
Professeur J. M. BOLES
Professeur Y. BIZAIS (†)
Professeur M. DE BRAEKELEER (†)

DOYEN

Professeur C. BERTHOU

PROFESSEURS EMERITES

CENAC Arnaud	Médecine interne
LEHN Pierre	Biologie cellulaire
YOUINOU Pierre	Immunologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES EN SURNOMBRE

MOTTIER Dominique	Thérapeutique
RICHE Christian	Pharmacologie fondamentale
LEFEVRE Christian	Anatomie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS CLASSE EXCEPTIONNELLE

BOLES Jean-Michel	Réanimation médicale
COCHENER-LAMARD Béatrice	Ophtalmologie
DEWITTE Jean-Dominique	Médecine et santé au travail
FEREC Claude	Génétique
GILARD Martine	Cardiologie
JOQUAN Jean	Médecine interne
OZIER Yves	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
ROBASZKIEWICZ Michel	Gastroentérologie hépatologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS 1^{ERE} CLASSE

BAIL Jean-Pierre	Chirurgie digestive
BERTHOU Christian	Hématologie
BLONDEL Marc	Biologie cellulaire
BRESSOLLETTE Luc	Médecine vasculaire
DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc	Pédiatrie
DELARUE Jacques	Nutrition
DUBRANA Frédéric	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FENOLL Bertrand	Chirurgie infantile
FOURNIER Georges	Urologie
GENTRIC Armelle	Gériatrie et biologie du vieillissement
GOUNY Pierre	Chirurgie vasculaire
HU Weiguo	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
KERLAN Véronique	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
LACUT Karine	Thérapeutique
LE ROYER Christophe	Pneumologie
LE MEUR Yannick	Néphrologie
LE NEN Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LOZAC'H Patrick	Chirurgie digestive
MANSOURATI Jacques	Cardiologie
MARIANOWSKI Rémi	Oto-rhino laryngologie
MERVIEL Philippe	Gynécologie médicale – option gynécologie obs.
MISERY Laurent	Dermatologie vénérologie
NEVEZ Gilles	Parasitologie mycologie
NONENT Michel	Radiologie et imagerie médicale
PAYAN Christopher	Bactériologie virologie hygiène
REMY-NERIS Olivier	Médecine physique et réadaptation
SALAUN Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
SARAUX Alain	Rhumatologie
SIZUN Jacques	Pédiatrie
STINDEL Éric	Biostat., informatique méd. et tech de communication
TIMSIT Serge	Neurologie
VALERI Antoine	Urologie
WALTER Michel	Psychiatrie adultes

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS 2^{EME} CLASSE

ANSART Séverine	Maladies infectieuses, maladies tropicales
AUBRON Cécile	Réanimation médecine d'urgence
BEN SALEM Douraïed	Radiologie et imagerie médicale
BERNARD-MARCORELLES Pascale	Anatomie et cytologie pathologiques
BEZON Eric	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOTBOL Michel	Psychiatrie infantile
BROCHARD Sylvain	Médecine physique et réadaptation
CARRE Jean-Luc	Biochimie et biologie moléculaire
COUTURAUD Francis	Pneumologie
DAM HIEU Phong	Neurochirurgie
DELLUC Aurélien	Médecine interne
DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie
HUET Olivier	Anesthésiologie réanimation chirurgicale méd. urgences
LIPPERT Éric	Hématologie
LE MARECHAL Cédric	Génétique
L'HER Erwan	Réanimation médicale
MONTIER Tristan	Biologie cellulaire
NOUSBAUM Jean-Baptiste	Gastroentérologie hépatologie
PRADIER Olivier	Cancérologie radiothérapie
RENAUDINEAU Yves	Immunologie
SEIZEUR Romuald	Anatomie neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

LE RESTE Jean-Yves	Médecine générale
LE FLOC'H Bernard	Médecine générale

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE ASSOCIES A MI-TEMPS

BARRAINE Pierre	Médecine générale
------------------------	-------------------

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - LRU

BORDRON Anne

Biochimie et biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS HORS CLASSE

PERSON Hervé

Anatomie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS 1ERE CLASSE

ABGRAL Ronan

Biophysique et médecine nucléaire

CORNEC Divi

Rhumatologie

DE VRIES Philine

Chirurgie infantile

DOUET-GUILBERT Nathalie

Génétique

HERY-ARNAUD Geneviève

Bactériologie virologie hygiène

HILLION Sophie

Immunologie

JAMIN Christophe

Immunologie

LE BERRE Rozenn

Maladies infectieuses maladies tropicales

LE GAC Gérald

Génétique

LE ROUX Pierre-Yves

Biophysique et médecine nucléaire

LODDE Brice

Médecine et santé au travail

MIALON Philippe

Physiologie

MOREL Frédéric

Méd. et biologie du développement et de la reproduction

PLEE-GAUTIER Emmanuelle

Biochimie et biologie moléculaire

QUERELLOU Solène

Biophysique et médecine nucléaire

VALLET Sophie

Bactériologie virologie hygiène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS 2EME CLASSE

LE GAL Solène

Parasitologie mycologie

LE VEN Florent

Cardiologie

PERRIN Aurore

Méd. et biologie du développement et de la reproduction

TALAGAS Matthieu

Cytologie et histologie

UGUEN Arnaud

Anatomie et cytologie pathologiques

MAITRES DE CONFERENCES MEDECINE GENERALE

NABBE Patrice

Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES MEDECINE GENERALE ASSOCIES DES UNIVERSITES A MI-TEMPS

BARAIS Marie

Médecine générale

CHIRON Benoît

Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

BERNARD Delphine

Biochimie et biologie moléculaire

FAYAD Hadi

Génie informatique, automatique et traitement du signal

HAXAIRE Claudie

Sociologie démographie

KARCHER Brigitte

Psychologie clinique

LANCIEN Frédéric

Physiologie

LE CORRE Rozenn

Biologie cellulaire

MIGNEN Olivier

Physiologie

MORIN Vincent

Electronique et onformatique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES A TEMPS COMPLET

MERCADIE Lolita

Rhumatologie

AGREGES / CERTIFIES DU SECOND DEGRE

MONOT Alain

Français

RIOU Morgan

Anglais

TABLE DES MATIERES

I- REMERCIEMENTS.....	1
II- LISTE DES ABREVIATIONS.....	5
III- AVANT-PROPOS.....	6
IV- ARTICLE.....	8
1) Abstract.....	9
2) Introduction.....	10
3) Patients et Méthodes.....	11
4) Résultats.....	12
5) Discussion.....	15
6) Conclusion.....	18
7) Bibliographie.....	19
V- SUPPLEMENTARY DATA ET ANNEXES.....	22

UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE
Faculté de Médecine & des Sciences de la Santé

AUTORISATION D'IMPRIMER

Présentée par Madame: Dr COUTURIER Marie-Anne
Madame Dr GUILLERM Gaëlle

Titre de la thèse (en MAJUSCULES) :

DEUXIEME ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES EN
TRAITEMENT DE RATRAPAGE DES LEUCEMIES AIGÜES MYELOÏDES
REFRACTAIRES OU EN RECHUTE APRES UNE PREMIERE ALLOGREFFE : UNE
ETUDE DE LA SFGM-TC

ACCORD DU PRESIDENT DU JURY DE THESE SUR L'IMPRESSION DE LA THESE

OUI : ☒

NON : ☐

En foi de quoi la présente autorisation d'imprimer sa thèse est délivrée à

Madame LOMBION Naelle

Interne en DES de : Hématologie-Option Maladies du Sang

Fait à BREST, le 21/03/2017

VISA du Doyen de la faculté

A BREST, le 21.03.17

Professeur C. BERTHOU



Le(a) Président(e) du Jury de Thèse,

C. BERTHOU



REMERCIEMENTS

La rédaction des remerciements est un exercice difficile car il faut s'atteler à n'oublier personne, mais c'est un exercice également réjouissant car il donne l'occasion, d'un seul trait, de remercier toutes les personnes qui ont contribué à ma construction en tant qu'étudiante puis médecin hématologue.

Je remercie tout d'abord chaleureusement l'ensemble des membres du jury d'avoir accepté d'évaluer et de juger mon travail sur cette thèse.

Au président du jury:

A M. le Professeur BERTHOU, pour son accompagnement pédagogique et ses conseils tout au long de l'internat. Merci de votre soutien pour mes mobilités afin de poursuivre ma spécialisation. Merci d'avoir accepté de présider ce jury.

A M. Le Professeur YAKOUB-AGHA, pour avoir accepté la réalisation de cette étude à partir de la base de données de la SFGM-TC et avoir accepté de faire le déplacement de Lille pour faire partie de ce jury.

A Mme le Docteur DOUET-GUILBERT, pour votre disponibilité pour les discussions et questions en lien avec les données de cytogénétique dans la clinique au quotidien et également dans le cadre de cette étude. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A mes directrices de thèse:

A Gaëlle, pour ton encadrement, ton accompagnement, ta compétence et ta disponibilité malgré toutes les activités de service et la masse importante de travail. Merci pour ton soutien et ta gentillesse tout au long de l'internat. Merci beaucoup pour ton aide et l'expertise que tu as amené pour la finalisation de l'étude.

A Marie-Anne, pour l'instigation de cette étude, ton accompagnement sans relâche, ton encadrement étroit et ton soutien quotidien pour mener à bien cette étude à toutes les étapes! Merci de m'avoir aussi bien encadré avec Gaëlle au cours de mon semestre au stérile.

A Mme Raus de la SFGM-TC pour son aide et sa grande disponibilité pour l'accès aux données.

A tous les médecins et attachés de recherche clinique des centres SFGM-TC qui ont accepté de collaborer à cette étude et ont aidé au recueil des données: Pr Blaise et Mme Christy (IPC, Marseille), Pr Milpied et Mme Coiffard (Bordeaux), Pr Socié (Paris Saint-Louis), Pr Yakoub-Agha et Mme Holleville (Lille), Pr Chevallier et Mme Airiau (Nantes), Dr Labussière-Wallet et Mme Renault (Lyon), Pr Bourhis (Villejuif), Dr Huynh, Mme Leclerc et Mme Sarry (Toulouse), Dr Delage (Montpellier), Pr Mohty, M. Gueye et M. Diabali (Paris Saint-Antoine), Dr Bilger et M. Meziane (Strasbourg), Dr Deconinck et Mme Simula-Faivre (Besançon), Dr Bulabois (Grenoble), Dr Nguyen Quoc (Paris Pitié-Salpêtrière), Pr Rubio (Nancy), Dr Maury (Créteil), Pr Beguin et Mme Pereira Maguy (Liège), Dr De Revel et Mme Marion (Clamart), Dr Suarez (Paris Necker), Dr Chantepie (Caen), Dr Mannone et Mme Mayaud (Nice), Dr François (Angers), Dr Cornillon et Mme Vindrieux (Saint-Etienne), Dr Bay et Mme Feugère (Clermont-Ferrand), Dr Maillard (Poitiers), Dr Bernard (Rennes), Dr Contentin et Mme Seris (Rouen), Dr Turlure et Mme Otmane Cherif (Limoges), Pr Gyan (Tours), Dr Charbonnier et Mme Quint (Amiens), Dr Michel (Timone, Marseille), Dr Marie-Cardine (Charles Nicolle, Rouen).

A M. Vincent Morin pour son aide dans l'analyse statistique.

A Jean-Christophe, pour ta grande gentillesse et disponibilité dès le premier semestre de mon internat, pour ton expertise et ton oeil avisé. Je te souhaite d'accomplir ton projet à Londres dans les meilleures conditions et de revenir vite au service de Brest auquel tu vas beaucoup manquer!

A Jean-Richard, pour m'avoir fait faire mes premiers pas en Hématologie, m'avoir appris l'examen précis si spécifique à notre spécialité et avoir, à toutes occasions, partagé ton expertise dans divers domaines et notamment en physiopathologie.

A Brigitte, pour m'avoir appris toutes mes bases d'Hémostase et pour le super semestre que nous avons passé ensemble! Merci de ta disponibilité et de ton soutien.

A Adrian qui m'a encouragé à rédiger mon premier article publié et m'avoir introduit au monde des lymphomes, et à tous les autres médecins du service, Hussam, Florence.

Je remercie toutes les équipes infirmières et aide-soignantes du service d'Hématologie de l'hôpital MORVAN pour votre gentillesse, votre efficacité et votre dévouement sans faille auprès des patients, une pensée particulière à celles et ceux d'Hématologie Continue avec lesquelles j'ai débuté et quasiment clôturé mon internat et qui m'ont toujours épaulée!

Je remercie les secrétaires d'Hématologie et plus particulièrement Martine au secrétariat du Continu pour son aide, sa disponibilité et pour avoir tapé durant toutes ces années mes (longs, il paraît) :-) courriers!

J'en viens maintenant à mon pilier, ma colonne vertébrale comme on dit aux Antilles, mon point de départ que j'aime inconditionnellement: MA FAMILLE.

Merci à ma Mère, mon "poto mitan", ma force quotidienne depuis ma naissance. Merci de m'aimer avec autant de force, de m'avoir toujours soutenue dans tout ce que j'ai entrepris, de m'avoir supporté quand j'étais insupportable, de m'avoir relevé quand j'étais au plus bas et d'avoir été dans tous mes moments de bonheur.

A mon Père parti beaucoup trop tôt, merci de m'avoir appris l'abnégation, la force des convictions et de l'engagement, la révolte intelligente, de m'avoir donné l'ouverture au monde et aux grands esprits. Merci de nous avoir toujours poussé et valorisé dans toutes nos entreprises, nos succès et échecs. Tu restes et resteras toujours parmi nous.

Merci à mes soeurs, Claudy et Karine pour avoir été de brillants exemples à suivre tout au long de ma vie, pour l'inspiration quotidienne que vous m'avez apporté. A mon petit-frère Nalick, le petit génie de la famille, bravo pour ta force, ta réussite exemplaire et ta résilience. Je n'ai aucun doute que tu deviendras un brillant médecin.

Merci à mon Amour, ma moitié, mon oxygène, Stan. Merci d'être venu à Bordeaux après un long trajet de Bruxelles, merci d'être venu à mon spectacle de Bharata Natyam et de m'y avoir rencontré. Tu es mon souffle, tu le sais. Je te remercie de ton brillant esprit, ta générosité sans limite, ton merveilleux talent d'auteur, réalisateur, photographe et j'en passe. Merci de ton soutien sans faille, malgré la distance, durant toutes ces années. Merci de ta merveilleuse relation et de l'amour immense que tu as porté et que tu portes encore à mon père. Merci de

m'aider à me battre sans relâche. Merci pour toutes ces belles années qui s'annoncent. Je t'aime.

Merci à ma famille paternelle et maternelle en Guadeloupe, en Martinique, et en France Métropolitaine.

Merci à Mamylene et à toute ma belle-famille pour votre amour et votre soutien, pour ces merveilleux étés à Belle-Ile-En-Mer et ces fêtes de famille mémorables.

Un grand merci à Nicole et Dominique, ma deuxième famille brestoise qui m'ont chaleureusement accueilli dans leur merveilleux foyer et ont été d'un soutien primordial et indispensable au cours de derniers mois.

Merci à ma meilleure amie depuis la seconde, ma Tatoon qui me soutient et m'accompagne même à 6700 kilomètres de distance! J'ai hâte de vous revoir tous sur notre île!

A tous mes co-internes d'Hématologie: Ronan, Anaig, Lenaig, Lise-Marie pour votre soutien dès le début de mon internat, pour vos conseils et votre aide dans les moments difficiles, pour tous les moments de joie. Vous êtes des personnes en or! Merci à Kristell pour sa compagnie au cours de ce semestre et nos fous rires, merci à Anne, Laura, Christophe, Vincent.

Merci à tous les médecins des autres services où je suis passé notamment à Jean-Philippe pour ton expertise en Infectiologie et ta pédagogie et nos discussions géopolitiques au déjeuner! Au Dr Hutin du service de MIIS du CHIC. Merci à Benoit de l'Institut Pasteur qui m'a encadré efficacement pour mon Master 2 et qui a toujours été disponible.

Merci à tous les médecins et co-internes des différents services où je suis passé en Biologie, en Immuno-Hématologie, en Réanimation.

Un grand merci à tous!

LISTE DES ABREVIATIONS

Abréviations	Signification
aGvHD	Acute myeloid leukemia
ALL	Acute lymphoblastic leukemia
AML	Acute graft versus host disease
BM	Bone marrow
CB	Cord Blood
cGvHD	Chronic graft versus host disease
CML	Chronic myeloid leukemia
CR	Complete remission
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
DLI	Donor lymphocyte infusion
FLT3	Fms-like tyrosine kinase 3
GvHD	Graft versus host disease
GVL	Graft-versus-leukemia
HSCT	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
LAM	Leucémie myéloïde chronique
LFS	Leukemia-free survival
MAC	Myeloablative conditioning
MDS	Myelodysplastic syndrome
MMU	Mismatched unrelated
MSD	Matched sibling donor
MU	Matched unrelated
NRM	Non-relapse mortality
OS	Overall survival
PBSC	Peripheral blood stem cell
RFS	Relapse free survival
RIC	Reduced intensity conditioning
TRM	Transplant-related mortality
TTR	Time to relapse

AVANT-PROPOS

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est une hémopathie maligne agressive et de mauvais pronostic¹ caractérisée par un envahissement de la moelle osseuse par des cellules hématopoïétiques myéloïdes immatures, à l'origine d'un tableau d'insuffisance médullaire clinique et biologique. L'incidence de la LAM a augmenté en France au cours des années, passant de 1,6 à 2,6 pour 100 000 habitants chez l'homme et de 1,5 à 2,3 pour 100 000 habitants chez la femme entre les années 1980 et 2012, soit un sex-ratio de 1,1. La LAM est principalement une pathologie du sujet âgé, avec une médiane d'âge de 71 ans au diagnostic et une augmentation de l'incidence avec l'âge avec respectivement des taux de 30 et de 19 pour 100 000 habitants chez l'homme et la femme de plus de 85 ans.² Le pronostic de la LAM reste très péjoratif avec une survie à 5 ans en moyenne de 20%. Néanmoins, on observe une amélioration progressive des taux de survie au cours de années en lien avec une optimisation des techniques de greffes de cellules souches hématopoïétiques et de la gestion des complications et en lien avec le développement de nouvelles thérapeutiques.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) constitue l'unique traitement curatif des LAM de haut risque.⁸ En effet, bien que les traitements actuels de première ligne permettent d'obtenir des taux de réponse importants, près de 80% des patients vont rechuter après la première induction ou vont présenter une maladie réfractaire.^{3,4} L'allogreffe est généralement indiquée quand on estime que l'incidence de rechute sans la procédure pourrait atteindre 35 à 40%.⁵ Il y a quelques années, seulement une minorité des patients traités pour une LAM pouvaient bénéficier d'une allogreffe, en raison des limitations liées à l'âge, les comorbidités, l'absence de contrôle de la maladie ou encore la disponibilité d'un donneur.⁷ Ce paradigme a significativement changé avec l'optimisation des techniques de conditionnement et avec le développement de greffons de sang de cordon et de donneurs non apparentés ou haplo-identiques permettant d'obtenir un donneur pour la grande majorité des patients.⁵

La rechute après première allogreffe de CSH est de pronostic très médiocre^{5, 8-11} avec des taux de nouvelle rémission complète entre 10 et 30% en fonction du délai de rechute post-allogreffe.⁹ Les données de la littérature sont controversées en raison du caractère rétrospective des études, du nombre limité de patients, du court temps de suivi et également de l'hétérogénéité des diagnostics traités.¹⁴ L'apport de la perfusion de lymphocytes de donneur (DLI-Donor lymphocyte infusion) est intéressant pour le traitement et la prévention des rechutes de LAM après allogreffe, cependant les taux de rémissions complètes sont bas (10 à 20%) et elles sont de courte durée.¹⁸ D'autres stratégies thérapeutiques peuvent également être mises en oeuvre en cas de rechute après première allogreffe tels que la diminution de l'immunosuppression, une réinduction par une chimiothérapie de rattrapage ou encore l'utilisation de traitements hypométhylants. De nouveaux traitements sont actuellement en développement tels que les nouveaux agents cytotoxiques (l'inhibiteur de topoisomérase II Vosaroxin), la forme liposomale encapsulée de l'aracytine et de la daunorubicine (CPX-351), les inhibiteurs de

protéine kinase (inhibiteurs de FLT3 et de KIT), les thérapies pro-apoptotiques (inhibiteurs de Bcl-2), les modulateurs épigénétiques (inhibiteurs d'HDAC, inhibiteurs d'IDH1 et IDH2), les thérapies ciblant des protéines oncogéniques (NMP1, EVI 1), les anticorps dirigés contre les postes de contrôle immunitaires (PD-1, CTLA-4) ou encore les nouvelles immunothérapies de pointe (CAR-chimeric antigen receptor T cells).^{5, 8,12, 13} Cependant, toutes ces possibilités thérapeutiques sont en cours d'évaluation.

La réalisation d'une deuxième allogreffe est une option thérapeutique possible pouvant permettre d'obtenir des rémissions prolongées.¹⁴ Ce choix thérapeutique a été exploré depuis plusieurs années dans différentes études. L'équipe de Barret *et al*³⁹ montrait déjà l'obtention de rémissions prolongées après une deuxième allogreffe de CSH pour 90 leucémies en rechute, dans un groupe de patients sélectionnés, malgré une toxicité précoce majeure. Mrsic *et al*³⁶ ont montré chez 114 patients ayant reçu une deuxième allogreffe pour différentes hémopathies malignes en rechute (LAM, leucémie aiguë lymphoblastique, leucémie myéloïde chronique) des taux de survie sans leucémie à 2 ans de 21%, ce taux augmentant à 28% si la rechute avait eu lieu plus de six mois après la première allogreffe de CSH, avec une toxicité acceptable. Cependant, à l'heure actuelle, seul un nombre limité de patients ont pu bénéficier de ce traitement dans les différentes séries, notamment en raison de la toxicité cumulée.¹⁵⁻¹⁷ Différentes équipes ont déterminé des facteurs pronostiques associés à une incidence de rechute limitée et à une meilleure survie après une deuxième allogreffe, certaines établissant des scores pronostiques.^{9, 14, 23} Un des principaux facteurs influençant la survie après une deuxième allogreffe correspond au délai entre la première allogreffe et la rechute.^{8, 9, 12, 14, 16, 17, 19, 20} mais d'autres facteurs pronostiques ont été identifiés de manière hétérogène.

Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique sous l'égide de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) afin d'évaluer la survie de LAM allogreffées avec ou sans rechute post-première allogreffe (objectif principal), d'étudier la survie en termes de survie globale, de survie sans rechute et de mortalité liée à la transplantation après une deuxième allogreffe (objectifs secondaires) et d'identifier les modalités de sélection des patients pour une deuxième allogreffe (comparaison avec les patients en rechute ou réfractaires traités par traitements conventionnels) et des facteurs pronostiques de survie prolongée après une deuxième allogreffe de CSH.

Les résultats de cette thèse sont présentés sous forme d'article écrit en anglais, selon les instructions du journal "Blood" afin d'aboutir à la soumission d'un article original (Original Research article). Le résumé contient 250 mots et l'article contient 3775 mots.

Second Allograft for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia after First Allogeneic Stem Cell Transplantation: a Study on behalf of the SFGM-TC

N. Lombion¹, D. Blaise², N. Milpied³, G. Socié⁴, I. Yakoub-Agha⁵, P. Chevallier⁶, H. Labussière-Wallet⁷, J-H. Bourhis⁸, A. Huynh⁹, J. Delage¹⁰, M. Mohty¹¹, K. Bilger¹², E. Deconinck¹³, C E. Bulabois¹⁴, S. N'Guyen¹⁵, M-T Rubio¹⁶, S. Maury¹⁷, Y. Béguin¹⁸, T. De Revel¹⁹, F. Suarez²⁰, S. Chantepie²¹, L. Mannone²², S. François²³, J. Cornillon²⁴, J-O. Bay²⁵, N. Maillard²⁶, M. Bernard²⁷, N. Contentin²⁸, P. Turlure²⁹, E. Gyan³⁰, A. Charbonnier³¹, G. Michel³², A. Marie-Cardine³³, G. Guillermin¹, M-A. Couturier¹.

(1) Department of Hematology, Brest Teaching Hospital (2) Department of Onco-Hematology, Institut Paoli-Calmettes, Marseille (3) Department of Blood Disorders, Haut-Levêque Hospital, Bordeaux (4) Department of Bone Marrow Transplant, Saint-Louis Hospital, Paris (5) Department of Blood Disorders, Claude Huriez Hospital, Lille (6) Department of Hematology, Hôtel Dieu Hospital, Nantes (7) Department of Hematology, Lyon Sud Hospital (8) Department of Hematology, Gustave Roussy, Villejuif (9) Department of Hematology, IUCT Oncopole, (10) Department of Hematology, Saint-Eloi Hospital, Montpellier (11) Department of Hematology, Saint-Antoine Hospital, Paris (12) Department of Hematology, Hautepierre Hospital, Strasbourg (13) Department of Hematology, Jean Minjot Hospital, Besançon (14) Department of Hematology, Grenoble Teaching Hospital (15) Department of Hematology, Pitié-Salpêtrière, Paris (16) Department of Hematology, Hôpital d'enfants de Brabois Vandoeuvre Les Nancy (17) Department of Hematology, Mondor Hospital, Créteil (18) Department of Hematology, CHU Sart-Tilman, Liège, Belgium (19) Department of Hematology, HIA Percy, Clamart (20) Department of Hematology, Necker, Paris (21) Department of Hematology, CHU Côte de Nacre, Caen (22) Department of Hematology, Nice Hospital, Nice (23) Department of Hematology, Angers Hospital (24) Department of Hematology, IC Loire, Saint-Priest-En-Jarez (25) Department of Hematology, CHU Estaing, Clermont-Ferrand (26) Department of Hematology, Poitiers Teaching Hospital, Poitiers (27) Department of Hematology, Rennes Teaching Hospital (28) Department of Hematology, Henri Becquerel Center, Rouen (29) Department of Hematology, Dupuytren Teaching Hospital, Limoges (30) Department of Hematology, CHU Bretonneau, Tours (31) Department of Hematology, Amiens Teaching Hospital (32) Department of Hematology, Timone, Marseille (33) Department of Hematology, Charles Nicolle, Rouen.

Keywords:

Acute myeloid leukemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, relapse, hematologic malignancies

Running title:

Second HSCT in relapsed acute myeloid leukemia

Corresponding authors:

Naelle LOMBION

Department of Hematology, Brest Teaching Hospital, Hospital Morvan, 2 Avenue Maréchal Foch, 29200 Brest, France

lombion.naelle@wanadoo.fr

Tel: 02 98 22 31 54

Fax: 02 98 22 38 35

Marie-Anne COUTURIER

Department of Hematology, Brest Teaching Hospital, Hospital Morvan, 2 Avenue Maréchal Foch, 29200 Brest, France

marie-anne.couturier@chu-brest.fr

Tel: 02 98 22 30 37

Fax: 02 98 22 33 23

Abstract: 250 words

Article: 3775 words

Number of figures: 6/ Number of tables: 3

Number of references: 49

ABSTRACT

Patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) after first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT1) face a poor prognosis. Second HSCT (HSCT2) can induce prolonged remission in selected patients. We aimed to evaluate the outcome of relapsed/ refractory AML patients after HSCT1 and to define prognostic factors for outcome after HSCT2.

We performed a retrospective multicentric study on AML patients who received at least one HSCT from the SFGM-TC registry. We discriminated three groups: group 1 with patients without relapse, group 2 with relapsed/refractory patients after HSCT1 treated with conventional drugs and group 3 who received a HSCT2. The primary endpoint was to evaluate overall survival (OS) in the three groups and secondary endpoints were to assess outcome after HSCT2 and prognosis factors of survival after HSCT2.

We included 4071 AML patients. 2658 patients did not relapse. Among the relapsed/refractory AML, 1204 patients received conventional therapy and 209 patients received a HSCT2. We observed significant characteristics differences between group 2 and 3. Group 3 had a significantly higher 5-year OS compared to group 2: 31.7% *versus* 11.2% ($p<0.0001$). After HSCT2, 5-year OS of group 3 was 18.6% with a median survival of 7.8 months. In univariate analysis, CR at HSCT1 ($p=0.0117$) and HSCT 2 ($p<0.0001$), younger age ($p=0.0357$), HLA-identical sibling donor ($p=0.0221$) or longer time to relapse after HSCT1 ($p=0.0002$) were favourable prognosis factors of OS after HSCT2.

HSCT2 could rescue patients with relapsed/refractory AML after HSCT1. Strategies involving new therapies with or without HSCT2 should be evaluated.

INTRODUCTION

Acute myeloid leukemias (AML) are the most aggressive and life-threatening hematologic malignancies¹, characterized by the pathological proliferation of immature myeloid hematopoietic stem cells in the bone marrow. Since 1980, an increase of incidence rate has been observed in France: from 1.6 to 2.6 per 100 000 persons for male and 1.5 to 2.3 per 100 000 persons for female (sex ratio = 1.1).² The incidence rate of AML increases with age but these diseases occur principally in elderly with a median age of diagnosis of 71 years.

Current treatments of AML can achieve important remission rates but 75-80% of patients will either be refractory or relapsed after frontline treatment, hence their prognosis remained very poor with a relative 5 year-survival of 20%.^{2, 3, 4} AML are the principal indication for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).^{5, 6} This procedure is the only curative treatment for high-risk AML.⁵ Nevertheless, in current practice, a minority of patients underwent HSCT because of age, comorbidities, toxicity of previous treatment, inability to achieve complete remission (CR), early relapse or refractory disease.⁷ The development of HSCT with cord blood, mismatched, unrelated or haplo-identical donors allows more patients to benefit of this procedure.⁵ Moreover, the elaboration of reduced intensity conditioning (RIC) regimen enables HSCT in patients aged up to 75 years.⁵

Disease relapse is the prominent cause of HSCT failure⁸, associated with an extremely poor prognosis^{5, 8-11} with a 10 to 32% second remission rate.⁹ In this population, evidence-based treatment strategies are not consensual; as most existing informations are derived from retrospective studies without direct comparisons, with heterogeneity of diagnosis, limited numbers of patients and short median follow-up.

Patients with relapsed AML after first allogeneic HSCT (HSCT1) have many but non-consensual treatment options such as withdrawal of immunosuppression to elicit a therapeutic graft-versus-leukemia (GVL) response, intensive chemotherapy or hypomethylating drugs alone or before donor lymphocyte infusions (DLI), or second HSCT (HSCT2). Clinical trials are ongoing in order to identify new promising agents to increase remission rate or survival.^{5, 8, 12, 13} Actually, outcome remains poor because patients fail to achieve long-lasting remission.

HSCT2 is a curative therapeutic option for relapsed AML after HSCT1 and can induce prolonged remission in selected patients.¹⁴ However, HSCT2 is proposed to only a minority of patients in several series.^{15, 16} Indeed, transplantation related mortality (TRM) remains important and should be reduced.¹⁷ Several studies tried to determine how to increase the number of patients most likely to benefit from a HSCT2 by evaluating significant prognostic factors of long-term remission.¹⁸ It has been showed that the time from HSCT1 to the AML relapse and the disease status at HSCT2 are the most prominent independent prognostic factors.^{8, 9, 12, 14, 16, 17, 19, 20} EBMT risk score²¹ and Sorror risk score²² can be used to predict outcome of HSCT 2.^{17, 23} Others studies proposed specific risk scores.^{9, 14}

We performed a multicentric retrospective study on behalf of the Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) to evaluate the outcome of relapsed or refractory AML patients after HSCT, to define prognostic factors for outcome after HSCT2 and consequently identify their eligibility to HSCT2.

PATIENTS AND METHODS

Inclusion criteria and data collection

We identified all the patients treated for AML who underwent at least one HSCT in the ProMise database of the Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). Thirty-three French and Belgium hospital centers participated to the database. The studied period was January 2004 to January 2014. All the patients signed an informed consent before data collection. The inclusion criteria in this study were at least one HSCT, an age above 18 years and last news available. Data were collected and correspondents were requested to update the main outcomes, especially dates of relapse or death, and last follow-up. Data on 4087 patients were originally retrieved and sixteen patients were finally excluded for exclusion criteria or missing data; as a result, 4071 were included. The scientific committee of the SFGM-TC approved this study.

Comprehensive data were collected: date of birth, sex, diagnosis date, cytological diagnosis, *de novo* or secondary AML, karyotype and fluorescence in situ hybridization, molecular biology if it had been made, first-line treatment, then for both HSCT: disease status at the time of allograft, HSCT date, type of conditioning regimen (reduced intensity conditioning, RIC or myeloablative conditioning, MAC), stem cell source (bone marrow, BM; peripheral blood stem cell, PB; cord blood; CB), type of donor (identical sibling, mismatch related, syngeneic, matched unrelated, mismatch unrelated, unrelated, other relative), engraftment, graft-versus-host disease (GvHD) prophylaxis, use of DLI after HSCT, acute graft-versus-host disease (aGvHD) outcome, chronic GvHD (cGvHD) outcome, best response at day 100 from HSCT (D100), date of relapse, post-transplant treatment, date of last follow-up, disease status at last follow-up, survival status at last follow-up and main cause of death. We classified the patients in cytogenetic prognostic groups (Favorable, Intermediate I, Intermediate II and Adverse) using the standardized reporting system for genetic abnormalities of the European LeukemiaNet. (Döhner 2010)

We separated the patients into three groups: group 1 with patients who did not relapsed after a HSCT1, group 2 with patients who relapsed or were refractory after HSCT1 and were treated with conventional drugs with or without DLI and group 3 with patients in the same situation but who received a HSCT2 as salvage therapy. The decision of HSCT2 was made by physicians depending on patients' general condition, comorbidities, status of the disease and graft availability. Patients who

received an HSCT2 for primary graft failure without relapse were included in the group 1 (19 patients, 0.47%).

End points

The primary endpoint was to evaluate overall survival (OS) in all three groups. OS was measured from the date of HSCT1 to the date of death or last news.

The secondary endpoints were outcome assessed after HSCT2: OS, relapse-free survival (RFS2) and TRM2. RFS2 was measured from the date of HSCT2 to the date of relapse. TRM2 was described as death from any cause related to HSCT without previous relapse or progression.

Supplementary endpoints were to identify how patients were selected for HSCT2 and to determine predictive factors of outcome for patients who underwent a HSCT2.

Statistical analysis

The probabilities of OS and RFS were calculated using the Kaplan–Meier method. We performed log-rank test for univariate analyses, a p value ≤ 0.05 was considered significant. The following criteria were analyzed in univariate analyses: at HSCT1, sex and cytogenetic prognostic classification, at time of both HSCT1 and HSCT2: disease status and occurrence of acute or chronic GvHD and, at HSCT 2, age, use of DLI before HSCT2, source of stem cells, type of donor (matched sibling donor (MSD) *vs* others), type of conditioning regimen, change of donor type, and time to Relapse (TTR) from HSCT1. Statistical analyses were performed using GraphPad Prism 7 software.

RESULTS

In our study, 4071 patients (2116 males, 1955 females, sex-ratio = 1.1) treated for AML received at least one HSCT. 3557 (87.4%) cases were *de novo* AML. During the follow-up, 2658 patients (65.3%) did not relapsed after a HSCT1, representing the group 1. Among 1413 patients (34.7%) who relapsed or were refractory after HSCT1, 1204 (85.2%) were treated with conventional drugs with or without DLI, composing the group 2, and only 209 patients (14.8%) received a HSCT2 with or without salvage therapy for relapsed or refractory AML, constituting the group 3.

Characteristics' comparison of groups 2 and 3

Among refractory and relapsed patients (group 2 and 3), the median follow-up was respectively 18.4 months for group 2 and 36 months for group 3. Patients were similar in sex ($p=0.23$) and origin of

AML ($p=0.99$). Patients of the group 3 was significantly younger (50 years old versus 41 years old, $p<0.0001$), had more intermediate 2/adverse cytogenetics (57.9% *versus* 50.2%, $p=0.043$), displayed more complete remission at HSCT1 (87% versus 73.3%, $p<0.0001$), received more myeloablative regimen (57.4% versus 39.2%, $p<0.0001$), more bone marrow stem cells (36.8% *vs.* 22%, $p<0.0001$) and had more identical sibling donors (55.5% *vs.* 44.3%), $p=0.0033$). We observed significantly less acute Graft versus Host Disease (35.9% *vs.* 44.9%, $p=0.0156$) and more chronic GvHD (35.4% *vs.* 22%, $p<0.0001$) in the group 3. Percentages of donor lymphocyte infusion (DLI) use after HSCT1 were similar in the two groups ($p=0.99$).

After HSCT1, patients of the group 2 relapsed earlier than patients of the group 3, with a median TTR of 4.9 months versus 7.9 months ($p<0.0001$). The patients' characteristics are summarized in Table 1.

Description of group 3

For patients from group 3, the median time between the two transplants was 13.4 months (range, 1.8-130.7). At HSCT2, slightly more than half of the patients (53.6%) achieved complete remission and 46.4% had still an active disease. They received predominantly RIC regimen (72.2%) and peripheral blood stem cells (77.5%). There were missing data regarding donor identity at HSCT 1 and HSCT2, however we showed a change of donor type at HSCT2 (related for unrelated, mismatch for matched or inversely) in 47 patients (22.5%). The donor was an identical sibling, other related or unrelated in 87 (41.6%), 13 (6.2%) and 109 (52.2%) cases, respectively. Acute GvHD occurred in 43.5 % of patients with 62.6% of grade II to IV, and chronic GvHD was present in 24% of patients after HSCT2. Table 2 provides further details on HSCT1 and HSCT 2 of these patients.

Outcome analysis of the 3 groups

Patients who did not relapse after HSCT1 had the most favorable rates of OS of all groups with respectively 76.6% at one year and 67.3% at five years, with an unreached median OS. (Figure 1) The prognosis was consistently far worse for patients who relapsed after the HSCT1. At last follow-up, in the group 2, 14% of patients were alive. The main cause of death was principally relapse or progression (93.9%). In the third group, 112 patients (53.6%) relapsed after HSCT 2, with a median TTR of 4.6 months (range 0.1-144.3); among those patients, 105 patients died and 7 patients were alive at last follow-up with 5 patients in complete remission. Among the 97 patients who did not relapse, 36 patients were still alive at last follow-up. (Figure 2) Hence, in the group 3, 20.6% of patients were alive at last-follow-up. The rate of early death ($D<100$) was 27.3%. The causes of death were more balanced: 56.6% of relapse or progression of the disease, 40.4% of HSCT-related and 3% of others or unknown causes. TRM represents 32.1 % of group 3 patients. From HSCT1, patients rescued with a HSCT2 had a significantly better OS compared to patients who received conventional

	Group 2 n = 1204 (85.2%)	Group 3 n = 209 (14.8%)	p-value
Median age at diagnosis (y) (range)	50 (14-72)	41 (12-65)	< 0.0001
Median age at HSCT1 (y) (range)	51 (18-73)	42 (16-65)	< 0.0001
Median follow-up (months) (range)	18.4 (3.4-368.6)	36 (6.8-246.7)	< 0.0001
Sex			
• Male	639 (53.1%)	101 (48.3%)	0.23
• Female	565 (46.9%)	108 (51.7%)	
Acute Myeloid Leukemia			
• <i>de novo</i>	1032 (85.7%)	179 (85.6%)	0.99
• Secondary	172 (14.3%)	30 (14.4%)	
Cytogenetics			
• Favorable/Intermediate 1	600 (49.8%)	88 (42.1%)	0.043
• Intermediate 2/Adverse	604 (50.2%)	121 (57.9%)	
Disease status at HSCT1			
• CR	883 (73.3%)	182 (87%)	< 0.0001
• Active disease	321 (26.7%)	27 (13%)	
Conditioning Regimen			
• MAC	472 (39.2%)	120 (57.4%)	< 0.0001
• RIC	732 (60.8%)	89 (42.6%)	
Stem cell source			
• PBSC	776 (64.5%)	112 (53.6%)	< 0.0001
• BM	265 (22%)	77 (36.8%)	
• CB	162 (13.5%)	20 (9.6%)	
• BM + PBSC	1 (0.1%)	-	
HLA compatibility			
• Identical sibling	533 (44.3%)	116 (55.5%)	0.0033
• Other relative	25 (2%)	1 (0.5)	
• Unrelated donor	646 (53.7%)	92 (44%)	
Engraftment			
• Yes	1162 (96.5%)	205 (98.1%)	0.29
• No or lost graft	42 (3.5%)	4 (1.9%)	
Acute GvHD			
• aGvHD	541 (44.9%)	75 (35.9%)	0.0156
• No aGvHD	663 (55.1%)	134 (64.1%)	
Chronic GvHD			
• cGvHD	265 (22%)	74 (35.4%)	< 0.0001
• No cGvHD	939 (78%)	135 (64.6%)	
Donor LI after HSCT1			
• Use of DLI	210 (17.4%)	36 (17.2%)	0.99
• No use of DLI	994 (82.6%)	173 (82.8%)	
Response at D100 after HSCT1			
• CR	792 (66%)	178 (85%)	< 0.0001
• Not in CR/death	412 (34%)	31 (15%)	
Status at last follow-up			
• Alive	168 (14%)	43 (20.6%)	0.0016
• Dead	1036 (86%)	166 (79.4%)	
Main causes of death:			
• HSCT-related	50 (4.8%)	67 (40.4%)	< 0.0001
• Relapse/Progression	973 (93.9%)	94 (56.6%)	
• Other/Unknown	13 (1.3%)	5 (3%)	
Median TTR1 (months) (range)	4.9 (0.1 – 123.4)	7.9 (0.4 – 132.1)	< 0.0001

Table 1. Comparison of the characteristics of group 2 and 3

HSCT1: First allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; y: years; CR: complete remission; MAC: Myeloablative conditioning; RIC: Reduced Intensity conditioning, PBSC: Peripheral blood stem cells; BM: Bone marrow stem cells; CB: Cord blood stem cells; GvHD: Graft versus Host Disease; TTR1: Time to relapse from HSCT1 to relapse.

	First transplant (HSCT1)	Second transplant (HSCT2)
Median age at HSCT (y) (range)	42 (16 - 65)	44 (20 – 66)
TTR 1 in months (range)	7.9 (0.4 - 133.1)	
TTR 2 in months (range)	4.6 (0.1-144.3)	
Median time from relapse to HSCT2 in months (range)	3.6 (0.27 – 46.9)	
Median time from 1 st to 2 nd transplant in months (range)	13.4 (1.8 – 130.7)	
	N (%)	N (%)
Disease status at HSCT:		
- CR	182 (87%)	112 (53.6%)
• CR1	146 (80.2%)	/
• CR2	33 (18.1)	84 (75%)
• ≥ CR3	3 (1.7%)	28 (25%)
- Active disease	27 (13%)	97 (46.4%)
Conditioning regimen:		
- MAC	120 (57.4%)	58 (27.8%)
- RIC	89 (42.6%)	151 (72.2%)
Stem cell source:		
- PBSC	77 (36.8%)	162 (77.5%)
- BM	112 (53.6%)	21 (10%)
- CB	20 (9.6%)	24 (11.5%)
- BM+PBSC	/	2 (1%)
HLA compatibility:		
- MSD:	116 (55.5%)	87 (41.6%)
• Identical sibling	112 (53.6%)	86 (41.1%)
• Syngeneic	4 (1.9%)	1 (0.5%)
- Other relative	1 (0.5%)	13 (6.2%)
- MU	16 (7.7%)	14 (6.7%)
- MMU	17 (8.1%)	14 (6.7%)
- Unrelated unknown	59 (28.2%)	81 (38.8%)
Acute GvHD:	75 (36%)	91 (43.5%)
- aGvHD Grade I	28 (37%)	25 (27.5%)
- aGvHD Grade II to IV:	44 (59%)	57 (62.6%)
• Grade II	35 (47%)	29 (32%)
• Grade III	6 (8%)	21 (23%)
• Grade IV	3 (4%)	7 (7.6%)
- Grade Unknown	3 (4%)	9 (9.9%)
No aGvHD	134 (64%)	118 (56.5%)
Chronic GvHD:	74 (35.4%)	50 (24%)
- Limited	39 (52.7%)	28 (56%)
- Extensive	26 (35.1%)	16 (32%)
- Unknown	9 (12.2%)	6 (12%)
No cGvHD	135 (64.6%)	159 (76%)
Use of DLI after HSCT	36 (17.2%)	22 (10.5%)
TRM rate	32.1%	

Table 2. Characteristic of group 3 patients at HSCT1 and HSCT2

HSCT: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; y: years; TTR1: Time to relapse from HSCT1 to relapse; TTR2: Time to relapse from HSCT2 to relapse; CR: Complete remission; MAC: Myeloablative conditioning; RIC: Reduced Intensity conditioning, PBSC: Peripheral blood stem cells; BM: Bone marrow stem cells; CB: Cord blood stem cells; MSD: Matched sibling donor; MU: Matched unrelated; MMU: Mismatch unrelated; GvHD: Graft versus Host Disease; DLI: Donor lymphocyte infusion; TRM: Transplant related mortality

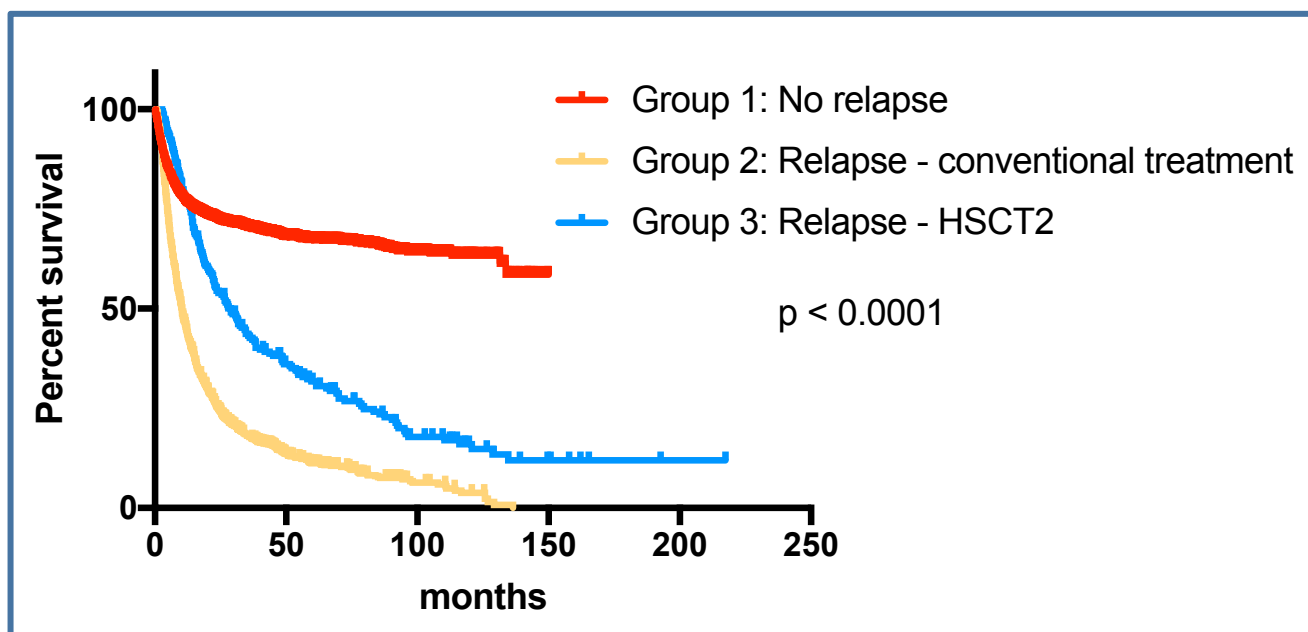


Figure 1. Overall survival of the three groups from HSCT 1
 Median survival for group 1: unreached; for group 2: 10.3 months and for group 3: 29 months, $p < 0.0001$. *HSCT2: Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.*

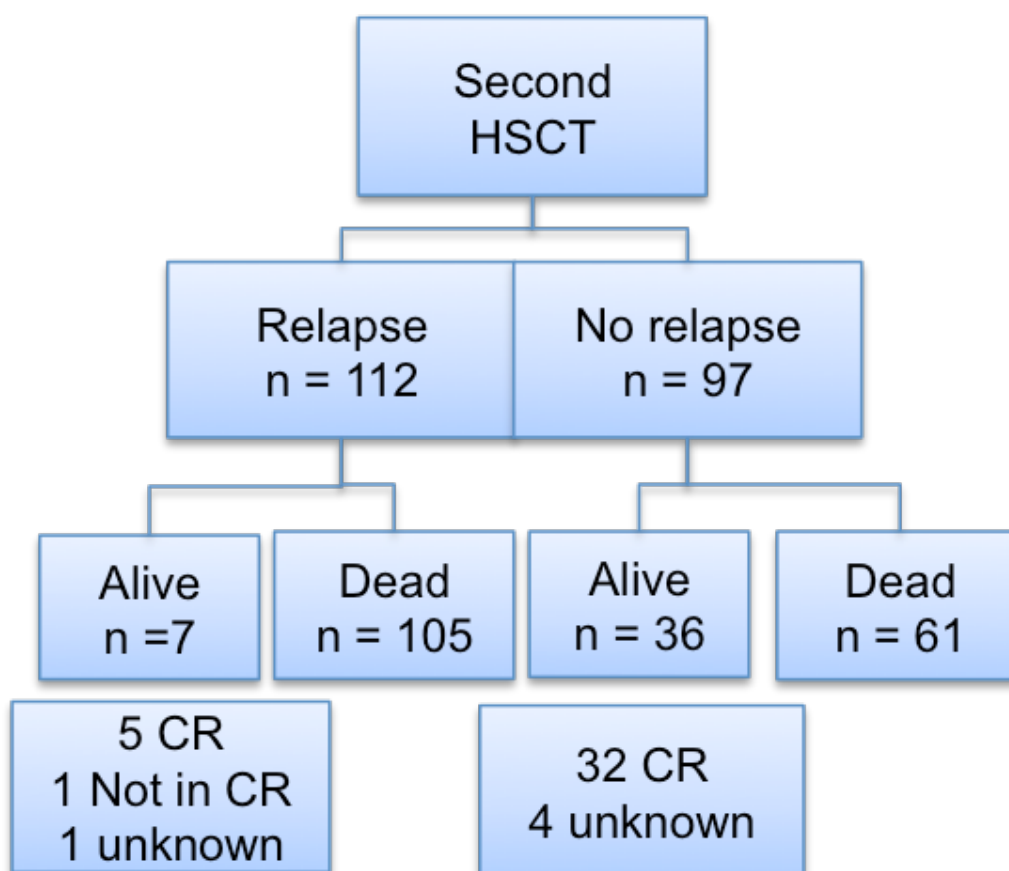


Figure 2. Flow-chart of outcome of group 3 patients
 Fifty-three point six percent of patients relapsed with a median TTR of 4.6 months. Causes of death were divided between relapse or progression and HSCT-related deaths. *HSCT2: Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; CR: Complete remission.*

treatments with, respectively a 1-year OS of 77% and a 5-year OS of 31.7% compared to 44.8% and 11.2%. There was a significant better median OS of 29 months in group 3 versus 10.3 months in group 2 ($p < 0.0001$). (Figure 1)

From HSCT 1, patients who had a HSCT 2 had significantly the higher 5-years TRM with a rate of 38.5%, surely due to cumulative toxicity of the 2 transplants. (Figure 3)

Outcome analysis of the group 3

We analyzed survival data from second HSCT in the group 3. One-year, 2-year and 5-year OS were respectively 38.8%, 30.4% and 18.6% after HSCT2 with a median survival of 7.8 months. (Figure 4a) One-year, 2-year and 5-year RFS2 were respectively 52.7%, 43.9% and 34.5% with a median survival of 13.8 months. (Figure 4b) And finally, 1 year-TRM was 34.2%; this rate slightly increased after two (37.9%) and five years (40.6%). (Figure 4c)

Univariate analysis of prognostic factors in the group 3

We determined prognostic factors, in univariate analysis, by evaluating data from and after HSCT1 and HSCT2 (Table 3). Concerning characteristics at the first HSCT, factors that improved OS and RFS 2 from HSCT 2 were complete remission at HSCT1 (respectively for OS: HR 0.5853, CI95% 0.03475-0.9857), $p=0.0117$; for RFS2: HR 0.5176, CI95% 0.2488-1, $p=0.0188$). (Figure 5b et 6b) Sex, cytogenetic classification, conditioning regimen, use of DLI after HSCT1 and occurrence of acute GvHD after HSCT 1 were not significant but there was a trend for significance of chronic GvHD for OS (HR 0.7336, CI95% 0.5384-0.9996, $p=0.0559$).

Concerning characteristics at the second allograft, factors that improved RFS 2 were: complete remission at HSCT2 (HR 0.2879 CI95% 0.1843-0.4497, $p < 0.0001$), chronic GvHD (HR 0.486, CI95% 0.3170-0.7432, $p=0.0035$) and time to relapse post-HSCT1 superior to 6 months (HR 0.6472, CI95% 0.419-0.9994, $p=0.0334$). (Figure 5 et 6) Age, source of stem cell, conditioning regimen, HLA compatibility, acute GvHD and change of donor type were not significant for RFS2.

Factors that improved OS from HSCT 2 were: age younger than 50 years old (HR 0.7102, CI95% 0.5021-1, $p=0.0357$), complete remission at HSCT2 (HR 0.4528, CI95% 0.3283-0.6245, $p < 0.0001$), use of HLA-identical sibling donor (HR 0.7007, CI95% 0.5168-0.9502, $p=0.0221$), chronic GvHD (HR 0.4533, CI95% 0.3291-0.6242, $p < 0.0001$) and time to relapse post-HSCT1 superior to 6 months (HR 0.565, CI95% 0.4075-0.7834, $p=0.0002$). (Figure 5 et 6) Source of stem cell, conditioning regimen, acute GvHD and change of donor type were not significant for OS.

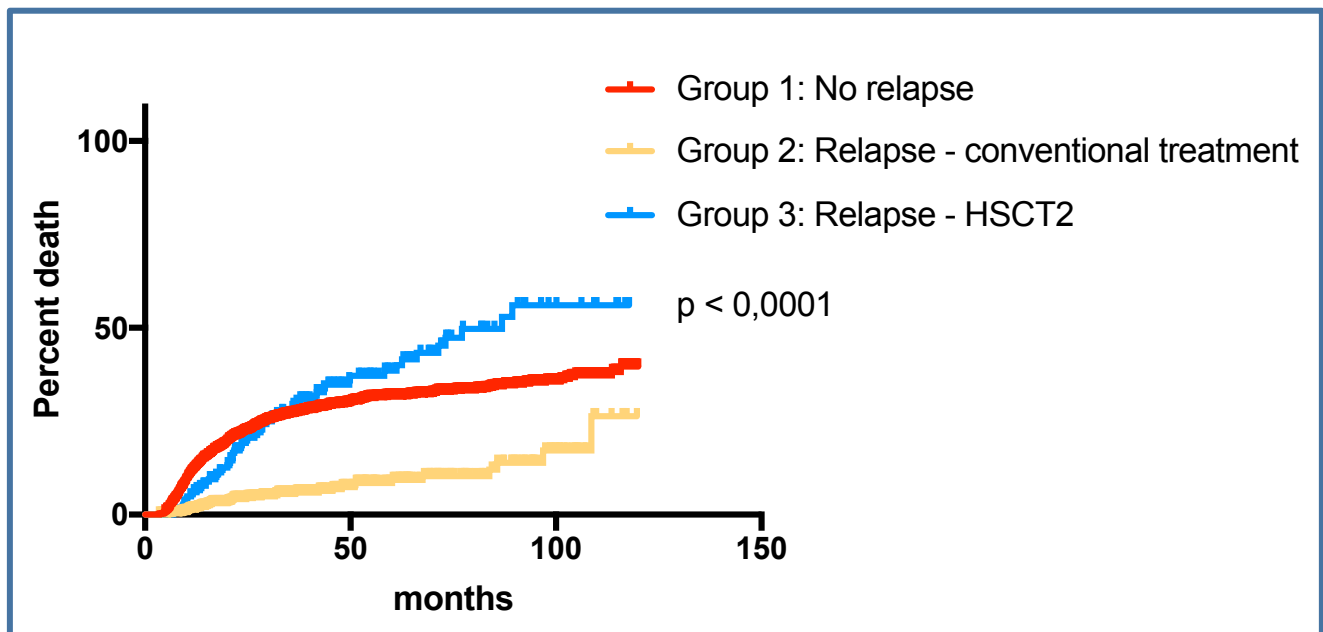


Figure 3. Transplant related mortality of the three groups from HSCT 1

Group 2 patients had significantly the lower 1-year and 5-year TRM with respectively 1,36% and 8,5%. For group 1 patients, 1-year TRM was 12,22% and 5-year-TRM was 31,6%. Group 3 patients had the higher 1-year TRM of 6% and 5-year TRM of 38,5% ($p < 0.0001$). *HSCT2: Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.*

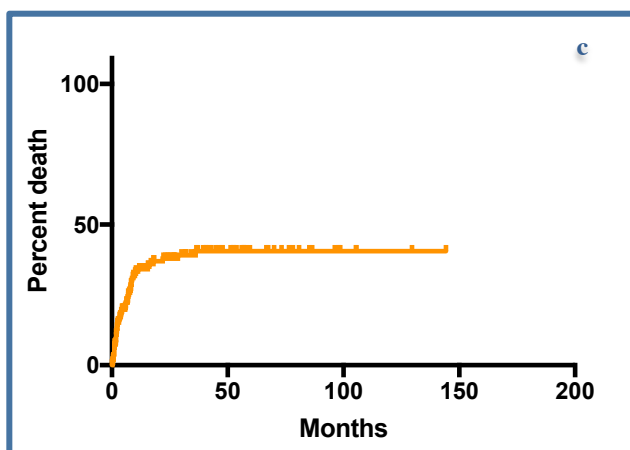
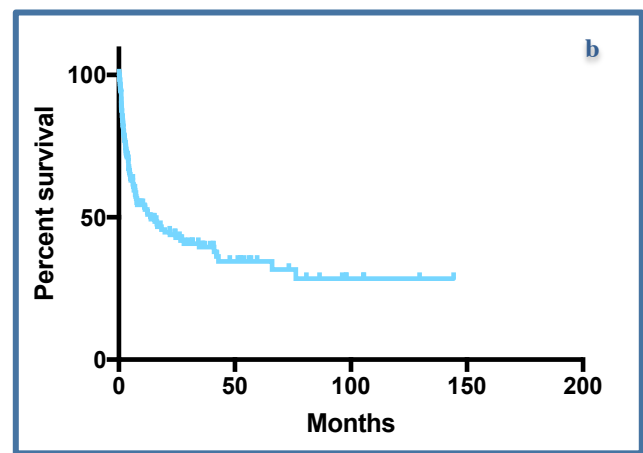
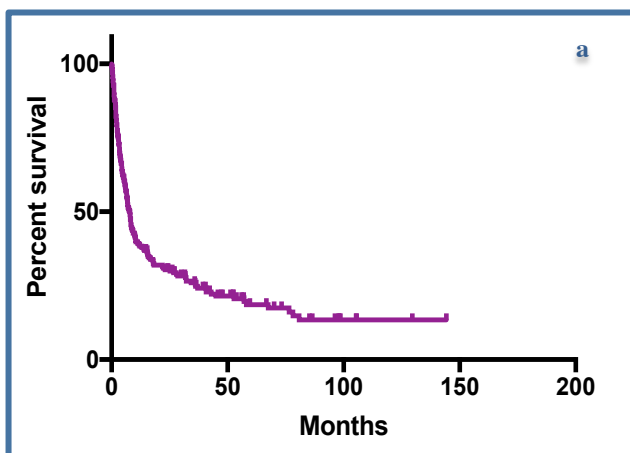


Figure 4. Outcome of group 3 patients after HSCT 2

4a. Overall survival. 4b. Relapse-free survival. 4c. Transplant related mortality. 5-year OS of 38.8% with a median survival of 7.8 months. 5-year RFS2 of 34,5% with a median survival of 13.8 months. 1 year-TRM of 34,2%.

	RFS 2		OS 2	
Prognosis factors	HR (CI 95%)	p-value	HR (CI 95%)	p-value
Age at HSCT2 < 50 years	0.9809 (0.6269-1.535)	0.9322	0.7102 (0.5021-1.00)	0.0357
Female sex	0.8883 (0.5931-1.33)	0.5595	0.742 (0.5462-1.008)	0.0511
Cytogenetics at diagnosis	/	0.5117	/	0.2719
CR at HSCT1	0.5176 (0.2488-1.077)	0.0188	0.5853 (0.3475-0.9857)	0.0117
Conditioning regimen at HSCT1	1.17 (0.7764-1.762)	0.4445	0.9658 (0.7106-1.312)	0.8229
Acute GvHD post-HSCT1	1.293 (0.8433-1.983)	0.2181	1.167 (0.8447-1.611)	0.3345
Chronic GvHD post-HSCT1	0.8522 (0.5659-1.283)	0.4488	0.7336 (0.5384-0.9996)	0.0559
Use of DLI after HSCT1	1.128 (0.6696-1.901)	0.6361	1.242 (0.8495-1.815)	0.2923
CR at HSCT2	0.2879(0.1843-0.4497)	< 0.0001	0.4528 (0.3283-0.6245)	<0.0001
Stem cells source at HSCT2	/	0.4824	/	0.1397
HLA-MSD at HSCT2	0.9823 (0.6541-1.475)	0.9305	0.7007 (0.5168-0.9502)	0.0221
Conditioning regimen at HSCT2	0.9875 (0.6208-1.571)	0.9574	1.151 (0.8098-1.635)	0.4150
Acute GvHD post-HSCT2	0.8471 (0.5651-1.27)	0.4147	0.8805 (0.6474-1.198)	0.4104
Chronic GvHD post-HSCT2	0.486 (0.3170-0.7432)	0.0035	0.4533 (0.3291-0.6242)	<0.0001
No Change of donor type	1.294 (0.7997-2.093)	0.2563	1.245 (0.85-1.823)	0.2246
Time to relapse > 6 months	0.6472 (0.419-0.9994)	0.0334	0.565 (0.4075-0.7834)	0.0002

Table 3: Univariate analysis of prognosis factors for OS and RFS after HSCT2 in group 3 patients regarding data from and after HSCT1 and HSCT2

RFS 2: Relapse-free survival from HSCT2; OS 2: Overall survival from HSCT2; HSCT1: First allogeneic hematopoietic transplantation; HSCT2: Second allogeneic hematopoietic transplantation; HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval; DLI: Donor lymphocyte infusion; CR: Complete remission; MSD: Matched sibling donor; MAC: Myeloablative regimen.

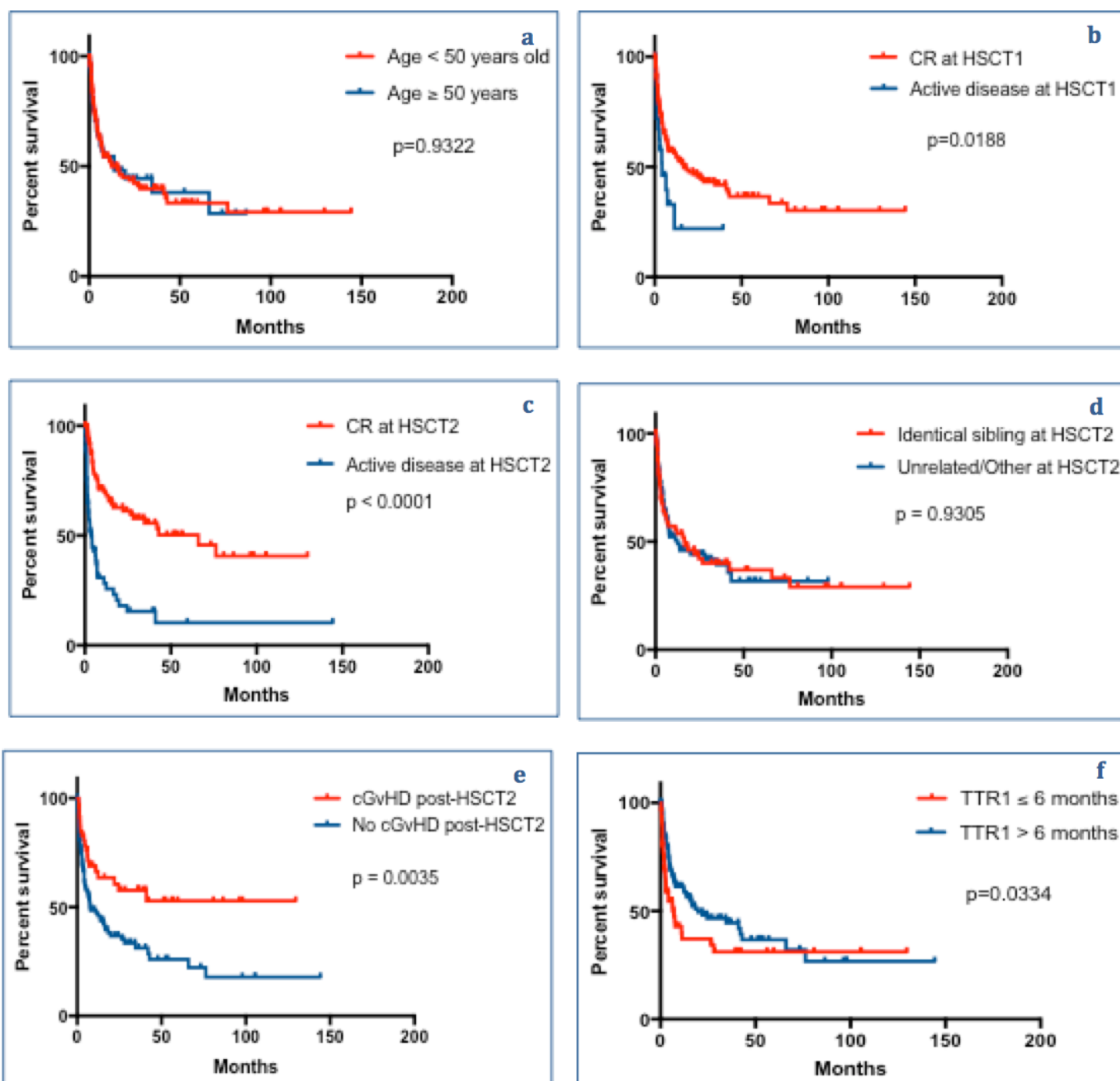


Figure 5. Kaplan Meier curves of Relapse-free survival after HSCT2-Univariate analysis of data from and after HSCT1 and HSCT2

5a. Age superior or inferior to 50 years old at HSCT2; 5b. Disease status at HSCT1; 5c. Disease status at HSCT2; 5d. HLA compatibility; 5e. Chronic GvHD after HSCT2; 5f. Time to relapse after HSCT1 superior or inferior to 6 months.

CR: Complete remission; HSCT1: First allogeneic hematopoietic transplantation HSCT2: Second allogeneic hematopoietic transplantation

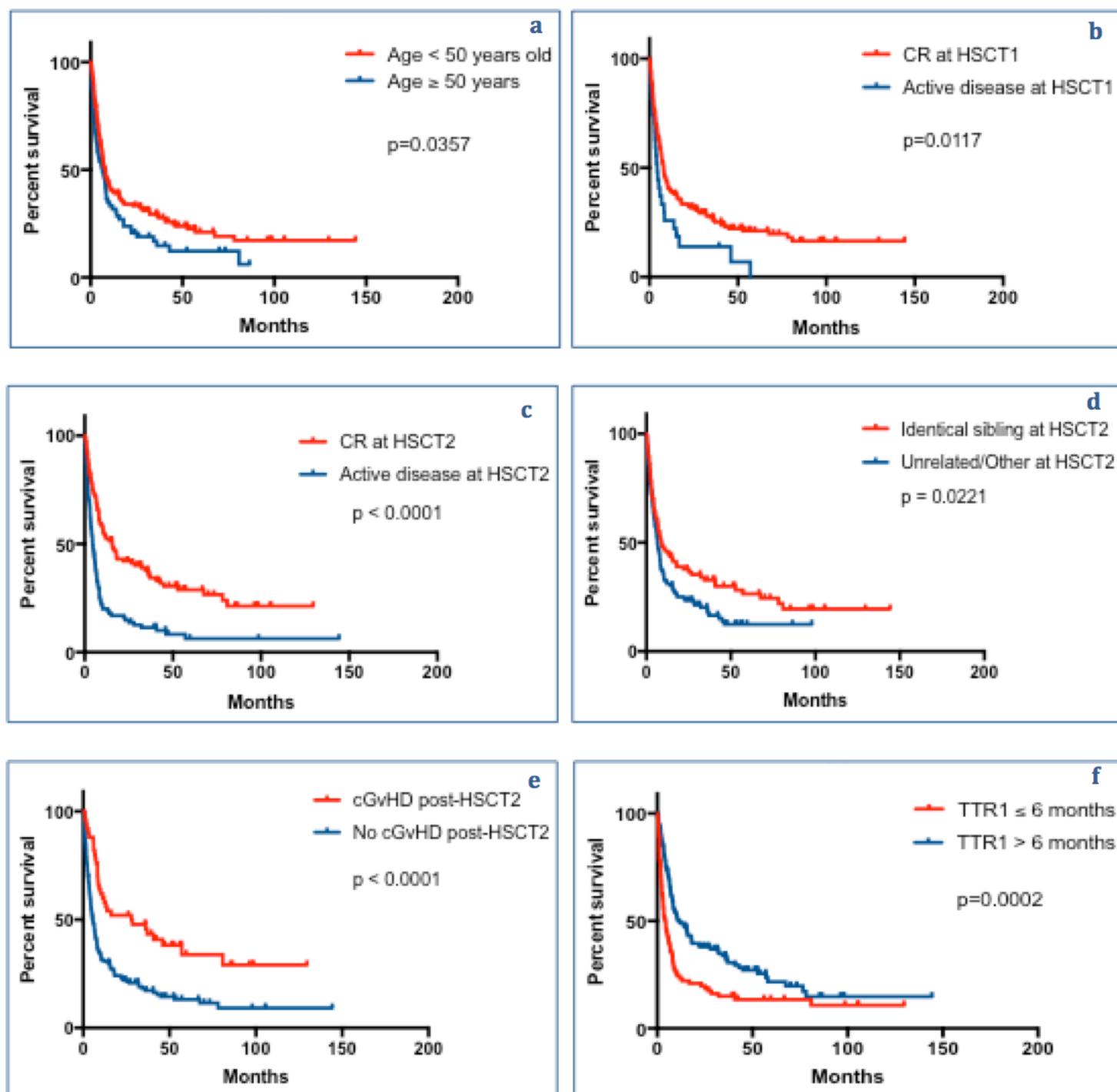


Figure 6. Kaplan Meier curves of Relapse-free survival after HSCT2-Univariate analysis of data from and after HSCT1 and HSCT2

6a. Age superior or inferior to 50 years old at HSCT2; 6b. Disease status at HSCT1; 6c. Disease status at HSCT2; 6d. HLA compatibility; 6e. Chronic GvHD after HSCT2; 6f. Time to relapse after HSCT1 superior or inferior to 6 months.

CR: Complete remission; HSCT1: First allogeneic hematopoietic transplantation HSCT2: Second allogeneic hematopoietic transplantation

DISCUSSION

Relapse is the main cause of failure after HSCT for patients with AML. There are still no consensual strategies to treat relapsed AML after HSCT1. One of the therapeutic alternatives is a second HSCT. However, well-defined indications are difficult to authenticate; prognostic factors of response and determination of risk factors for high toxicity are missing. We conducted a multicentric retrospective study in order to evaluate overall survival and toxicity of a HSCT2 carried out for relapsed or refractory AML after HSCT1, and to identify significant prognostic factors for long-term survival. The homogeneity of this large cohort of patients confers strength to our study, unlike several previously reported studies included patients with various diagnosis such as chronic myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia (ALL), myelodysplastic syndromes or aplastic anemia.^{9, 24-27} We acknowledge some limitations of this study as its retrospective nature limits the statistical strength of the results. Besides, patients who remained in remission long enough to get a HSCT2 represent a selected group.

Actually, AML patients who achieved HSCT2 are highly selected patients. They represent only 14.8% of the relapsed and refractory patients of our study. It seems that physicians selected them by younger age, chemosensitivity at HSCT 1, bone marrow graft and disponibility of a sibling donor. In our study, patients of the group 2 received more RIC conditioning (60,8%) and patients of the group 3 received more MAC regimen (57,4%) at HSCT1. Group 3 patients had less toxicity at HSCT1 with less aGvHD but more cGvHD to control burden disease. These findings may explain the possibility of performing a HSCT2 in this population. Our study brings here new data.

HSCT2 offers a potential cure to these patients. In our study, patients who received a HSCT2 had respectively a 1-year OS of 38.8% and a 5-year OS of 18.6 %, and 20.6% of patients are still alive. One hundred and twelve patients (53.6%) relapsed after HSCT2, with median TTR2 of 4.6 months (range, 0.1-144.3). Among those patients, 105 patients died and seven patients were alive at last follow-up (five were still in CR). Based on literature review, we observed similar or even poorer outcome in several studies. Ruutu *et al.*¹⁷ showed a 1-year OS of 40% (95% CI 38–42%), a 5-year OS of 20% (95% CI 18–22%) and only 15% were alive in 2632 patients with HSCT2 carried out for relapsed malignant hematopoietic diseases. Vrhovac *et al.*⁹ reported 234 patients with various hematologic malignancies (ALL, AML, biphenotypic or undifferentiated acute leukaemia) who received a HSCT2 with RIC regimen in a salvage therapy for relapse following HSCT1 and showed a 2-year OS of 20.5% (14.9–26.1). In a cohort of 279 relapsed acute and chronic leukemias, Eapen *et al.*¹⁶ reported a 5-year OS of 28% with HSCT2, Orti *et al.*⁸ showed a 5-year OS of 32% and Andreola *et al.*¹⁴ reported a 5-year OS of 14%. However, Andreola *et al.*¹⁴ have shown for the first time, on a

cohort of 286 patients, that both relapse and non-relapse mortality are extremely rare events beyond five years from HSCT2. These findings highlight the curative potential of HSCT2 in selected patients. Nonetheless, some novel drugs are developing increasingly and will maybe be able to replace HSCT or to function as a 'bridge to transplant'²⁸, such as epigenetic modulators (azacytidine, alone or with DLI)^{29, 30}, protein kinase inhibitors, mitochondrial inhibitors including apoptosis therapies, new cytotoxic agents (first generation FLT3 inhibitors)³¹, therapies targeting specific oncogenic proteins, therapeutic and immune checkpoint antibodies (Gemtuzumab ozogamicin)¹⁸ and cellular immunotherapies, and therapies targeting the AML microenvironment by restoring antitumor reactivity through a GVL effect.^{5, 32, 33}

After HSCT2, TRM2 is significant with an occurrence in 32.1% of patients and with median time of 6.3 months (range, 1-104.5). In different series, NRM (Non relapse mortality) or TRM rates ranged from 26% to 40%.^{8, 9, 12, 14, 16, 17, 19, 34} In order to improve the efficiency of HSCT2, efforts have been made, such as performing RIC regimen to reduce NRM rates^{9, 27} or performing a T cell-replete HSCT after a first T cell-depleted transplantation, which did not prolong survival.³⁵ None of these approaches appear to be superior.

In our study, in univariate analysis, several factors significantly influenced OS in the group 3 such as age superior or inferior to 50 years, CR at HSCT1 or time to relapse after HSCT1 more or less than six months. Some prognostic factors influencing survival after a HSCT2 have been brought to light in different studies. Two factors are commonly found to be prognostic for successful HSCT2: ability to achieve CR with salvage therapy after relapse post-HSCT1 and duration of CR before HSCT2.^{4, 12, 16, 19, 24, 26, 36-39} Several others factors have been reported to affect the outcome after HSCT2, such as younger age, using a female donor⁴⁰, type of stem cell source⁴¹, cGvHD occurring after HSCT2³⁷, disease status at HSCT2 and low or high leukemia burden.^{4, 8, 9, 14, 16, 17, 19, 26, 42-44} Orti *et al.*⁸ reported a 5-year OS of 32%, significantly adversely associated with active disease, time to second transplantation inferior to 430 days (14 months) and donor other than an HLA-identical sibling. These results were in line with previous studies.^{4, 16, 24} Thus, patients with active disease or who had an early relapse were most unlikely to benefit from HSCT2.

In most series found in the literature, TTR1 constitutes the most significant and determinant factor to the outcome of a HSCT2^{4, 16, 18, 19, 24, 26, 36-39}, usually found as statistically superior when ranged between 6 months and 1 year.^{4, 8, 9, 16, 19, 37, 42-44} Our results are comparable with data of the literature regarding the median TTR of 7.9 months (range 0.4-133.1). This is consistent with more favorable outcome for patients with chemosensitive and/or less progressive leukemia. Furthermore, Levine *et al.*⁴⁵ showed that the median time between relapse and HSCT2 seems to affect LFS and OS rates: they were respectively 31% and 37% for patients who received HSCT2 more than 2.8 months after relapse *versus* 22% and 26% for those who received HSCT2 within 2.8 months after relapse. So, Orti *et al.*⁸,

Shaw *et al.*¹⁹ and Vrhovac *et al.*⁹ have set as cut-off point the median of the variable time to second transplantation, respectively of 14,1 months, 11 months and 7.5 months, which clearly discriminated two populations according to OS.

In the literature, the role of the graft source is controversial. Bosi *et al.*⁴ and Andreola *et al.*¹⁴ showed a significant lower rate of relapse and a better LFS with BM graft at HSCT2 than in transplantations with PBSC grafts, whereas Ruutu *et al.*¹⁷ reported that source of stem cells did not significantly predict survival or NRM after HSCT2. Orti *et al.*⁸ demonstrated that using an HLA-identical sibling donor for HSCT2 did result in a relevant improvement in OS and in NRM. Furthermore, haploidentical HSCT has recently undergone a significant rise, with less risk of acute and chronic GvHD and equivalent outcomes in terms of incidence of relapse, NRM and LFS in comparison with other types of donors.^{46, 47} Some studies also showed the feasibility and efficacy of a haploidentical HSCT2 for relapsed AML, using a RIC regimen and a PBSC graft.⁴⁸ Finally, some teams have evaluated the effect of a change of donor at HSCT2 on outcome. As previously published^{16, 18, 19, 42, 49}, switching donors does not appear to influence the outcome. Thus, Ruutu *et al.*¹⁷ performed a retrospective study on 2632 patients receiving HSCT2 in different relapsed hematopoietic malignancies and displayed a non-significant trend to lower risk of relapse with use of another donor instead of the original one, but without difference in OS or RFS. In our study, change of donor (related for unrelated, mismatch for matched or inversely) was not significant for OS nor RFS.

In our cohort, patients of the group 2 had more aGvHD but less cGvHD than those of the group 3. Chronic GVHD after HSCT2 was a significant factor of better outcome but this is a time-dependent event. Those results are in line with literature findings: some groups reported the occurrence of cGvHD after HSCT1 as a favorable prognostic factor for survival after HSCT2.^{9, 37, 38} Vrhovac *et al.*⁹, in a time-dependent analysis, showed that cGvHD favorably impact OS, decrease the incidence of relapse and could increase LFS.

Most of our patients received RIC regimen at HSCT2, which was not significant for OS and RFS in univariate analysis. Christopheit *et al.*⁴² have studied 179 patients with relapsed acute leukemia treated with HSCT2, 33% of them received RIC at HSCT2 and showed a NRM rate of 31.8%. A retrospective study³⁴ on 58 patients receiving HSCT2 for relapsed AML also reported a 3-year TRM of 31.4%, most of which occurred in the first six months following RIC-HSCT2. For Orti *et al.*⁸, the 5-year NRM was 32%. They, as Ruutu *et al.*¹⁷, found that use of MAC regimen could significantly influence favorably NRM.

CONCLUSION

Our findings could help to guide physicians to identify patients with relapsed or refractory AML after HSCT who would benefit from a second HSCT. Patients could be rescued by HSCT2 with significant better outcome and acceptable toxicity. The feasibility of a HSCT2 should be evaluated according to the general health and comorbidities of patients, disease status before and after salvage therapy (chemosensitive leukemia with a time to relapse over 6 months, with low residual burden leukemia) and availability of a donor. However, the rate of relapse remains strong. Strategies using new therapies such as targeted therapies, immune checkpoint inhibitors, new prevention of GVHD as post-transplant cyclophosphamide, with or without HSCT2, should be evaluated.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

According to the rules of the SFGM-TC, centers contributing the highest number of patients to the analysis are offered co-authorship. The authors thank all the physicians and clinical research associates of SFGM-TC centers for their contribution of data that enabled us to perform this study: Pr Blaise (IPC, Marseille), Pr Milpied (Bordeaux), Pr Socié (Paris Saint-Louis), Pr Yakoub-Agha (Lille), Pr Chevallier (Nantes), Dr Labussière-Wallet (Lyon), Pr Bourhis (Villejuif), Dr Huynh, Mme Leclerc (Toulouse), Dr Delage (Montpellier), Pr Mohty (Paris Saint- Antoine), Dr Bilger (Strasbourg), Dr Deconinck (Besançon), Dr Bulabois (Grenoble), Dr Nguyen Quoc (Paris Pitié-Salpêtrière), Pr Rubio (Nancy), Dr Maury (Créteil), Pr Beguin (Liège), Dr De Revel (Clamart), Dr Suarez (Paris Necker), Dr Chantepie (Caen), Dr Mannone (Nice), Dr François (Angers), Dr Cornillon Saint-Etienne), Dr Bay (Clermont-Ferrand), Dr Maillard (Poitiers), Dr Bernard (Rennes), Dr Contentin (Rouen), Dr Turlure (Limoges), Pr Gyan (Tours), Dr Charbonnier (Amiens), Dr Michel (Timone, Marseille), Dr Marie- Cardine (Charles Nicolle, Rouen).

REFERENCES

1. Maynadié M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Visser O, Allemani C, Tereanu C, et al. Survival of European patients diagnosed with myeloid malignancies: a HAEMACARE study. *Haematologica*. 2013 Feb;98(2):230-8.
2. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013. 88 p.
3. Dinner SN, Giles FJ, Altman JK. New strategies for relapsed acute myeloid leukemia: fertile ground for translational research. *Curr Opin Hematol*. 2014 Mar;21(2):79–86.
4. Bosi A, Laszlo D, Labopin M, Reffeirs J, Michallet M, Gluckman E, et al. Second allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia: results of a survey by the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2001 Aug 15;19(16):3675–84.
5. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017 Jan 26;129(4):424–47.
6. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol*. 2015 Mar;2(3):e91–100.
7. Juliusson G, Karlsson K, Lazarevic VL, Wahlin A, Brune M, Antunovic P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation rates and long-term survival in acute myeloid and lymphoblastic leukemia: real-world population-based data from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997-2006. *Cancer*. 2011 Sep 15;117(18):4238–46.
8. Orti G, Sanz J, Bermudez A, Caballero D, Martinez C, Sierra J, et al. Outcome of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation after Relapse of Myeloid Malignancies following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Retrospective Cohort on Behalf of the Grupo Español de Trasplante Hematopoyetico. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Mar;22(3):584–8.
9. Vrhovac R, Labopin M, Ciceri F, Finke J, Holler E, Tischer J, et al. Second reduced intensity conditioning allogeneic transplant as a rescue strategy for acute leukaemia patients who relapse after an initial RIC allogeneic transplantation: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Feb;51(2):186–93.
10. Pollyea DA, Artz AS, Stock W, Daugherty C, Godley L, Odenike OM, et al. Outcomes of patients with AML and MDS who relapse or progress after reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Dec;40(11):1027–32.
11. Porter DL, Alyea EP, Antin JH, DeLima M, Estey E, Falkenburg JHF, et al. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report from the Committee on Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Nov;16 (11):1467–503.
12. Christopeit M. When is second allogeneic HSCT for relapse of acute leukaemia an option? *Bone Marrow Transplantation*. 2016 Feb;51(2):184–5.
13. Thakar MS, Forman SJ. ASH evidence-based guidelines: is there a role for second allogeneic transplant after relapse? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;414–8.
14. Andreola G, Labopin M, Beelen D, Chevallier P, Tabrizi R, Bosi A, et al. Long-term outcome and prognostic factors of second allogeneic hematopoietic stem cell transplant for acute leukemia in patients with a median follow-up of ≥ 10 years. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Dec;50(12):1508–12.
15. Mehta J, Powles R, Treleaven J, Horton C, Meller S, Pinkerton CR, et al. Outcome of acute leukemia relapsing after bone marrow transplantation: utility of second transplants and adoptive immunotherapy. *Bone Marrow Transplantation*. 1997 Dec 18;19(7):709–19.
16. Eapen M, Giralt SA, Horowitz MM, Klein JP, Wagner JE, Zhang M-J, et al. Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-identical sibling transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Oct;34(8):721–7.
17. Ruutu T, de Wreede LC, van Biezen A, Brand R, Mohty M, Dreger P, et al. Second allogeneic transplantation for relapse of malignant disease: retrospective analysis of outcome and predictive factors by the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Dec;50(12):1542–50.

18. Savani BN, Mielke S, Reddy N, Goodman S, Jagasia M, Rezvani K. Management of relapse after allo-SCT for AML and the role of second transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Dec;44(12):769–77.
19. Shaw BE, Mufti GJ, Mackinnon S, Cavenagh JD, Pearce RM, Towlson KE, et al. Outcome of second allogeneic transplants using reduced-intensity conditioning following relapse of haematological malignancy after an initial allogeneic transplant. *Bone Marrow Transplantation*. 2008 Dec;42(12):783–9.
20. Göksoy HS, Arat M. The use of second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies relapsed after the first: Does it worth to do? *Transfus Apher Sci*. 2016 Feb;54(1):91–8.
21. Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, de Witte T, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer*. 2009 Oct 15;115(20):4715–26.
22. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005 Oct 15;106(8):2912–9.
23. Rezvani K, Kanfer EJ, Marin D, Gabriel I, Rahemtulla A, Taylor A, et al. EBMT Risk Score Predicts Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients Who Have Failed a Previous Transplantation Procedure. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012 Feb;18(2):235–40.
24. Radich JP, Sanders JE, Buckner CD, Martin PJ, Petersen FB, Bensinger W, et al. Second allogeneic marrow transplantation for patients with recurrent leukemia after initial transplant with total-body irradiation-containing regimens. *J Clin Oncol*. 1993 Feb;11(2):304–13.
25. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*. 1998 Oct 3;352(9134):1087–92.
26. Hosing C, Saliba RM, Shahjahan M, Estey EH, Couriel D, Giralt S, et al. Disease burden may identify patients more likely to benefit from second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to treat relapsed acute myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Jul;36 (2):157–62.
27. Bay JO, Cabrespine A, Faucher C, Tabrizi R, Bordigoni P, Berceanu A, et al. Double Reduced-Intensity Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study from the SFGM-TC. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012 Feb;18(2):250–6.
28. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Impact of drug development on the use of stem cell transplantation: a report by the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplantation*. 2017 Feb;52(2):191–6.
29. Schroeder T, Czibere A, Platzbecker U, Bug G, Uharek L, Luft T, et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2013 Jun;27(6):1229–35.
30. Santourlidis S, Trompeter H-I, Weinhold S, Eisermann B, Meyer KL, Wernet P, et al. Crucial role of DNA methylation in determination of clonally distributed killer cell Ig-like receptor expression patterns in NK cells. *J Immunol*. 2002 Oct 15;169(8):4253–61.
31. Stone RM, Mandrekar S, Laumann C, et al. Midostaurin, a multi-targeted kinase inhibitor, improves overall survival when added to standard chemotherapy in adults age 18 – 60 with FLT3 mutant acute myeloid leukemia (AML): results from a randomized, prospective, placebo-controlled, double-blind trial, CALGB 10603/RATIFY [abstract]. *Blood*. 2015;126(23). Abstract 6.
32. Davids MS, Kim HT, Bachireddy P, Costello C, Liguori R, Savell A, et al. Ipilimumab for Patients with Relapse after Allogeneic Transplantation. *N Engl J Med*. 2016 Jul 14;375(2):143–53.
33. Albring JC, Inselmann S, Sauer T, Schliemann C, Altvater B, Kailayangiri S, et al. PD-1 checkpoint blockade in patients with relapsed AML after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2017 Feb;52(2):317–20.
34. Christopoulos P, Schmoor C, Waterhouse M, Marks R, Wäsch R, Bertz H, et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabine and thiopeta for second allogeneic transplantation of relapsed patients with AML. *Bone Marrow Transplantation*. 2013 Jul;48(7):901–7.
35. McIver ZA, Yin F, Hughes T, Battiwalla M, Ito S, Koklanaris E, et al. Second hematopoietic SCT for leukemia relapsing after myeloablative T cell-depleted transplants does not prolong survival. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Sep;48(9):1192–7.
36. Mrsić M, Horowitz MM, Atkinson K, Biggs JC, Champlin RE, Ehninger G, et al. Second HLA-identical sibling transplants for leukemia recurrence. *Bone Marrow Transplant*. 1992 Apr;9(4):269–75.

37. Michallet M, Tanguy ML, Socié G, Thiébaud A, Belhabri A, Milpied N, et al. Second allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute and chronic leukaemias for patients who underwent a first allogeneic bone marrow transplantation: a survey of the Société Française de Greffe de moelle (SFGM). *Br J Haematol*. 2000 Feb;108(2):400–7.
38. Muñoz A, Badell I, Olivé T, Verdeguer A, Gómez P, Bureo E, et al. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in hematologic malignancies in children: long-term results of a multicenter study of the Spanish Working Party for Bone Marrow Transplantation in Children (GETMON). *Haematologica*. 2002 Mar;87(3):331–2.
39. Barrett AJ, Locatelli F, Treleaven JG, Gratwohl A, Szydło R, Zwaan FE. Second transplants for leukaemic relapse after bone marrow transplantation: high early mortality but favourable effect of chronic GVHD on continued remission. A report by the EBMT Leukaemia Working Party. *Br J Haematol*. 1991 Dec;79(4):567–74.
40. Ravandi F, Kantarjian H, Cohen A, Davis M, O'Brien S, Anderlini P, et al. Decitabine with allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in the therapy of leukemia relapse following a prior transplant: results of a phase I study. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Jun;27(12):1221–5.
41. Russell JA, Bowen T, Brown C, Luider J, Ruether JD, Stewart D, et al. Second allogeneic transplants for leukemia using blood instead of bone marrow as a source of hemopoietic cells. *Bone Marrow Transplant*. 1996 Sep;18(3):501–5.
42. Christoheit M, Kuss O, Finke J, Bacher U, Beelen DW, Bornhauser M, et al. Second Allograft for Hematologic Relapse of Acute Leukemia After First Allogeneic Stem-Cell Transplantation From Related and Unrelated Donors: The Role of Donor Change. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Sep 10;31(26):3259–71.
43. Bejanyan N, Weisdorf DJ, Logan BR, Wang H-L, Devine SM, de Lima M, et al. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Mar;21(3):454–9.
44. Kishi K, Takahashi S, Gondo H, Shiobara S, Kanamaru A, Kato S, et al. Second allogeneic bone marrow transplantation for post-transplant leukemia relapse: results of a survey of 66 cases in 24 Japanese institutes. *Bone Marrow Transplantation*. 1997 Dec 18;19(5):461–6.
45. Levine JE, Braun T, Penza SL, Beatty P, Cornetta K, Martino R, et al. Prospective trial of chemotherapy and donor leukocyte infusions for relapse of advanced myeloid malignancies after allogeneic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 15;20(2):405–12.
46. Raiola AM, Dominietto A, di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, Ibatci A, et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Oct;20(10):1573–9.
47. Rubio MT. Conditionnements avant allogreffe. *Hematologie* 2013 ; 19 :11-14. doi : 10.1684/hma.2013.0809
48. Yeh S-P, Lin C-C, Lin C-H, Lo W-C, Chen T-T, Lo W-J, et al. Second haploidentical peripheral blood stem cell transplantation for treatment of acute leukemia with relapse after first allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Jul;50(7):1001–3.
49. Arfons LM, Tomblyn M, Rocha V, Lazarus HM. Second hematopoietic stem cell transplantation in myeloid malignancies: Current Opinion in Hematology. 2009 Mar;16(2):112–23.

SUPPLEMENTARY DATA

	All Patients n = 4071 (%)	Group 1 n = 2658 (%)	Group 2 n = 1204 (%)	P	Group 3 n = 209 (%)
Median age at diagnosis (years) (range)	48 (4-72)	48 (4-70)	50 (14-72)	< 0.0001	41 (12-65)
Median age at HSCT1 (years) (range)	49 (18-73)	48 (18-73)	51 (18-73)	< 0.0001	42 (16-65)
Median follow-up (months) (range)	30.2 (3.4-452.8)	39 (3.4-452.8)	18.4 (3.4-368.6)	< 0.0001	36 (6.8-246.7)
Sex					
- Male	2116 (52%)	1376 (51.8%)	639 (53.1%)	0.23	101 (48.3%)
- Female	1955 (48%)	1282 (48.2%)	565 (46.9%)		108 (51.7%)
AML					
- de novo	3557 (87.4%)	2346 (88.3%)	1032 (85.7%)	0.99	179 (85.6%)
- Secondary	514 (12.6%)	312 (11.7%)	172 (14.3%)		30 (14.4%)
Cytogenetics					
- Favorable/Int-1	2318 (56.9%)	1630 (61.3%)	600 (49.8%)	0.043	88 (42.1%)
- Int-2/Adverse	1753 (43.1%)	1028 (38.7%)	604 (50.2%)		121 (57.9%)
Disease status at HSCT1					
- CR	3454 (84.8%)	2389 (89.9%)	883(73.3%)	< 0.0001	182 (87%)
- Active disease	617 (15.2%)	269 (10.1%)	321 (26.7%)		27 (13%)
Conditioning Regimen					
- MAC	1885 (46.3%)	1293 (48.6%)	472 (39.2%)	< 0.0001	120 (57.4%)
- RIC	2186 (53.7%)	1365 (51.4%)	732 (60.8%)		89 (42.6%)
Stem cell source					
- PBSC	2584 (63.5%)	1696 (63.8%)	776 (64.5%)	< 0.0001	112 (53.6%)
- BM	1037 (25.5%)	695 (26%)	265 (22%)		77 (36.8%)
- CB	443 (10.8%)	261 (10%)	162 (13.5%)		20 (9.6%)
- BM + PBSC	7 (0.2%)	6 (0.2%)	1 (0.1%)		-
HLA compatibility					
- Identical sibling	1792 (44%)	1143 (43%)	533 (44.3%)	0.0033	116 (55.5%)
- Other relative	60 (1.5)	34 (1.3)	25 (2%)		1 (0.5)
- Unrelated donor	2219 (54.5%)	1481 (55.7%)	646 (53.7%)		92 (44%)
Engraftment					
- Yes	3950 (97%)	2583 (97.2%)	1162 (96.5%)	0.29	205 (98.1%)
- No or lost graft	121 (3%)	75 (2.8%)	42 (3.5%)		4 (1.9%)
Acute GvHD					
- aGvHD	1959 (48.1%)	1343 (50.5%)	541 (44.9%)	0.0156	75 (35.9%)
- aaGvHD	2112 (51.9%)	1315 (49.5%)	663 (55.1%)		134 (64.1%)
Chronic GvHD					
- cGvHD	1371 (33.7%)	1032 (39%)	265 (22%)	< 0.0001	74 (35.4%)
- aaGvHD	2700 (66.3%)	1626 (61%)	939 (78%)		135 (64.6%)
DLI after HSCT1					
- Use of DLI	375 (9.2%)	129 (4.9%)	210 (17.4%)	0.99	36 (17.2%)
- No use of DLI	3696 (90.8%)	2529 (95.1%)	994 (82.6%)		173 (82.8%)
Best response at D100 after HSCT1					
- CR	3397 (83.4%)	2427 (91.3%)	792 (66%)	< 0.0001	178 (85%)
- Not in CR/death	674 (16.6%)	231 (8.7%)	412 (34%)		31 (15%)
Status at last follow-up					
- Alive	2058 (50.6%)	1847 (69.5%)	168 (14%)	0.0016	43 (20.6%)
- Dead	2013 (49.4%)	811 (30.5%)	1036 (86%)		166 (79.4%)
Main causes of death					
- HSCT-related	852 (42.3%)	735 (90.6%)	50 (4.8%)	< 0.0001	67 (40.4%)
- Relapse/Progression	1067 (53%)	-	973 (93.9%)		94 (56.6%)
- Other/Unknown	94 (4.7%)	76 (9.4%)	13 (1.3%)		5 (3%)
Median TTR1 (months) (range)	5.3 (0.1 – 132.1)	-	4.9 (0.1 – 123.4)	< 0.0001	7.9 (0.4 – 132.1)

Table 4. Characteristics of patients at HSCT1

AML: acute myeloid leukemia; HSCT1: first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; CR: complete remission; PBSC: peripheral blood stem cells; BM: bone marrow stem cells; CB: cord blood stem cells; GvHD/Graft versus Host Disease; ~~TTR1~~: time to relapse from HSCT1 to relapse.

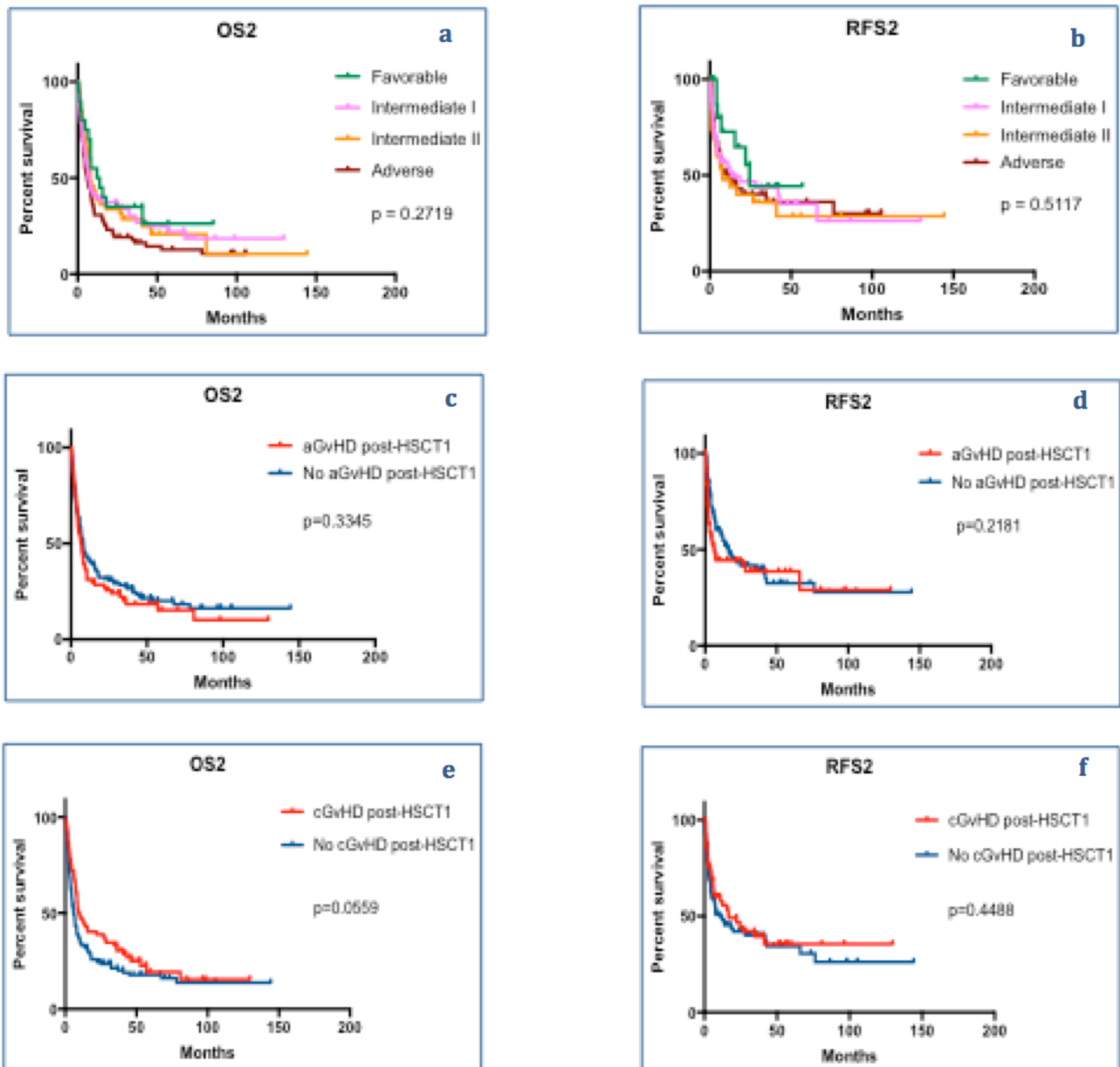


Figure 7. Kaplan Meier curves of Overall survival and Relapse-free survival after HSCT2-Univariate analysis of data from and after HSCT1

7a. and b. Cytogenetic prognosis classification; 7c. and d. Occurrence of acute GvHD; 7e. and f.; Occurrence of chronic GvHD

HSCT1: First allogeneic hematopoietic transplantation, GvHD: Graft versus Host disease

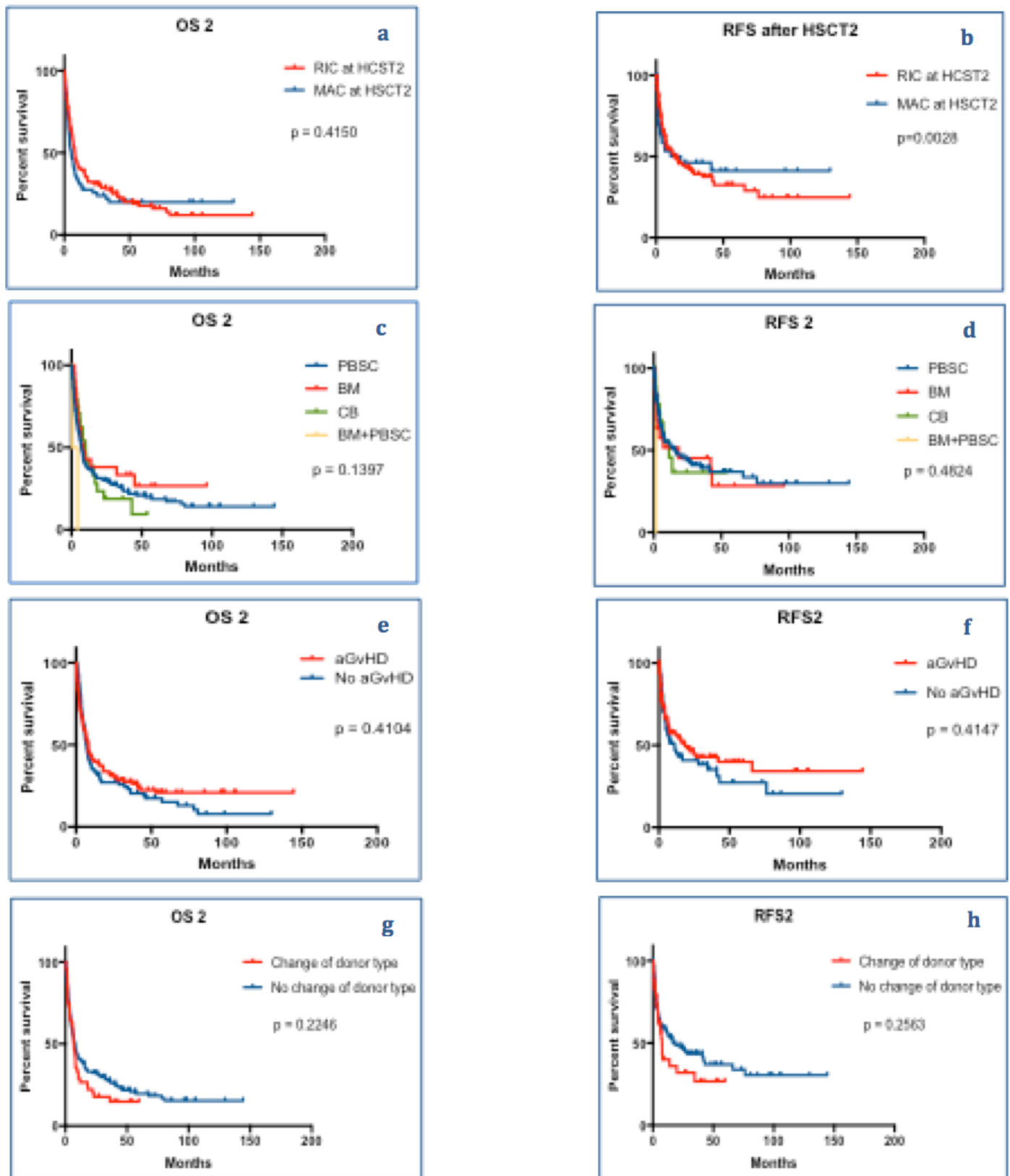


Figure 8. Kaplan Meier curves of Overall survival and Relapse-free survival after HSCT2-Univariate analysis of data from and after HSCT2

8a. and b. Conditioning regimen; 8c. and d. Source of stem cells; 8e. and f. Occurrence of acute GvHD; 8g. and h. Change of donor type

HSCT2: Second allogeneic hematopoietic transplantation, RIC: Reduced intensity conditioning, MAC: Myeloablative regimen, PBSC: Peripheral blood stem cell, BM: Bone marrow, CB: Cord Blood, GvHD: Graft versus Host disease.

Deuxième allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en traitement de rattrapage des leucémies aiguës myéloïdes réfractaires ou en rechute après une première allogreffe: une étude de la SFGM-TC

N. Lombion (1); D. Blaise (2); N. Milpied (3); G. Socié (4); I. Yakoub-Agha (6); P. Chevallier (7); J. Delage (5); J-H. Bourhis (8); M. Mohty (9); M-A. Couturier (1)

(1) Hématologie Clinique, Morvan Brest; (2) Onco-Hématologie, IPC Marseille; (3) Maladies du Sang, Haut-Levêque Bordeaux; (4) Greffes de Moelle, Saint-Louis; (5) Hématologie, Saint-Elloi Montpellier; (6) Maladies du Sang, Claude Huriez Lille; (7) Hématologie Clinique, Hôtel Dieu, Nantes; (8) Hématologie, IGR Villejuif; (9) Hématologie Clinique, Saint-Antoine Paris



INTRODUCTION

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) en rechute ou réfractaires après une première allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo1) ont un pronostic sombre, avec une survie très courte. Leur prise en charge optimale reste controversée : DLI, deuxième allogreffe (allo2), chimiothérapie intensive, immunomodulation ou soins de support sont des alternatives thérapeutiques pour l'obtention d'une rémission complète (RC).

L'objectif de cette étude est d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'une deuxième allogreffe chez des patients avec une LAM réfractaire ou en rechute post-allo1.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique nationale réalisée chez 4071 patients issus du registre de la SFGM-TC, ayant reçu au moins une allogreffe de CSH entre janvier 2004 et janvier 2014. Trois groupes ont été distingués : le groupe 1 comprenant les patients sans rechute post-allogreffe, le groupe 2 comprenant les patients en rechute/réfractaires après l'allo1 et traités avec des thérapies conventionnelles et le groupe 3 comprenant les patients en rechute/réfractaires après l'allo1 et traités avec une allo2.

L'indication du traitement de rattrapage était posée selon l'état général du patient, ses comorbidités, le statut de la maladie et la disponibilité d'un greffon. La tolérance d'une allo2 a été évaluée sur la survenue d'une maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) et sur le taux de décès précoces, l'efficacité a été évaluée sur le taux de rémission complète (RC) et de survie globale (SG).

RESULTATS

4071 patients allogreffés pour une LAM ont été inclus, avec un sex-ratio à 1,1. L'âge médian au diagnostic était de 48 ans (4-72 ans). Parmi les LAM en rechute ou réfractaires, 1204 patients (29,6%) ont reçu un traitement de rattrapage conventionnel et 209 patients (5,1%) ont reçu une allo2. Les caractéristiques des patients tels que l'origine de novo ou secondaire de la LAM ($p=0,9$), le pronostic cytogénétique ($p=0,46$), le type de conditionnement ($p=0,097$), le typage-HLA du donneur ($p=0,26$) ou la survenue d'une GvHD aiguë ($p=0,75$) étaient similaires entre les patients des groupes 2 et 3. Avant l'allo1, une RC était obtenue chez 73,3% des patients du groupe 2 et chez 87% des patients du groupe 3. Après l'allo1, la survenue d'une GvHD chronique était plus fréquente dans le groupe 3 (35,4%) que dans le groupe 2 (22%).

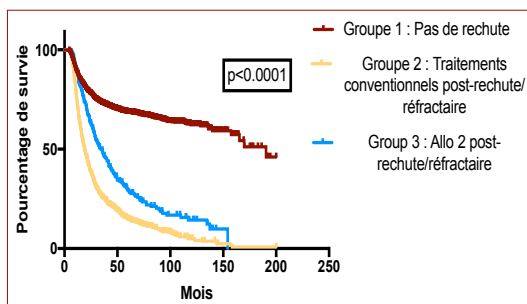


Figure 1 : Survie globale comparative des trois groupes

Dans notre étude, en comparant, en analyses univariées, le groupe 1 (patients sans rechute post-allo1) versus les groupes 2 et 3 (patients en rechute/réfractaire post-allo1), l'origine de novo ou secondaire de la LAM, le pronostic cytogénétique, le statut de la maladie à l'allo1, le type de conditionnement, l'origine du greffon, la réponse hématologique à J100 post-allo1 et la survenue d'une GvHD aiguë ou chronique apparaissent comme des facteurs de risque significatifs de rechute.

Parmi les patients recevant une allo2, 57,4% ont reçu un conditionnement myéloablatif (MAC). 53,6% ont reçu des CSP, 36,8% de la moelle osseuse et 9,6% du sang de cordon. Le donneur était non apparenté dans 44% des greffes. Une RC post-allo2 a été obtenue chez 104 patients (49,8%). Après un suivi médian de 53,4 mois, il existe un **gain de survie significatif en faveur d'une allo2** : la médiane de survie est mesurée à **36,9 mois** pour le groupe 3 versus **19,3 mois** pour le groupe 2 ($p<0,0001$) (fig.1). La TRM était évaluée à **32,9%**. Le taux de décès précoces ($< J100$) était de **27,3%**. Les incidences de GvHD aiguë de grade 2-4 et chronique étaient respectivement de **59%** et **35,4%**.

En analyses univariées, l'âge < 50 ans ($p=0,0003$), le sexe féminin ($p=0,016$), l'obtention d'une RC pré-allo1 ($p=0,003$), l'obtention d'une RC et d'un chimérisme total donneur à J100 post-allo1 ($p<0,0001$) et la durée de rémission post-allo1 > 6 mois ($p<0,0001$) (fig.2) apparaissent comme des facteurs prédictifs significatifs de réponse favorable à une allo2.

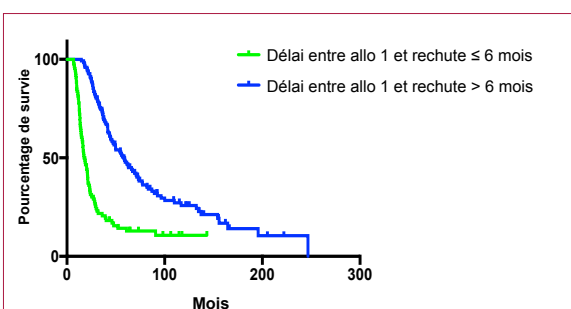


Figure 2 Survie globale des patients ayant reçu une allo2, selon la durée de rémission post-allo1.

CONCLUSION

Les patients présentant une LAM en rechute ou réfractaire après une première allogreffe de CSH peuvent être rattrapés par une deuxième allogreffe, avec un **gain de survie significatif et une toxicité acceptable**. Cependant, le taux de rechute reste élevé. Il convient de **définir un profil de patients** susceptibles de bénéficier de cette approche thérapeutique, et d'évaluer les **nouvelles thérapeutiques** telles que les CAR T-cells, les thérapies ciblées ou les nouveaux immunosuppresseurs.

REFERENCES

- Christopeit M et al. Second Allograft for Hematologic Relapse of Acute Leukemia After First Allogeneic Stem-Cell Transplantation From Related and Unrelated Donors: The Role of Donor Change. Journal of Clinical Oncology. 2013 Sep 10;31(26):3259-71.
- Vrhovac R et al. Second reduced intensity conditioning allogeneic transplant as a rescue strategy for acute leukaemia patients who relapse after an initial RIC allogeneic transplantation: analysis of risk factors and treatment outcomes. Bone Marrow Transplant. 2016 Feb;51(2):186-93.



Second Allograft for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia after First Allogeneic Stem Cell Transplantation: a study on behalf of the SFGM-TC

N. Lombion, D. Blaise, N. Milpied, G. Socié, I. Yakoub-Agha, P. Chevallier, J-H. Bourhis, J. Delage, M. Mohty, M-A. Couturier

Marseille, 28/03/2017



#EBMT17

www.ebmt.org

Communication orale au congrès de l'EBMT 2017 à Marseille

LOMBION Naelle - Deuxième allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en traitement de rattrapage des leucémies aiguës myéloïdes réfractaires ou en rechute après une première allogreffe : une étude de la SFGM-TC

Th. : Méd. : Brest 2017

RESUME : Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) en rechute ou réfractaires après une première allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo1) ont un pronostic sombre. Une seconde allogreffe (allo2) peut permettre d'obtenir une rémission prolongée chez des patients sélectionnés. Nous souhaitons évaluer le devenir de patients traités pour une LAM en rechute ou réfractaires après une allo1 et définir des facteurs pronostiques de réponse après une allo2. Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique chez des patients avec LAM ayant reçu au moins une allo à partir du registre de la SFGM-TC. Trois groupes ont été étudiés : les patients sans rechute post-allo1 (groupe 1), les patients en rechute/réfractaires après l'allo1 traités par thérapies conventionnelles (groupe 2) et les patients traités avec une allo2 (groupe 3). L'objectif principal était d'évaluer la survie globale (SG) dans les 3 groupes et les objectifs secondaires d'évaluer le devenir des patients après l'allo2 et des facteurs pronostiques de survie à long terme. 4071 patients ont été inclus. 2658 n'ont pas rechuté. Parmi ceux en rechute/réfractaires en post-allo1, 1204 patients ont reçu un traitement de rattrapage conventionnel et 209 patients ont reçu une allo2. Nous avons observé des différences significatives entre les groupes 2 et 3. Le groupe 3 avait une meilleure SG à 5 ans par rapport au groupe 2: 31,7% *versus* 11,2% ($p<0,0001$). Après l'allo2, la SG à 5 ans du groupe 3 était de 18,6% avec une médiane de survie de 7,8 mois. En analyse univariée, la rémission complète à l'allo1 ($p=0,0117$), et l'allo2 ($p<0,0001$), un âge inférieur à 50 ans ($p=0,0357$), un donneur dans la fratrie HLA-identique ($p=0,0221$) et un délai de rechute après l'allo1 supérieur à 6 mois étaient des facteurs pronostiques favorables pour la SG après l'allo2. L'allo 2 peut remettre en rémission des patients traités pour une LAM en rechute/réfractaires après une allo1. Des stratégies impliquant des nouveaux traitements avec ou sans allo2 devraient être évaluées.

MOTS CLES :

LEUCEMIES AIGUËS MYELOÏDES
ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES
RECHUTE
HEMOPATHIES MALIGNES

JURY :

Président : Mr. le Professeur Christian BERTHOU

Membres : M. le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA
Mme le Docteur Nathalie DOUET-GUILBERT
Mme le Docteur Gaëlle GUILLERM
Mme le Docteur Marie-Anne COUTURIER

DATE DE SOUTENANCE :

14 avril 2017

ADRESSE DE L'AUTEUR :

26 Rue des Etats-Généraux
78 000 VERSAILLES

RESUME

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) en rechute ou réfractaires après une première allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo1) ont un pronostic sombre. Une seconde allogreffe (allo2) peut permettre d'obtenir une rémission prolongée chez des patients sélectionnés. Nous souhaitons évaluer le devenir de patients traités pour une LAM en rechute ou réfractaires après une allo1 et définir des facteurs pronostiques de réponse après une allo2.

Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique chez des patients avec LAM ayant reçu au moins une allo à partir du registre de la SFGM-TC. Trois groupes ont été étudiés : les patients sans rechute post-allo1 (groupe 1), les patients en rechute/réfractaires après l'allo1 traités par thérapies conventionnelles (groupe 2) et les patients traités avec une allo2 (groupe 3). L'objectif principal était d'évaluer la survie globale (SG) dans les 3 groupes et les objectifs secondaires d'évaluer le devenir des patients après l'allo2 et des facteurs pronostiques de survie à long terme.

4071 patients ont été inclus. 2658 n'ont pas rechuté. Parmi ceux en rechute/réfractaires en post-allo1, 1204 patients ont reçu un traitement de rattrapage conventionnel et 209 patients ont reçu une allo2. Nous avons observé des différences significatives entre les groupes 2 et 3. Le groupe 3 avait une meilleure SG à 5 ans par rapport au groupe 2: 31,7% *versus* 11,2% ($p<0,0001$). Après l'allo2, la SG à 5 ans du groupe 3 était de 18,6% avec une médiane de survie de 7,8 mois. En analyse univariée, la rémission complète à l'allo1 ($p=0,0117$), et l'allo2 ($p<0,0001$), un âge inférieur à 50 ans ($p=0,0357$), un donneur dans la fratrie HLA-identique ($p=0,0221$) et un délai de rechute après l'allo1 supérieur à 6 mois étaient des facteurs pronostiques favorables pour la SG après l'allo2.

L'allo 2 peut remettre en rémission des patients traités pour une LAM en rechute/réfractaires après une allo1. Des stratégies impliquant des nouveaux traitements avec ou sans allo2 devraient être évaluées.

MOTS CLES :

LEUCEMIES AIGUËS MYELOÏDES
ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES
RECHUTE
HEMOPATHIES MALIGNES

ABSTRACT

Patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) after first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT1) face a poor prognosis. Second HSCT (HSCT2) can induce prolonged remission in selected patients. We aimed to evaluate the outcome of relapsed/refractory AML patients after HSCT1 and to define prognostic factors for outcome after HSCT2.

We performed a retrospective multicentric study on AML patients who received at least one HSCT from the SFGM-TC registry. We discriminated three groups: group 1 with patients without relapse, group 2 with relapsed/refractory patients after HSCT1 treated with conventional drugs and group 3 who received a HSCT2. The primary endpoint was to evaluate overall survival (OS) in the three groups and secondary endpoints were to assess outcome after HSCT2 and prognosis factors of survival after HSCT2.

We included 4071 AML patients. 2658 patients did not relapse. Among the relapsed/refractory AML, 1204 patients received conventional therapy and 209 patients received a HSCT2. We observed significant characteristics differences between group 2 and 3. Group 3 had a significantly higher 5-year OS compared to group 2: 31.7% *versus* 11.2% ($p < 0.0001$). After HSCT2, 5-year OS of group 3 was 18.6% with a median survival of 7.8 months. In univariate analysis, CR at HSCT1 ($p = 0.0117$) and HSCT 2 ($p < 0.0001$), younger age ($p = 0.0357$), HLA-identical sibling donor ($p = 0.0221$) or longer time to relapse after HSCT1 ($p = 0.0002$) were favourable prognosis factors of OS after HSCT2.

HSCT2 could rescue patients with relapsed/refractory AML after HSCT1. Strategies involving new therapies with or without HSCT2 should be evaluated.