

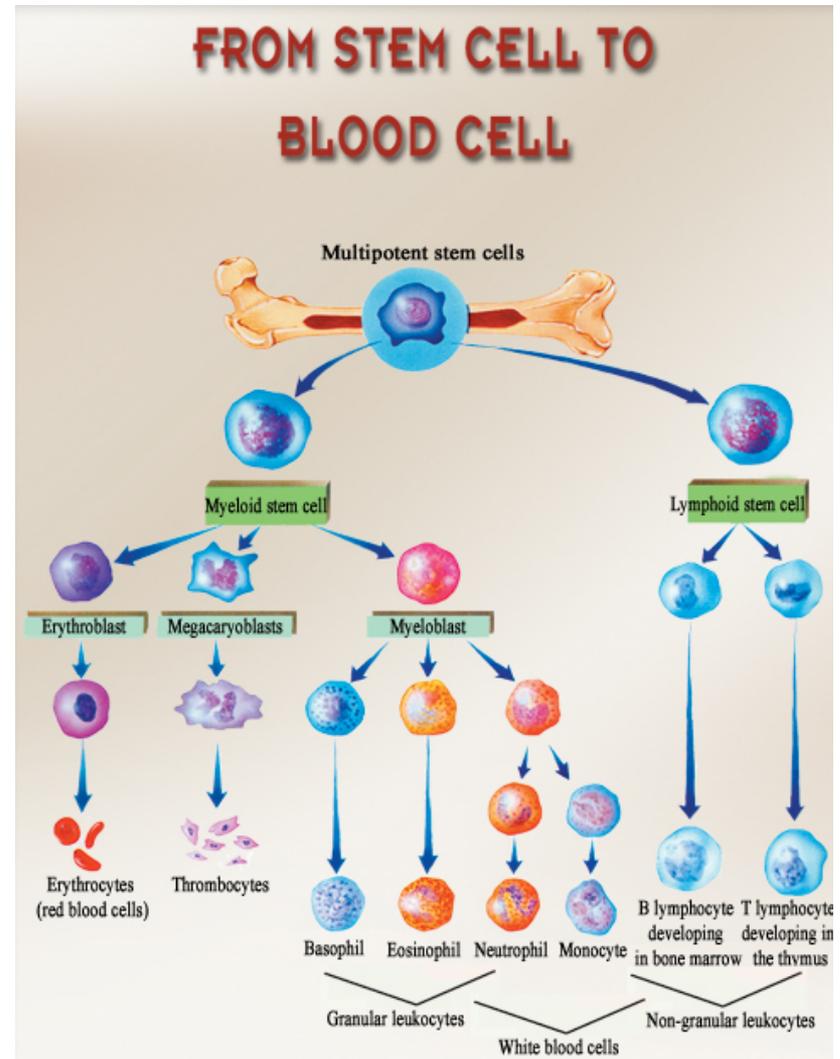
SMD

Albert Moghrabi
Hématologue-oncologue
Hôpital de Verdun

Syndrome myélodysplasique

Le syndrome myélodysplasique (SMD) est une anomalie des cellules souches clonales caractérisée par :

- Myélodysplasie
- Hématopoïèse inefficace
- Cytopénies du sang périphérique
- Risque prononcé de progression vers une leucémie myéloïde aiguë

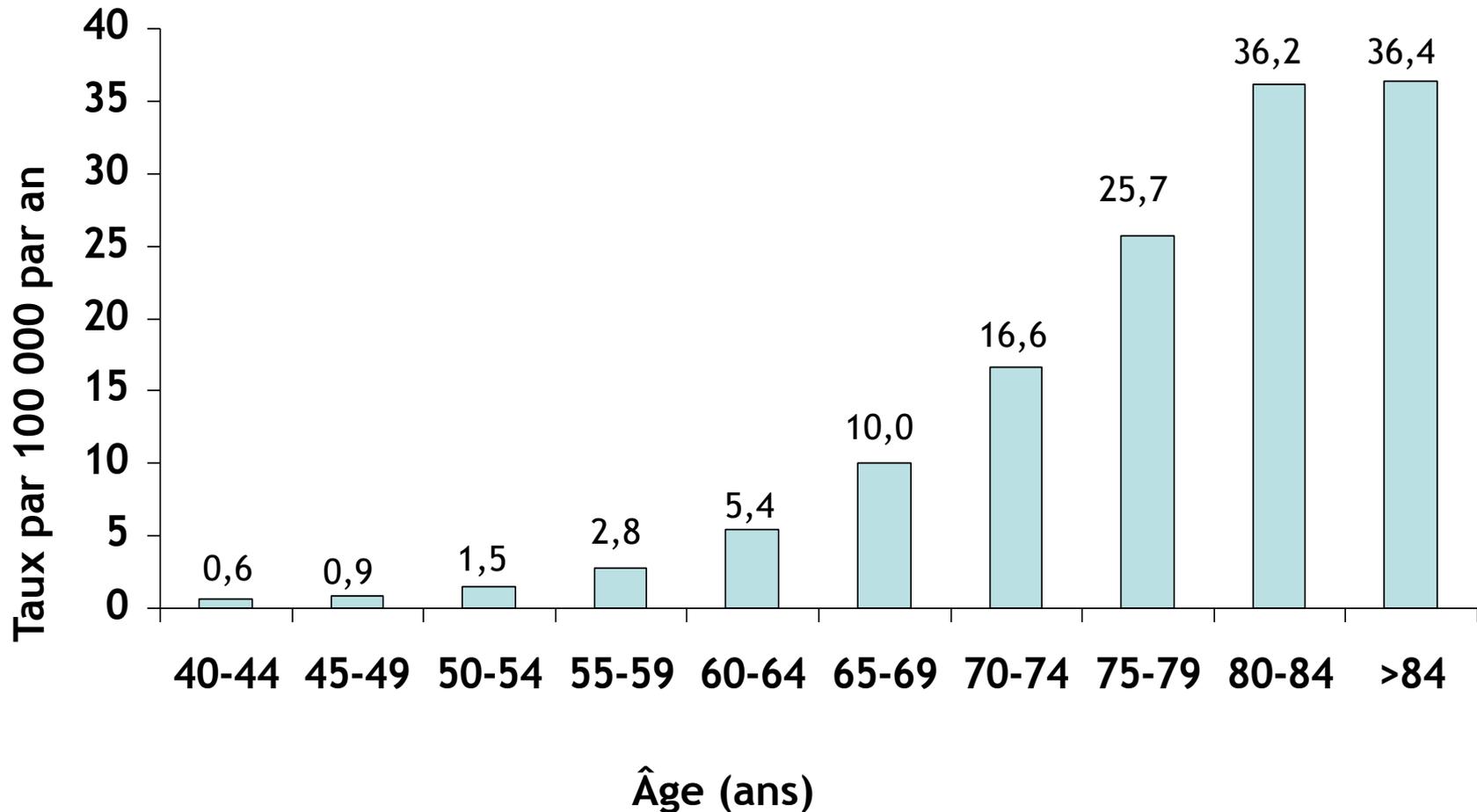


Épidémiologie du SMD

Le SMD est le plus fréquent des cancers du sang et il impose un lourd fardeau au plan de la morbidité et des décès prématurés

- L'incidence est estimée à 3,3–4,5 personnes par 100 000 en Amérique du Nord et en Europe
- Selon des données américaines, on en dénombrait de 1 500 à 2 000 nouveaux cas chaque année chez les adultes au Canada

L'incidence des SMD augmente avec l'âge



Facteurs individuels et environnementaux contribuant au risque de SMD

- Maladie idiopathique dans > 80 % des cas
- Le SMD est associé à :
 - Âge avancé (âge médian au moment du diagnostic 65-75 ans)
 - Sexe masculin (H:F \geq 1,4)
- SMD secondaire
 - Immunosuppresseurs
 - Radiation ionisante
 - Chimiothérapie
 - Produits chimiques industriels et agricoles

Diagnostic de SMD

Chez de nombreux patients, le SMD est asymptomatique et le diagnostic est posé suite à des résultats anormaux lors d'une formule sanguine complète (FSC) de routine ou d'analyses pour investiguer une anémie.

Des analyses de laboratoire sont souvent demandées en présence de signes ou symptômes tels que :

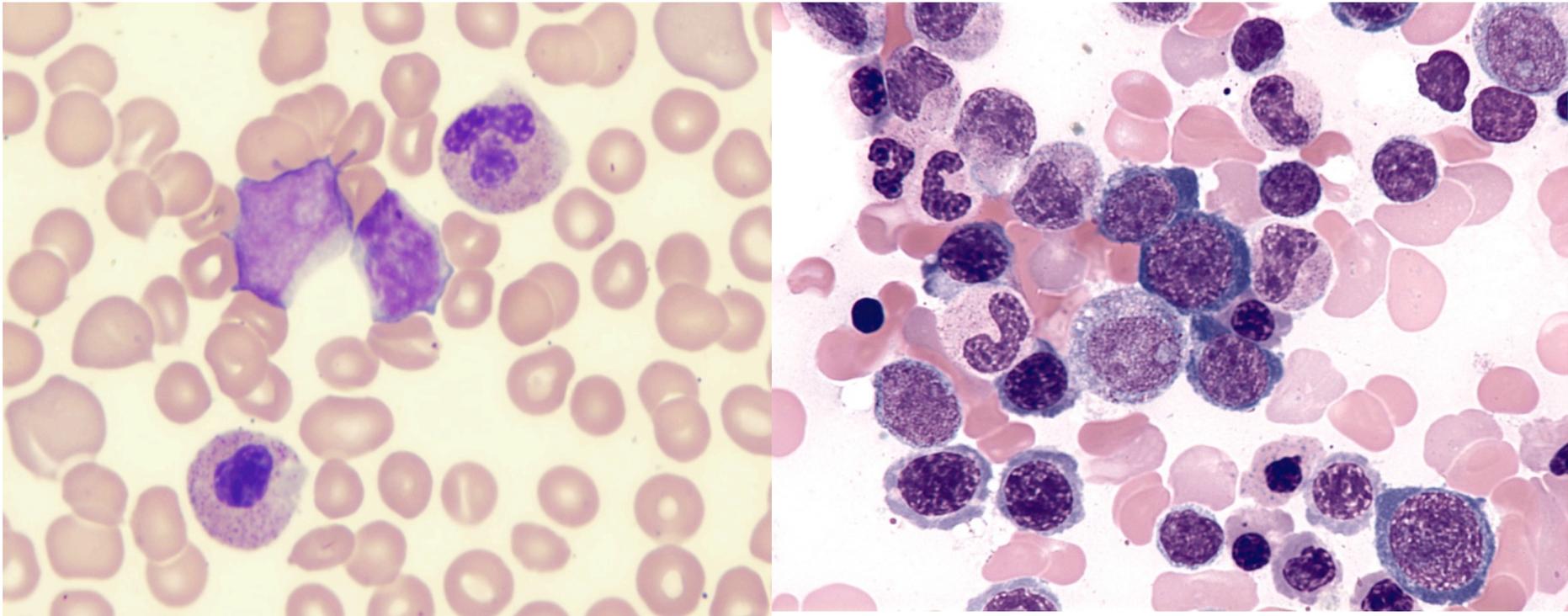
- Fatigue (anémie)
- Infections (neutropénie)
- Saignement (thrombocytopénie)

Diagnostic de SMD : Sang périphérique

- Numérations globulaires du sang périphérique et des réticulocytes
 - Anémie, neutropénie et/ou thrombocytopénie
 - Blastes périphériques parfois présents
- Tests additionnels
 - Réticulocytes
 - Créatinine, Fer, B12, Folate, T4/TSH
 - Taux d'ÉPO

Ponction et biopsie de moelle osseuse : indispensables pour le diagnostic du SMD

- Habituellement hypercellulaire mais parfois hypocellulaire
- Caractéristiques dysplasiques
- Taux élevés de myéloblastes ($> 5\%$) : associés à un pronostic plus sombre et à une réduction de la survie



Classification et pronostic des SMD

- Systèmes de classification :
 - Franco-américano-britannique (FAB)
 - Organisation mondiale de la santé (OMS)
- Système de scores pronostiques :
 - International Prognostic Scoring System (IPSS)

Classification FAB

Nom	Myéloblastes	Blastes du sang périphérique	Autres anomalies cellulaires
AR	< 5 %	< 1 %	--
ARSC	< 5 %	< 1 %	> 15 % sidéroblastes en couronne
AREB	5 % - 20 %	< 5 %	--
AREB-T	21 % - 29 %	≥ 5 %	Corps d'Auer
LMMC	20 %	< 5 %	Monocytose > 10 ⁹ /L

FAB = franco-américano-britannique; AR = anémie réfractaire;
 ARSB = AR avec sidéroblastes en couronne
 AREB-T = AR avec excès de blastes (en transformation);
 LMMC = leucémie myélomonocytaire chronique

Principales catégories selon l'OMS

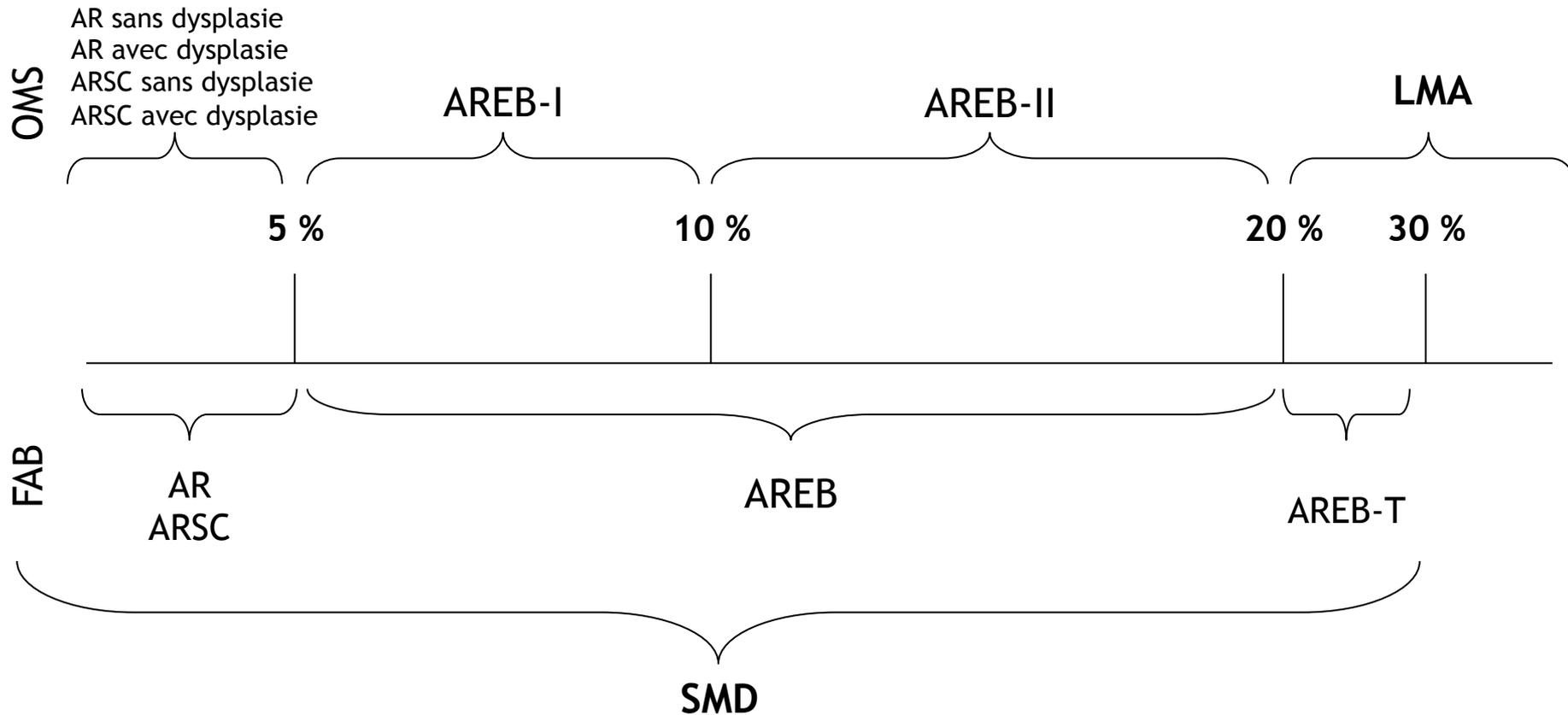
Catégorie		Sang périphérique	Moelle osseuse
1a	AR sans dysplasie	Blastes < 1 %; monocytes < 1 000/mm ³	Blastes < 5 %; sidéroblastes en couronne < 15 %
1b	AR avec dysplasie	Idem + granulocytes anormaux et/ou plaquettes géantes	Idem + granulocytes et/ou mégacaryocytes anormaux
2a	ARSC sans dysplasie	Blastes < 1 %; monocytes < 1 000/mm ³	Blastes < 5 %; sidéroblastes en couronne ≥ 15 %
2b	ARSC avec dysplasie	Idem + granulocytes anormaux et/ou plaquettes géantes	Idem + granulocytes et/ou mégacaryocytes anormaux

Principales catégories selon l'OMS (suite)

Catégorie		Sang périphérique	Moelle osseuse
3a	AREB-I	Blastes 1 % - 5 %; monocytes < 1 000/mm ³	Blastes 5 % - 10 %
3b	AREB-II	Blastes 6 % - 20 %; monocytes < 1 000/mm ³	Blastes 11 % - 20 %
4	LMMC	Blastes < 1 % - 20 %; monocytes > 1 000/mm ³	Blastes 0 % - 20 %

Les SMD évoluent le long d'un continuum qui va de risque faible à risque élevé et LMA

Les numérations des blastes de la moelle osseuse facilitent la classification des patients souffrant de SMD ou de LMA



Des maladies au pronostic variable

La catégorie IPSS définit le niveau de risque associé aux SMD

	Score IPSS standard				
Paramètre pronostique	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Myéloblastes	< 5 %	5 % - 10 %	--	11 % -20 %	21 % - 30 %
Caryotype*	Favorable	Intermédiaire	Défavorable		
Cytopénies [†]	0/1	2/3			

Le classement IPSS (International Prognostic Scoring System) se fonde sur trois variables

* Favorable : normal, -Y, del(5q), del(20q)

Intermédiaire : autres anomalies du caryotype

Défavorable : complexe (≥ 3 anomalies) ou anomalies du chromosome 7

[†] Hémoglobine < 10 g/dL; NAN < 1 800/μL; plaquettes < 100 000/μL

Des maladies au pronostic variable

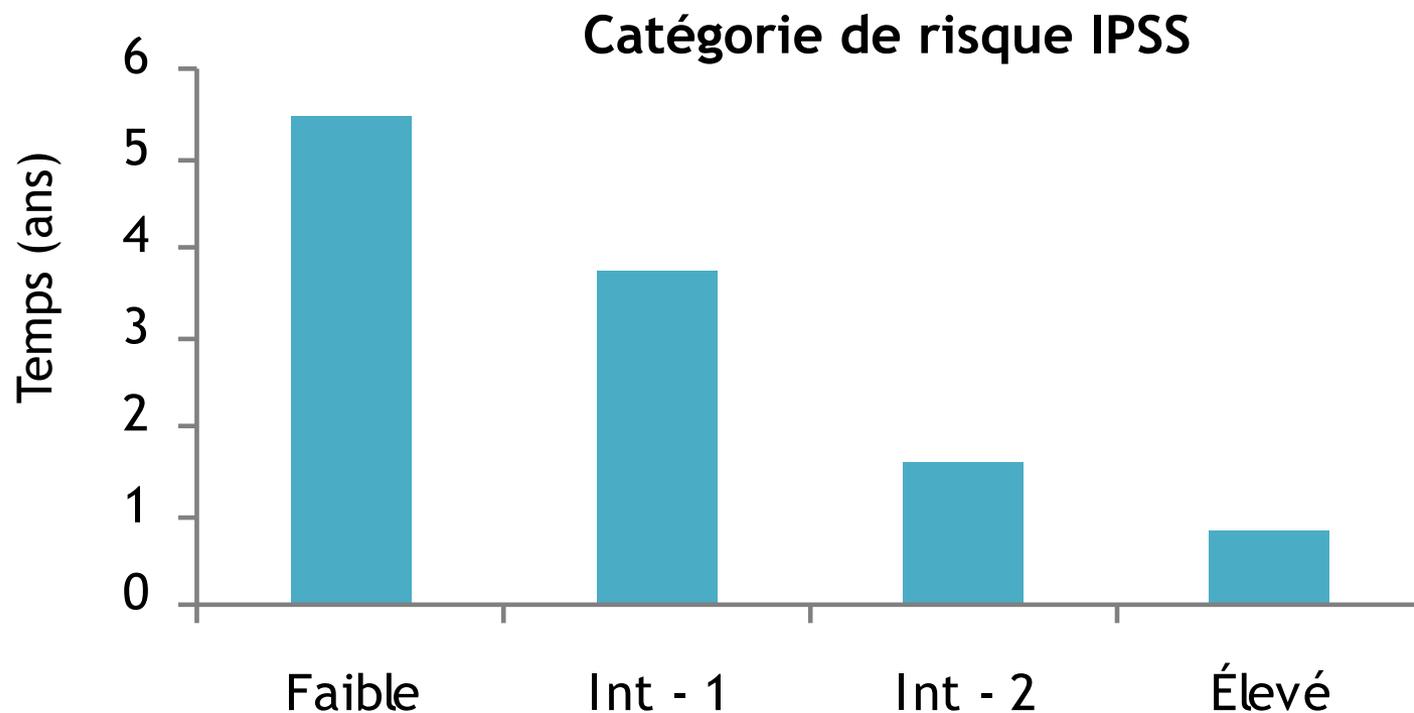
Le score IPSS définit le niveau de risque

Score IPSS	Catégorie de risque
0	Faible
0,5 - 1,0	Intermédiaire - 1
1,5 - 2,0	Intermédiaire - 2
$\geq 2,5$	Élevé

SMD de risque supérieur

Des maladies au pronostic variable

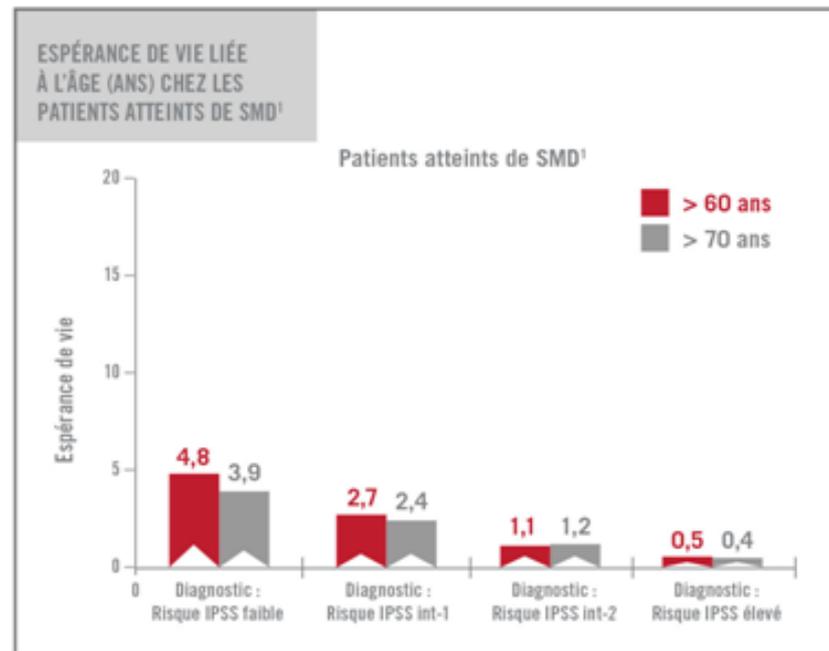
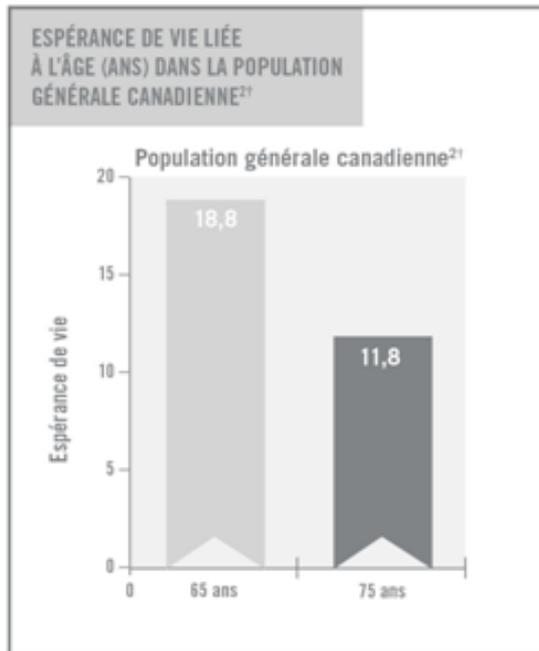
Le score IPSS est lié à la survie



À mesure que le score IPSS augmente :
La survie diminue

Espérance de vie dans le SMD

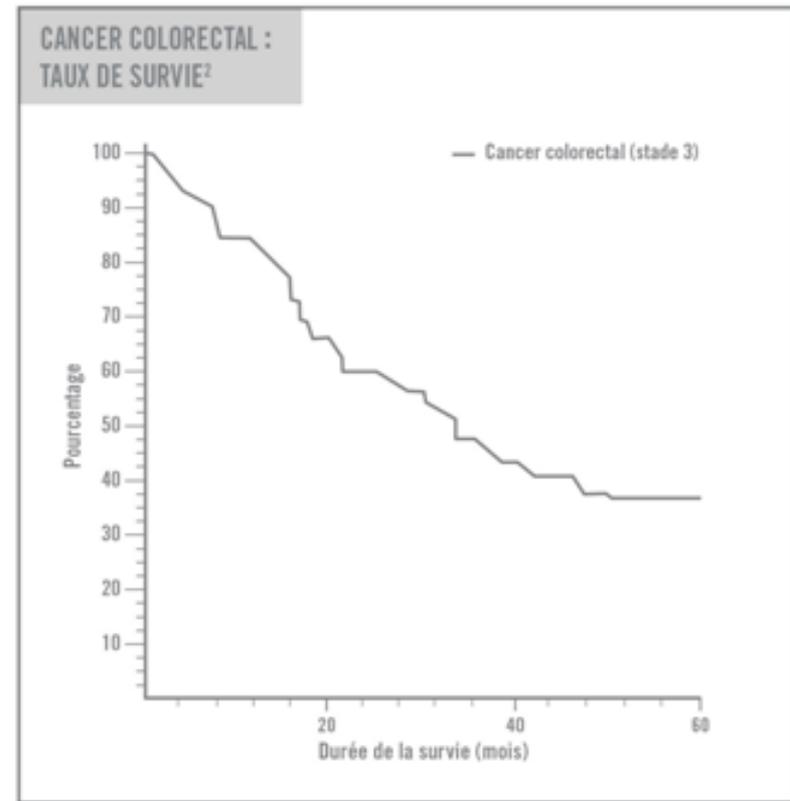
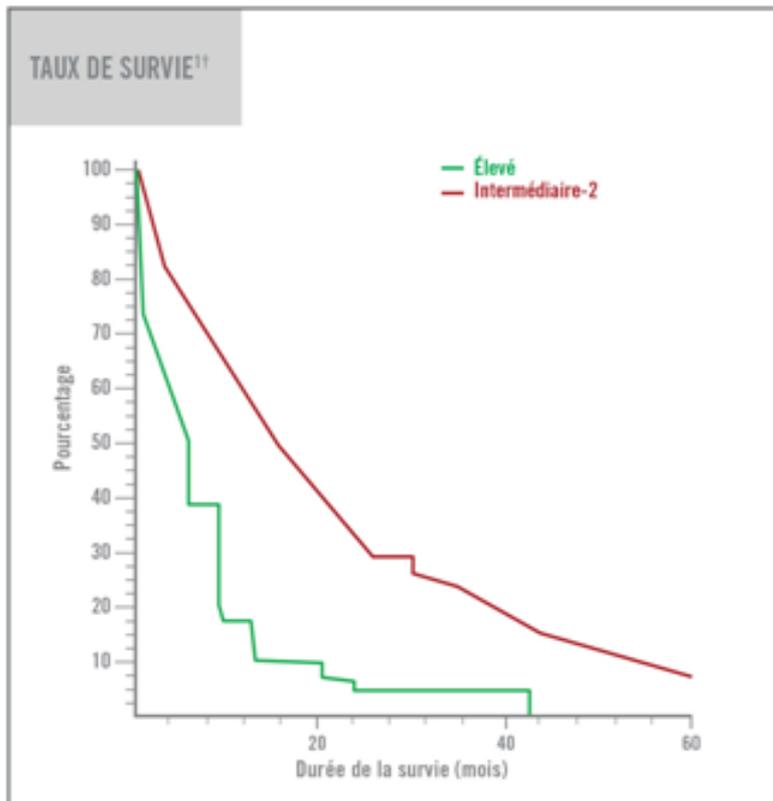
- Le SMD réduit significativement l'espérance de vie
- Même les patients qui présentent des scores IPSS faibles/intermédiaires-1 ont des taux de survie estimés beaucoup plus courts que la population assortie selon l'âge^{1,2}



La survie sans traitement actif n'est que de 1,2 an chez les patients à risque int-2

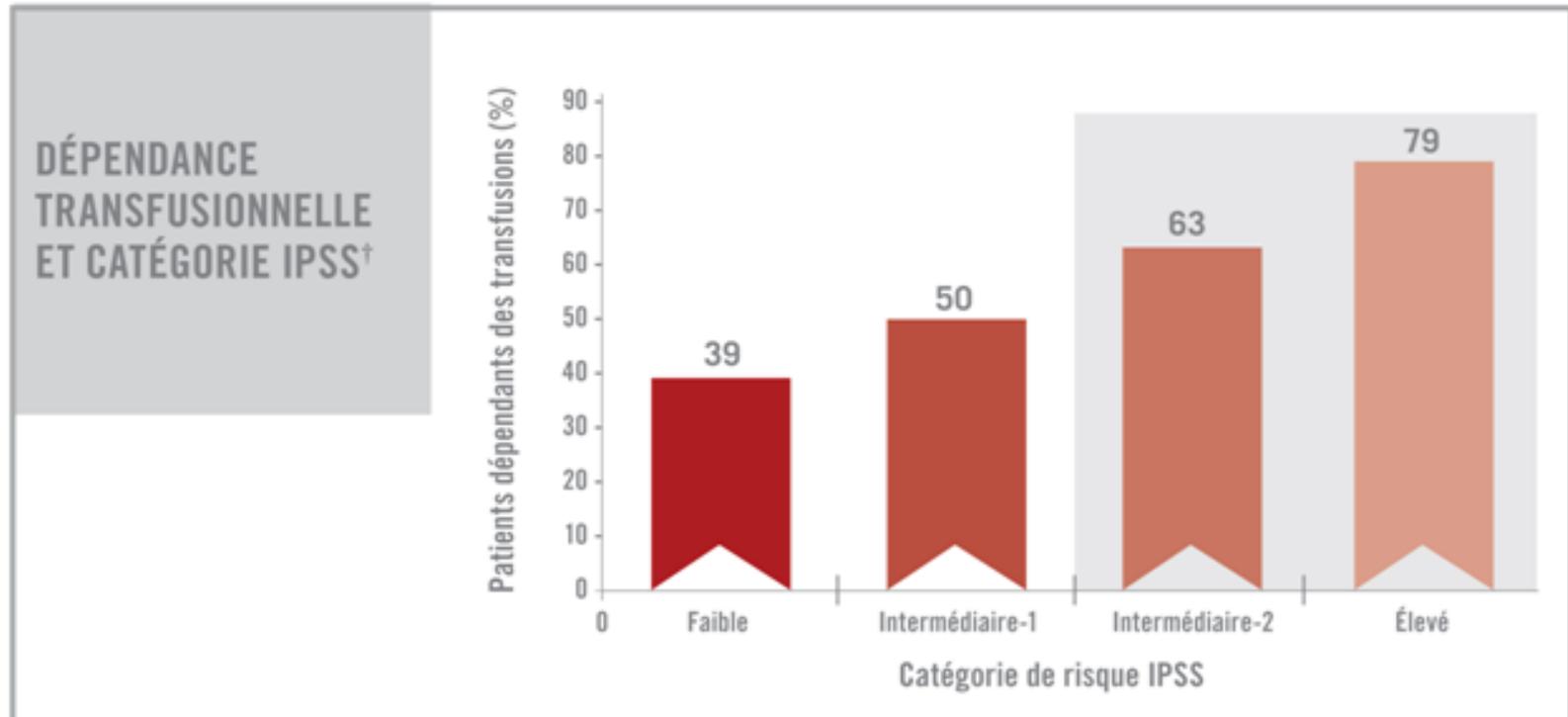
Placer le SMD en perspective

- Les patients qui ont des scores IPSS int-2 et élevés présentent un taux de mortalité plus élevé que les patients atteints d'un cancer colorectal de stade 3^{1,2}



Le SMD est étroitement associé à la dépendance aux transfusions

- 39 % des patients à risque faible et 79 % des patients à risque élevé sont dépendants des transfusions†



La dépendance aux transfusions est proportionnelle au score IPSS

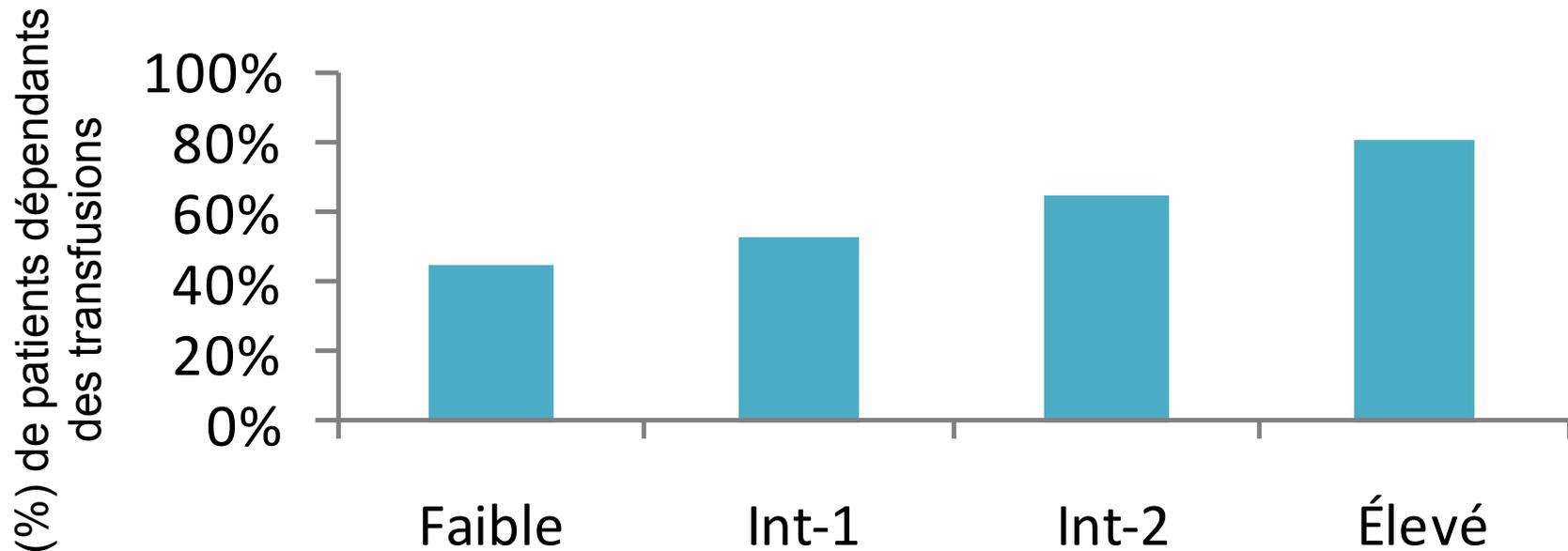
†Âge médian, 69 ans. LMA : leucémie myéloïde aiguë. IPSS : International Prognostic Scoring System.

Balducci L. Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes. Impact on outcomes and quality of life. *Cancer*. 2006;106(10):2087-94.

Des maladies au pronostic variable

Le score IPSS est lié à la dépendance aux transfusions

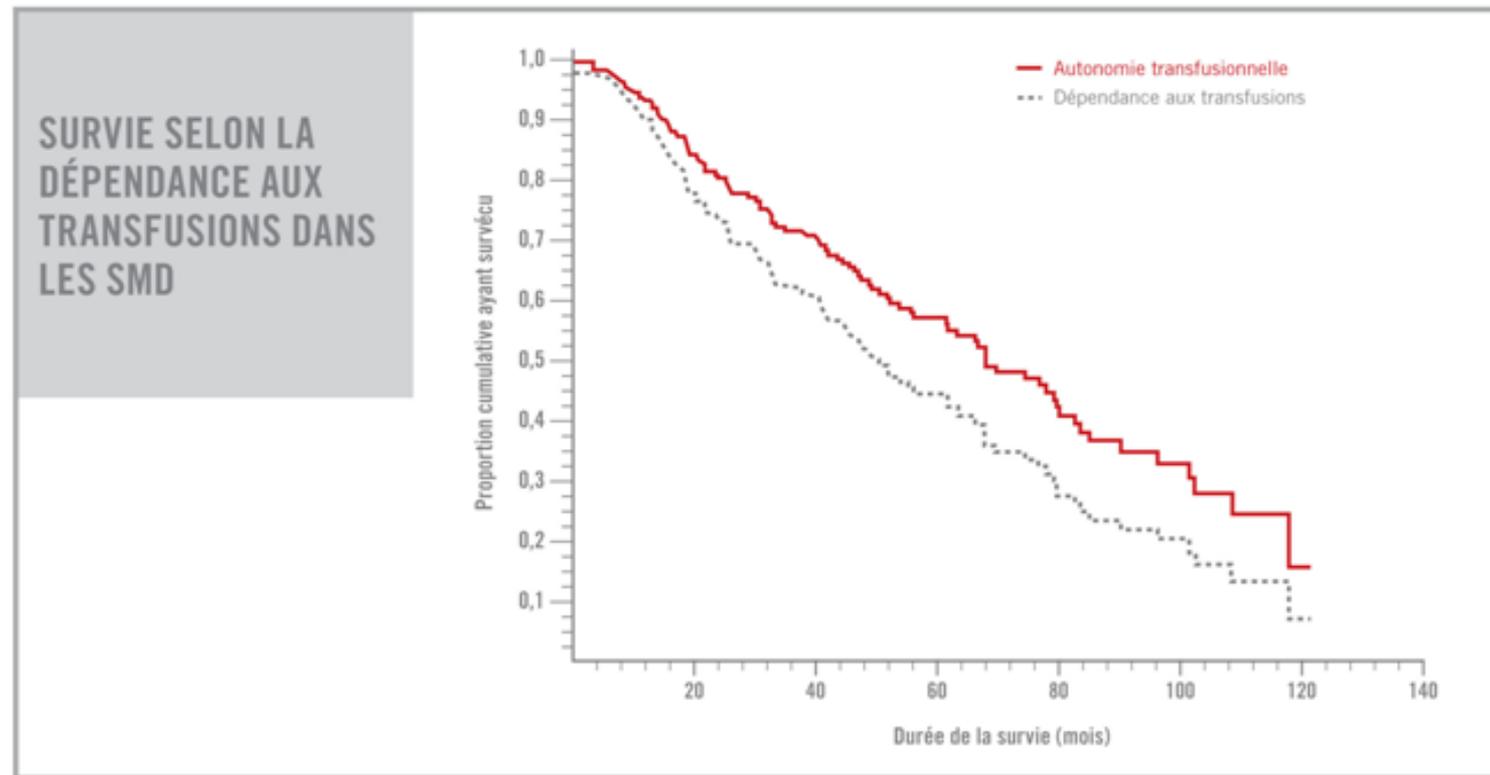
Dépendance aux transfusions %



À mesure que le score IPSS augmente :
La dépendance aux transfusions augmente

Dépendance aux transfusions à long terme et survie

- Le score WPSS inclut le fardeau ou les antécédents transfusionnels parmi les indicateurs pronostiques défavorables chez les patients atteints de SMD ($p < 0,001$)



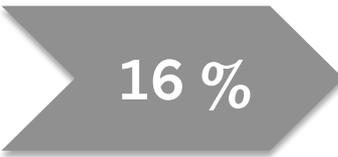
Le SMD est un grave cancer du sang

- Chez 84 % des patients à risque faible, la cause de décès est liée à la maladie elle-même*



84 %

Cause de décès liée au SMD



16 %

Cause de décès non liée au SMD

*n = 273

Dayyani F et coll., Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2010;116:2174-9.

SMD de risque supérieur

- Les patients atteints de SMD de risque supérieur ont une brève survie médiane
 - 0,4 à 1,2 an
- De 63 % à 79 % des patients atteints de SMD de risque supérieur sont dépendants des transfusions
 - La dépendance aux transfusions a un impact significatif sur la qualité de vie
- Ces facteurs requièrent une intervention thérapeutique active qui peut améliorer la survie et la qualité de vie des patients atteints de SMD de risque supérieur

Choix du traitement pour le SMD selon le score IPSS

IPSS	Faible/int-1	Int-2/élevé
Objectif du traitement	Améliorer l'hématopoïèse	Prolonger la survie
Paramètre clinique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amélioration hématologique/ autonomie transfusionnelle ▪ QdV 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RC ▪ ↓ transformation leucémique
Considérations cliniques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Commodité ▪ Faible seuil de toxicité 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Seuil plus élevé de toxicité
Considérations thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Observation ▪ Facteurs de croissance ▪ Transfusions/chélation ▪ Immunosuppression ▪ IMiD 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agents hypométhylants

Considérations thérapeutiques dans les SMD

Catégorie de risque	Objectif du traitement
SMD de risque moindre (faible et intermédiaire-1)	Amélioration hématologique
SMD de risque supérieur (intermédiaire-2 et élevé)	Prolongation de la survie

Options thérapeutiques pour le SMD de risque plus élevé

Traitement curatif :

L'allogreffe de moelle osseuse (MO) est la seule modalité curative connue

- La plupart des patients n'y sont pas admissibles
 - 40 % des patients qui subissent une allogreffe de MO sont guéris
 - Taux de mortalité associé à la greffe : 30 % – 40 %
 - Morbidité significative : toxicité du traitement pour les organes, infection, RGVH
 - Risque de rechute post-allogreffe : 20 % – 30 %
- Le moment de l'allogreffe est crucial (rapport risque/bénéfice)

Historique des options thérapeutiques

Les options thérapeutiques chez les patients atteints de SMD ont inclus :

- Facteurs de croissance (EPO, G-CSF)
- Transfusions
- Antimicrobiens
- Chélation du fer

Ces options sont dites « de soutien » et ne traitent pas la maladie sous-jacente

Traitement transfusionnel dans les SMD

- Les transfusions de culots globulaires améliorent souvent la QdV*
- Aucun seuil absolu de l'Hb n'en détermine l'emploi
- Les transfusions plaquettaires sont plus variables et dépendent des objectifs à court et long termes; paliers, hémorragies cliniques
 - Agents anti-fibrinolytiques

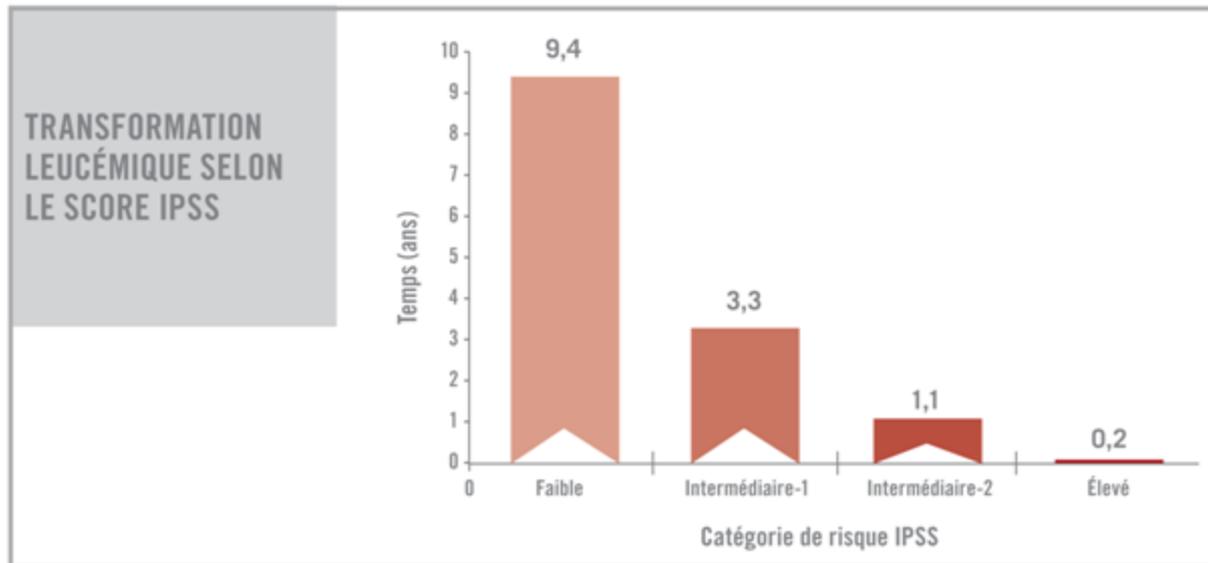
*QdV = qualité de vie

Traitement transfusionnel dans les SMD (suite)

- Risques associés aux transfusions de culots globulaires :
 - Réaction fébrile non hémolytique
 - Réaction allergique
 - Surcharge volumique
 - Allo-immunisation
 - Surcharge ferrique → toxicité multi organique
 - Transmission d'agents infectieux
 - Réaction GVH

Risque accru de transformation leucémique

- Le SMD expose les patients à un risque accru de transformation leucémique
- Les scores IPSS plus élevés sont associés à une progression plus rapide vers la LMA



LMA : leucémie myéloïde aiguë; IPSS : International Prognostic Scoring System.

Greenberg P et coll., International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88.

Objectifs du traitement : SMD de risque supérieur

Objectifs du Tx à visée non curative :



Prolonger la survie
Améliorer la qualité de vie



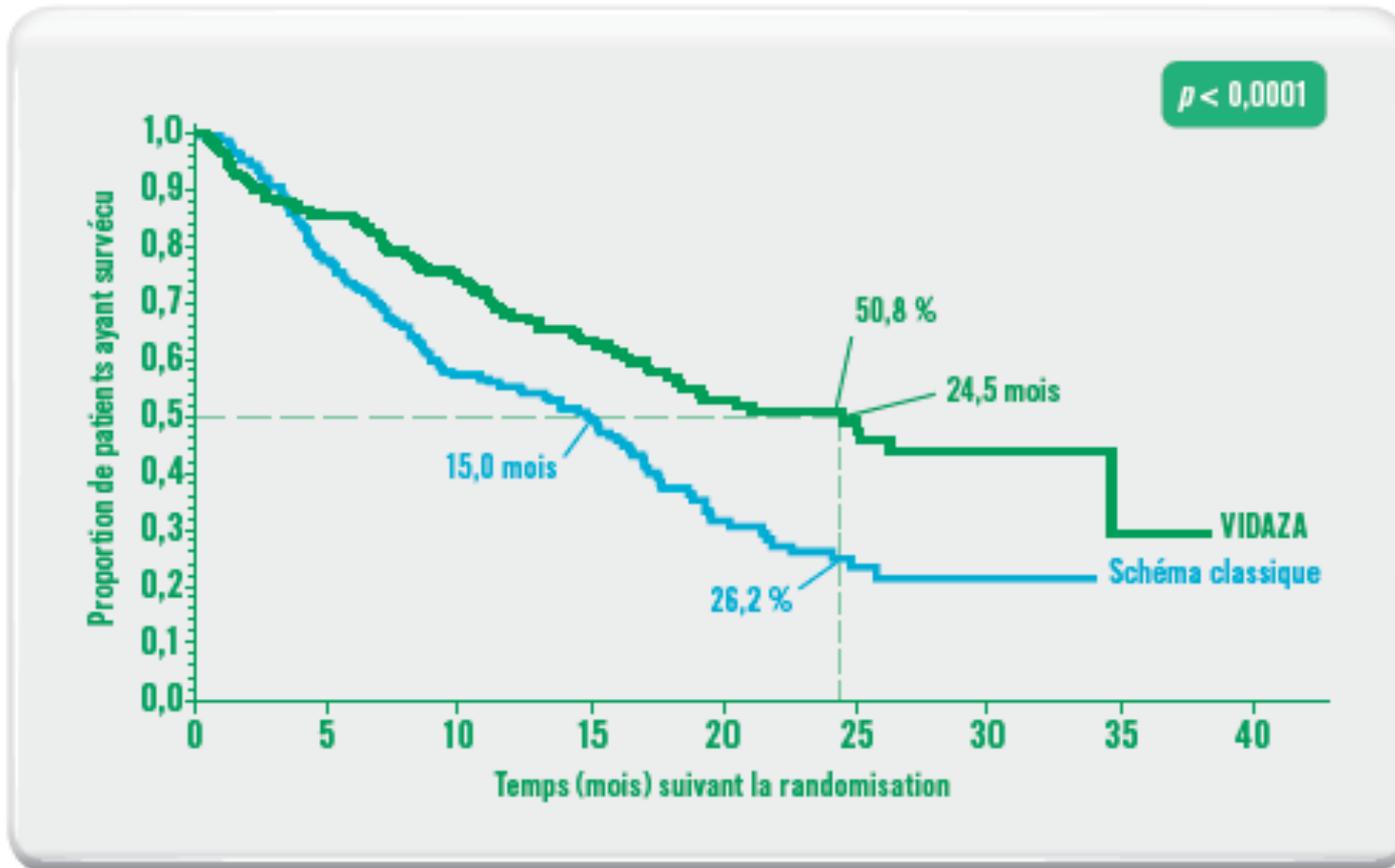
Réduire le risque de transformation en LMA
Réduire les besoins en transfusions
Réduire les complications infectieuses

La chimiothérapie dans les SMD

- L'hydroxyurée peut réduire la numération blastique et améliorer les symptômes des SMD et de la LMA
- L'ara-C à faible dose (10 mg/m² SC b.i.d.) n'a donné lieu qu'à des taux de réponse complète de 11 % et de réponse partielle de 21 %, avec une brève durée médiane de réponse (5,9 mois)
- L'ara-C à 20 mg d'ara-C SC b.i.d. a donné lieu à un taux de rémission complète de 18 % comparativement à 1 % avec l'hydroxyurée lors de l'étude UK AML-14

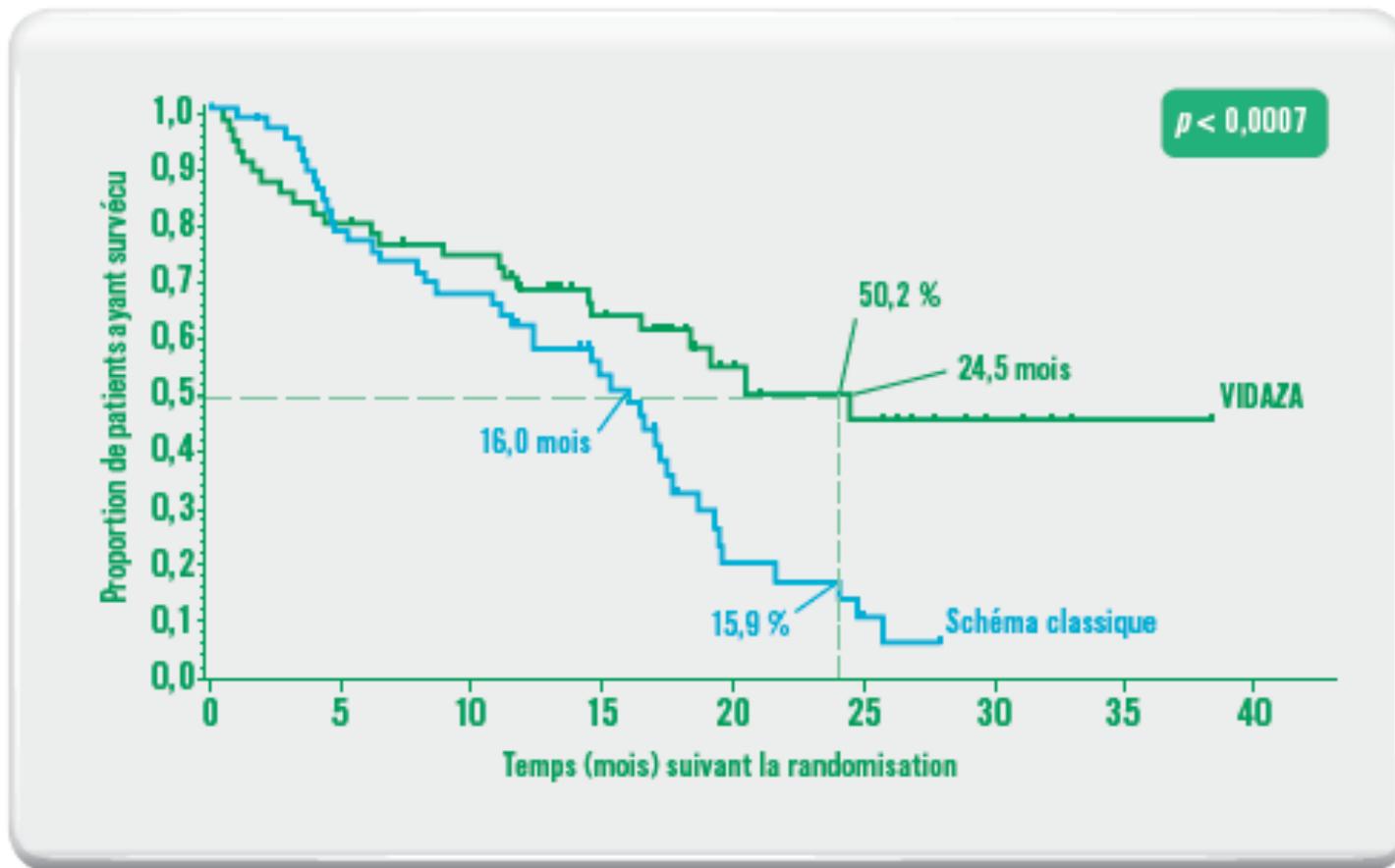
VIDAZA® a prolongé la survie médiane et a presque doublé la SG à deux ans chez les patients atteints de SMD de risque supérieur

VIDAZA® a presque doublé le taux de survie globale à deux ans



VIDAZA® a amélioré la survie chez les patients atteints de LMA selon les critères de l'OMS (20 % - 30 % de blastes)

Survie médiane chez les patients atteints de LMA selon l'OMS



Efficacité comparative de l'azacitidine et des schémas thérapeutiques classiques dans le traitement des syndromes myélodysplasiques de risque supérieur : Étude randomisée, ouverte, de phase III

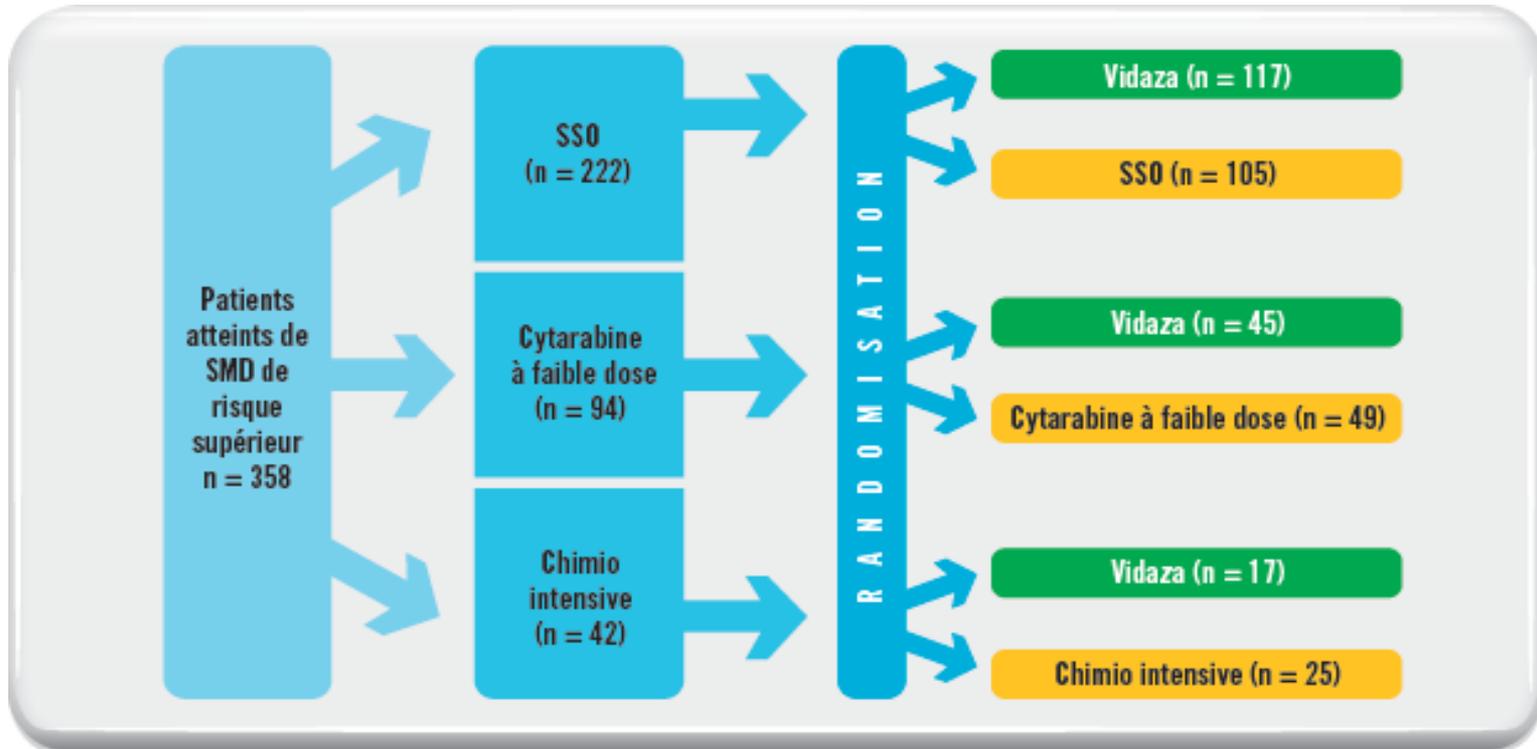
Pierre Fenaux, Ghulam J Mufti, Eva Hellstrom-Lindberg, Valeria Santini, Carlo Finelli, Aristoteles Giagounidis, Robert Schoch, Norbert Gattermann, Guillermo Sanz, Alan List, Steven D Gore, John F Seymour, John M Bennett, John Byrd, Jay Backstrom, Linda Zimmerman, David McKenzie, C L Beach, Lewis R Silverman, pour l'International VIDAZA® High-Risk MDS Survival Study Group

VIDAZA®

Mode d'action :

- Hypométhylation de l'ADN
 - Rétablit le fonctionnement normal des gènes cruciaux pour la différenciation et la prolifération
- Cytotoxicité directe
 - Provoque la mort des cellules hématopoiétiques anormales dans la moelle osseuse

Plan de l'étude AZA-001



SSO = Soins de soutien optimaux

- Les patients ont continué leur traitement jusqu'à progression de la maladie, rechute après réponse ou toxicité inacceptable
- Pour optimiser l'avantage conféré aux patients, les investigateurs visaient un traitement par VIDAZA® d'une durée de sept jours tous les 28 jours et jusqu'à concurrence d'au moins six cycles

AZA-001 : Paramètres de l'étude

Paramètre principal :

Survie globale
(SG)

Paramètres secondaires :

Autonomie
transfusionnelle

Intervalle avant
transformation
en leucémie
myéloïde aiguë (LMA)

Nombre d'infections
nécessitant une
antibiothérapie IV

AZA-001

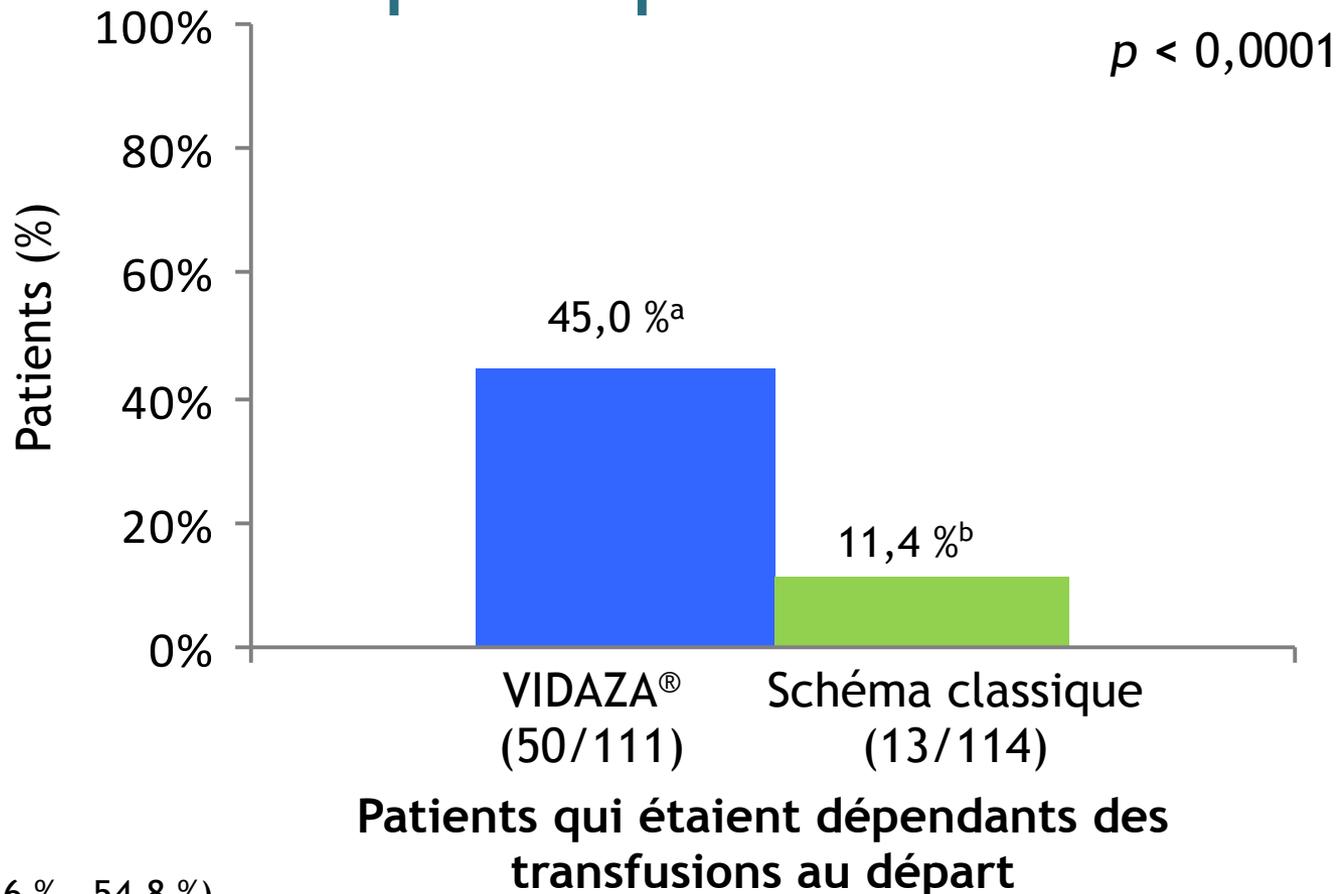
La majorité des patients appartenaient aux catégories de risque supérieur au départ

AZA-001 : Catégories de risque au départ - groupe sous VIDAZA®

	Pourcentage de patients (n = 179)
Selon l'IPSS	
• Intermédiaire-2	43 %
• Élevé	46 %

AZA-001

VIDAZA® a réduit la dépendance aux transfusions chez les patients atteints de SMD de risque supérieur



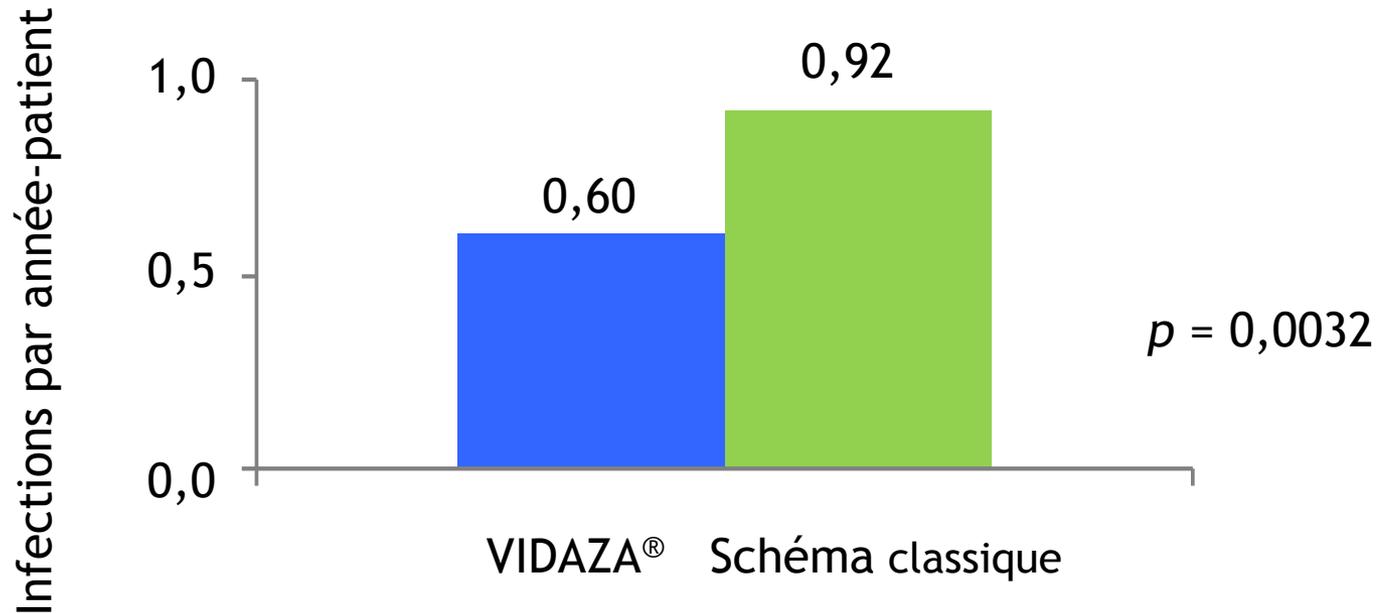
^a(IC à 95 %, 35,6 % - 54,8 %)

^b(IC à 95 %, 6,2 % - 18,7 %)

AZA-001

VIDAZA® a réduit le risque d'infection

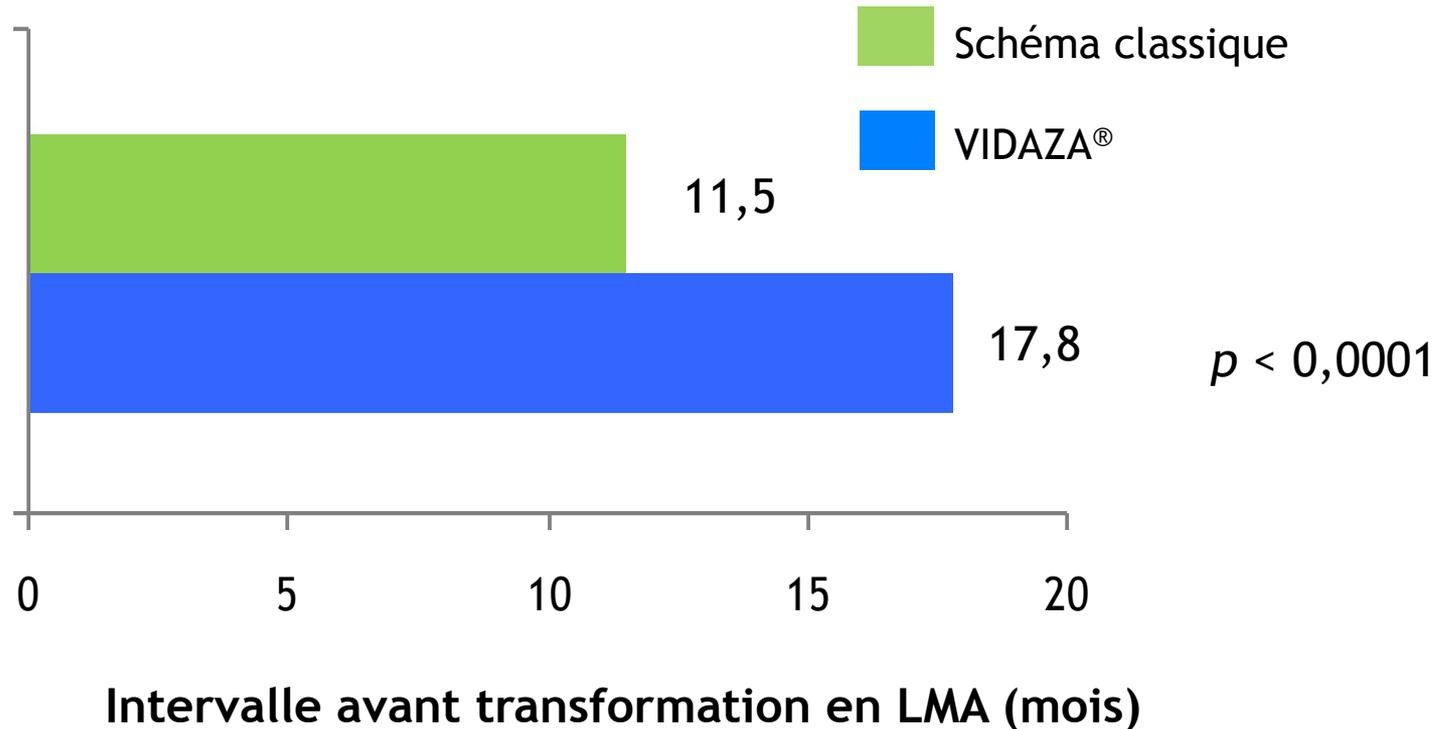
Infections nécessitant une antibiothérapie IV



AZA-001

VIDAZA® a retardé la progression vers la LMA

Intervalle avant transformation en LMA

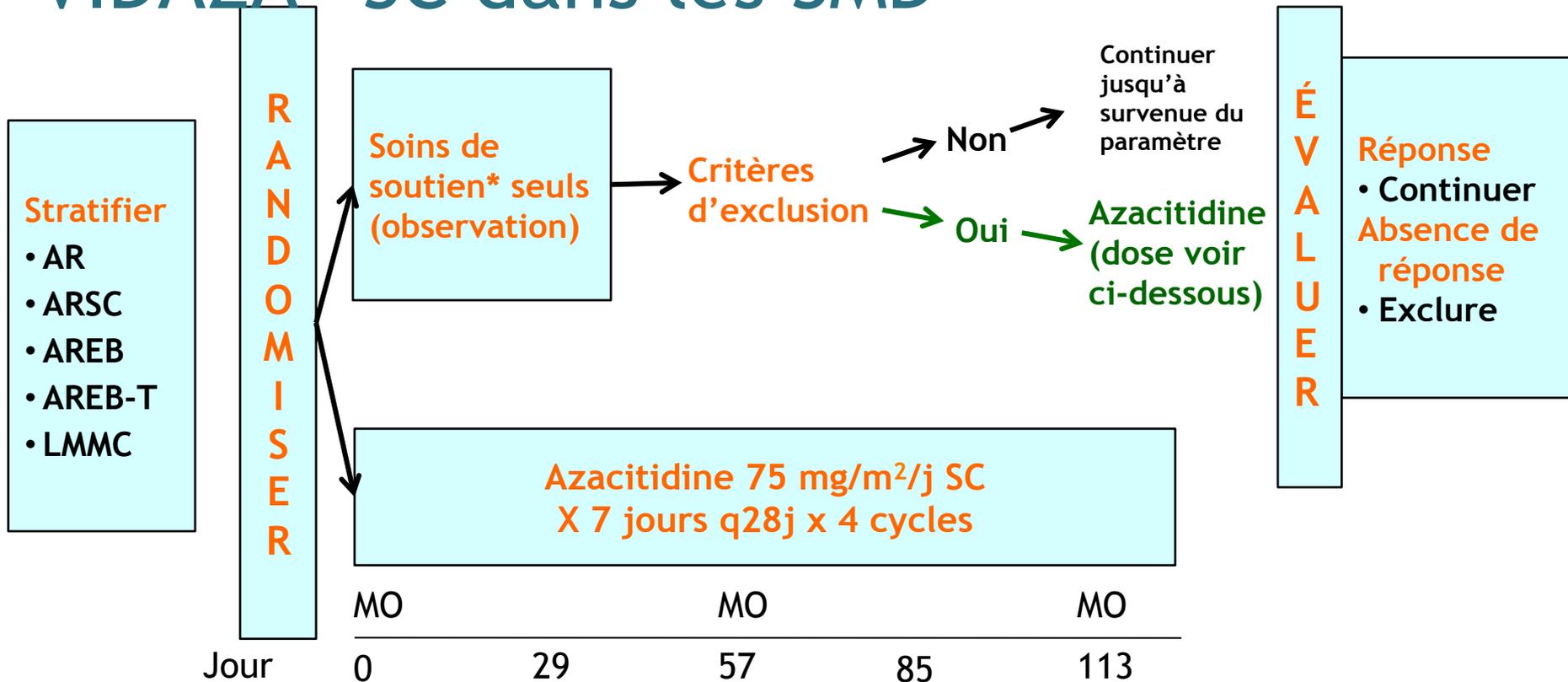


Essai randomisé et contrôlé sur l'azacitidine chez des patients atteints de syndromes myélodysplasiques : Étude du CALGB

Lewis R. Silverman, Erin P. Demakos, Bercedis L. Peterson, Alice B. Kornblith, Jimmie C. Holland, Rosalie Odchimar-Reissig, Richard M. Stone, Douglas Nelson, Bayard L. Powell, Carlos M. DeCastro, John Ellerton, Richard A. Larson, Charles A. Schiffer et James F. Holland

CALBG9221

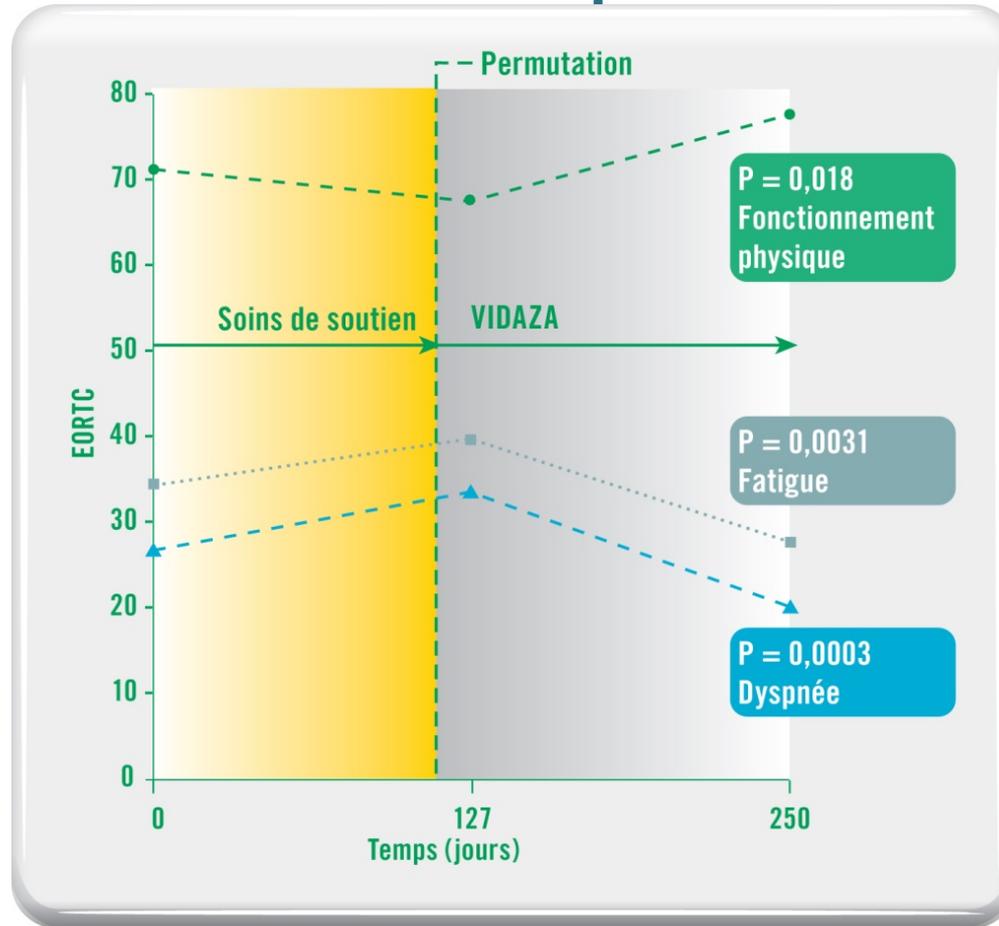
Étude de phase III randomisée sur VIDAZA® SC dans les SMD



***Transfusions et antibiotiques au besoin; facteur de croissance hématopoïétique interdit**

CALBG9221

VIDAZA® améliore la qualité de vie



Les patients qui sont passés des soins de soutien à VIDAZA®

- Ont présenté une amélioration significative de leurs scores de qualité de vie physique, y compris fonctionnement physique, fatigue et dyspnée

Sommaire : Données cliniques clés

- VIDAZA a presque doublé le taux de survie globale à deux ans comparativement au schéma classique dans le SMD de risque supérieur
- VIDAZA a triplé le taux de survie globale à deux ans comparativement au schéma classique chez les patients atteints de LMA (OMS) avec (20 à 30 % de blastes)
- VIDAZA a réduit la dépendance aux transfusions des patients atteints de SMD de risque supérieur
- VIDAZA a procuré une amélioration significative de la qualité de vie, y compris fonctionnement physique, fatigue et dyspnée

VIDAZA® : Indications

VIDAZA® (azacitidine pour injection) est indiqué pour le traitement de patients qui ne sont pas de bons candidats à la greffe de cellules souches hématopoïétiques et qui sont atteints de :

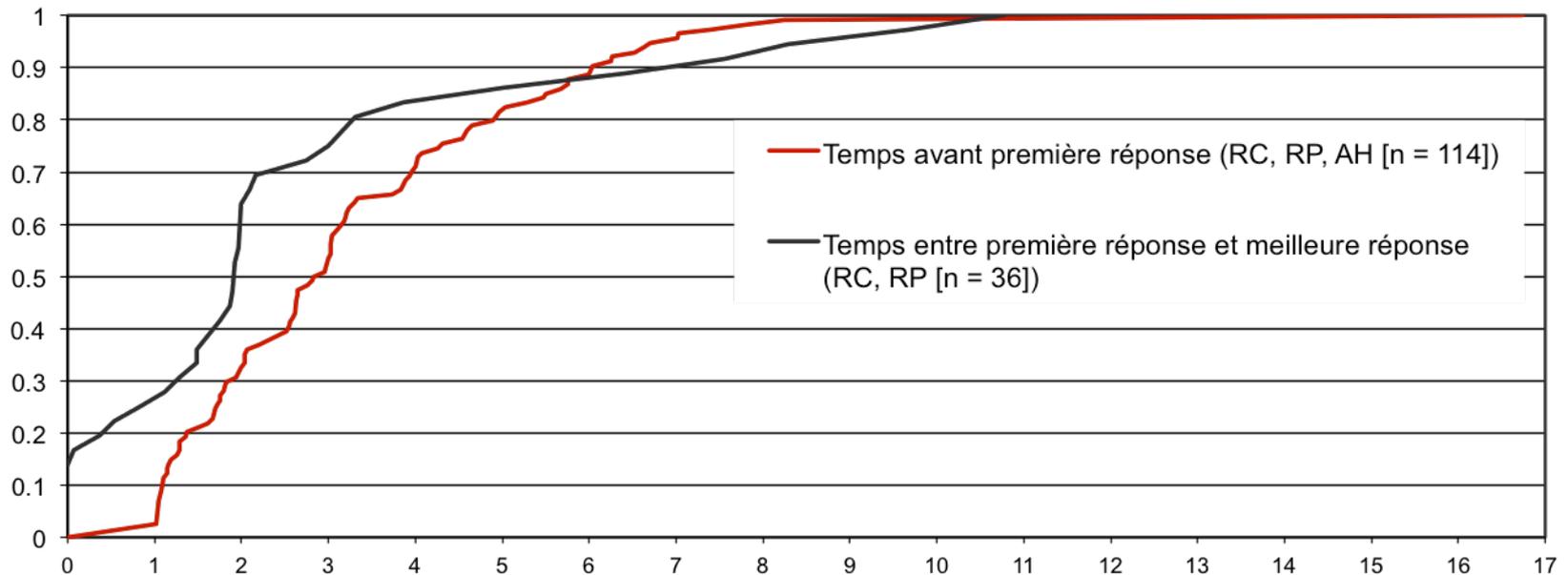
- Syndromes myélodysplasiques (SMD) de risque intermédiaire-2 ou élevé selon l'International Prognostic Scoring System (IPSS)
- Leucémie myéloïde aiguë (LMA) avec 20 % - 30 % de blastes et dysplasie multilignée selon l'OMS

Durée du traitement : Évaluation de l'efficacité

Il faut traiter les patients pendant au moins six cycles avant d'évaluer leur réponse.

- 91 % des réponses initiales s'étaient manifestées en six cycles
- Après la réponse initiale, 48 % des répondeurs ont manifesté une amélioration de leur réponse

Temps avant 1^{re} réponse et entre 1^{re} réponse et meilleure réponse



RC : réponse complète; RP : réponse partielle; AH : amélioration hématologique.

Silverman LR et coll., *Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes*. *Cancer* 2011

Wells R et coll., *Current Oncology* Vol. 21, N° 1 (2014)

Innocuité : Le profil d'effets secondaires bien caractérisé de VIDAZA® est gérable et permet un traitement continu

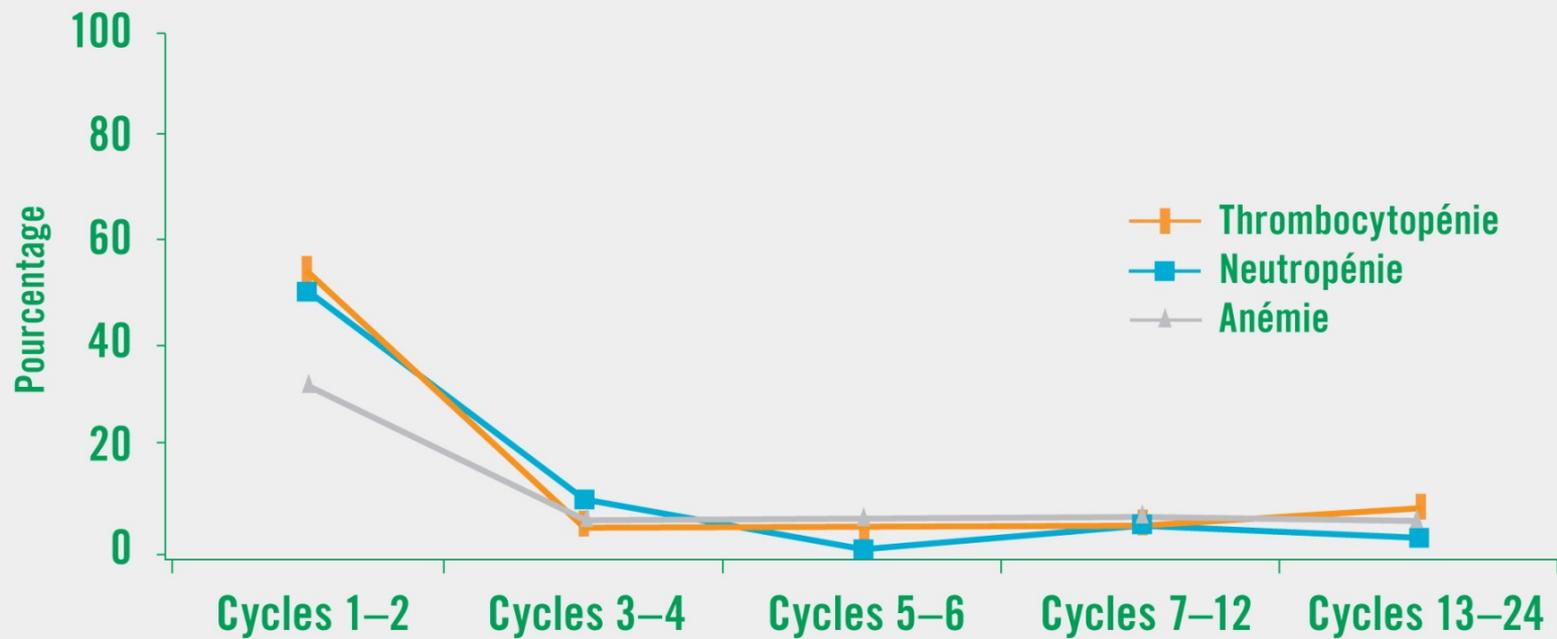
- Durant les deux premiers cycles, le traitement par VIDAZA® peut occasionner une aggravation initiale des cytopénies
- Les cytopénies s'améliorent avec la poursuite du traitement en raison du rétablissement de la fonction hématologique
- Formule sanguine complète (FSC) avant chaque cycle de traitement et au besoin, pour surveiller la réponse et les signes de toxicité

Innocuité : Réactions indésirables les plus fréquentes lors de l'étude AZA-001 - hématologiques

Système-organe-classe/Terme préféré ^a	Nombre (%) de patients			
	Tous grades		Grades 3-4	
	VIDAZA® (n = 175)	Soins de soutien optimaux seulement (n = 102)	VIDAZA® (n = 175)	Soins de soutien optimaux seulement (n = 102)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique				
Thrombocytopénie	122 (69,7)	35 (34,3)	102 (58,3)	29 (28,4)
Neutropénie	115 (65,7)	29 (28,4)	107 (61,1)	22 (21,6)
Anémie	90 (51,4)	45 (44,1)	24 (13,7)	9 (8,8)
Leucopénie	32 (18,3)	2 (2,0)	26 (14,9)	1 (1,0)
Neutropénie fébrile	24 (13,7)	10 (9,8)	22 (12,6)	7 (6,9)

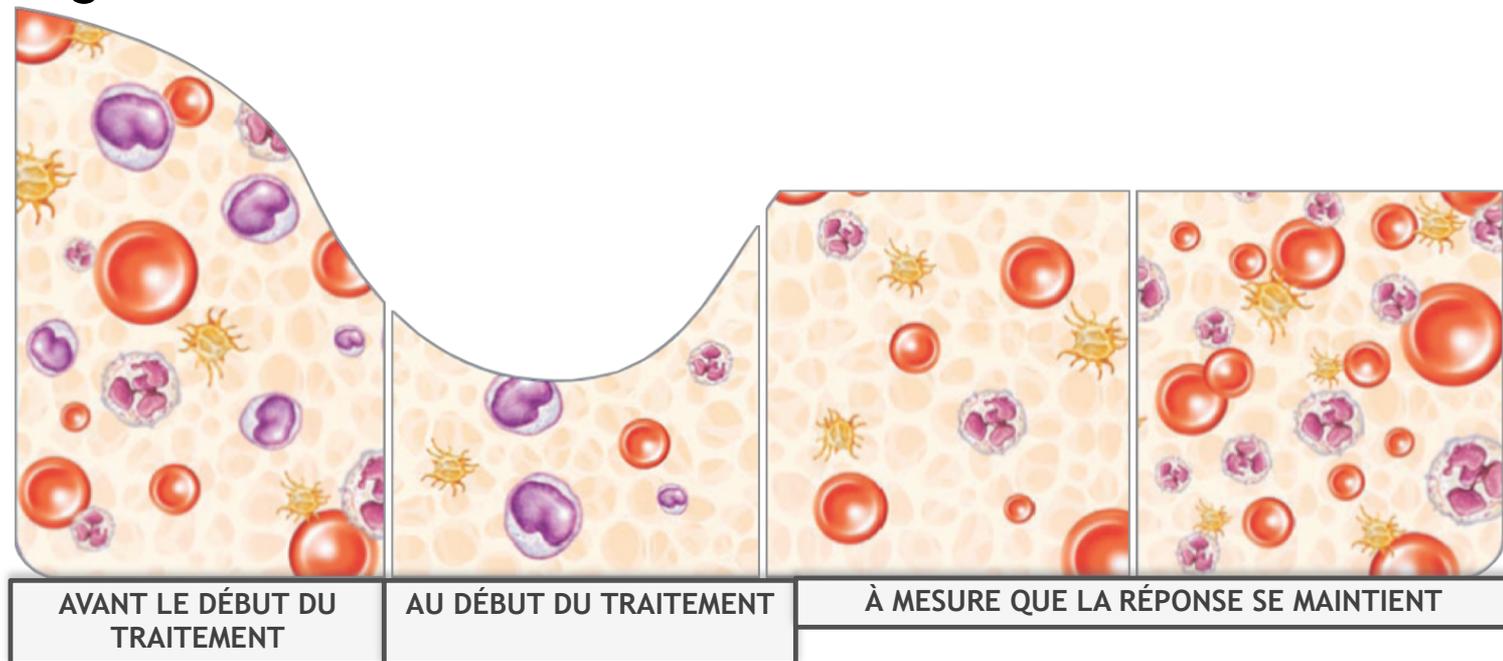
^aLes rapports multiples du même terme préféré chez un patient donné n'ont été comptabilisés qu'une fois pour chaque traitement. La classification par système-organe-classe et terme préféré se fonde sur la codification des réactions indésirables de MedDRA.

L'incidence des nouvelles cytopénies (de tous grades) a diminué après le second cycle lors de l'étude AZA-001



Premiers cycles d'azacitidine

- Il faut du temps pour obtenir la meilleure réponse :
 - au moins six mois avant l'évaluation de la réponse
- Les cytopénies se détériorent souvent avant de s'améliorer
- Les toxicités du début sont généralement transitoires et gérables

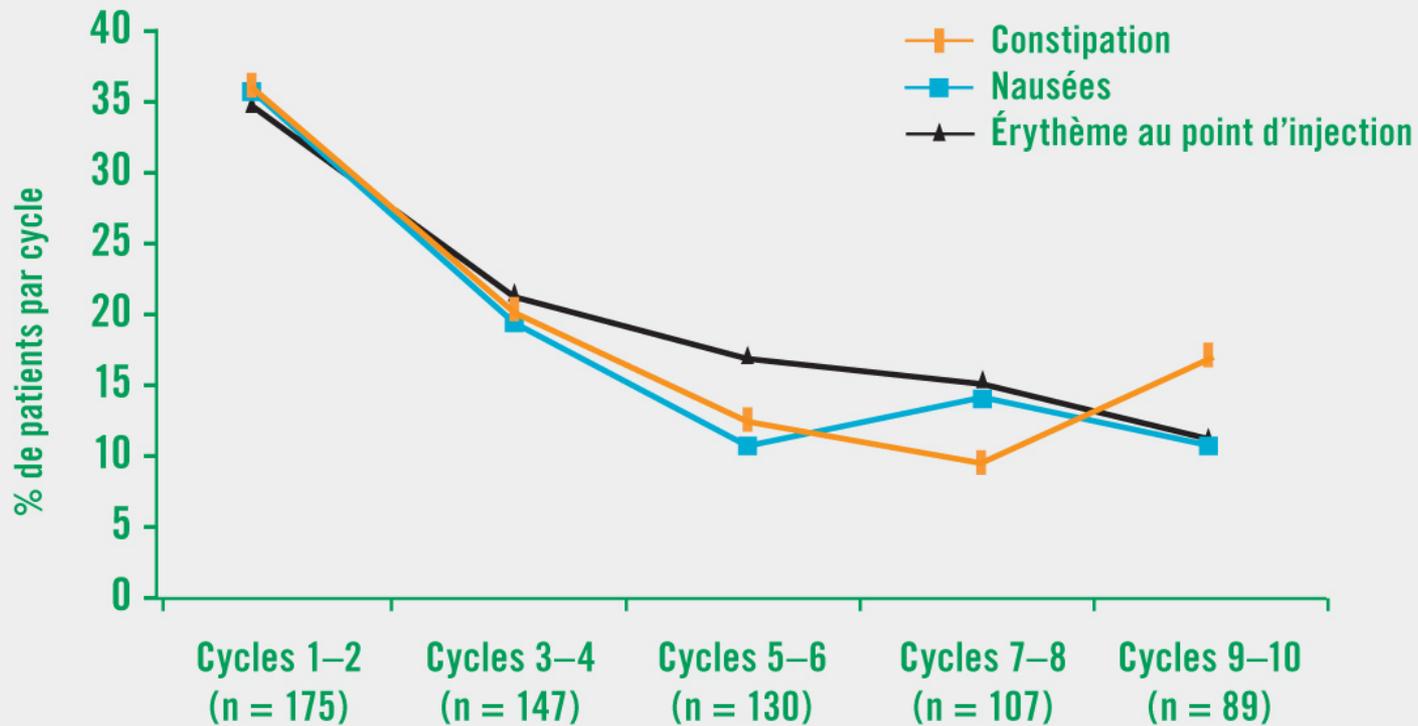


Innocuité : RI gastro-intestinales les plus fréquentes lors de l'étude AZA-001

Système-organe-classe/Terme préféré ^a	Nombre (%) de patients			
	Tous grades		Grades 3-4	
	VIDAZA [®] (n = 175)	Soins de soutien optimaux seulement (n = 102)	VIDAZA [®] (n = 175)	Soins de soutien optimaux seulement (n = 102)
Troubles gastro-intestinaux				
Constipation	88 (50,3)	8 (7,8)	2 (1,1)	0
Nausées	84 (48,0)	12 (11,8)	3 (1,7)	0
Vomissements	47 (26,9)	7 (6,9)	0	0
Douleur abdominale	22 (12,6)	7 (6,9)	7 (4,0)	0
Dyspepsie	10 (5,7)	2 (2,0)	0	0

^aLes rapports multiples du même terme préféré chez un patient donné n'ont été comptabilisés qu'une fois pour chaque traitement. La classification par système-organe-classe et terme préféré se fonde sur la codification des réactions indésirables de MedDRA.

« Les médecins doivent être vigilants quant à l'apparition, la durée et la prise en charge des ES afin de les traiter rapidement et permettre aux patients de continuer leur traitement¹ »

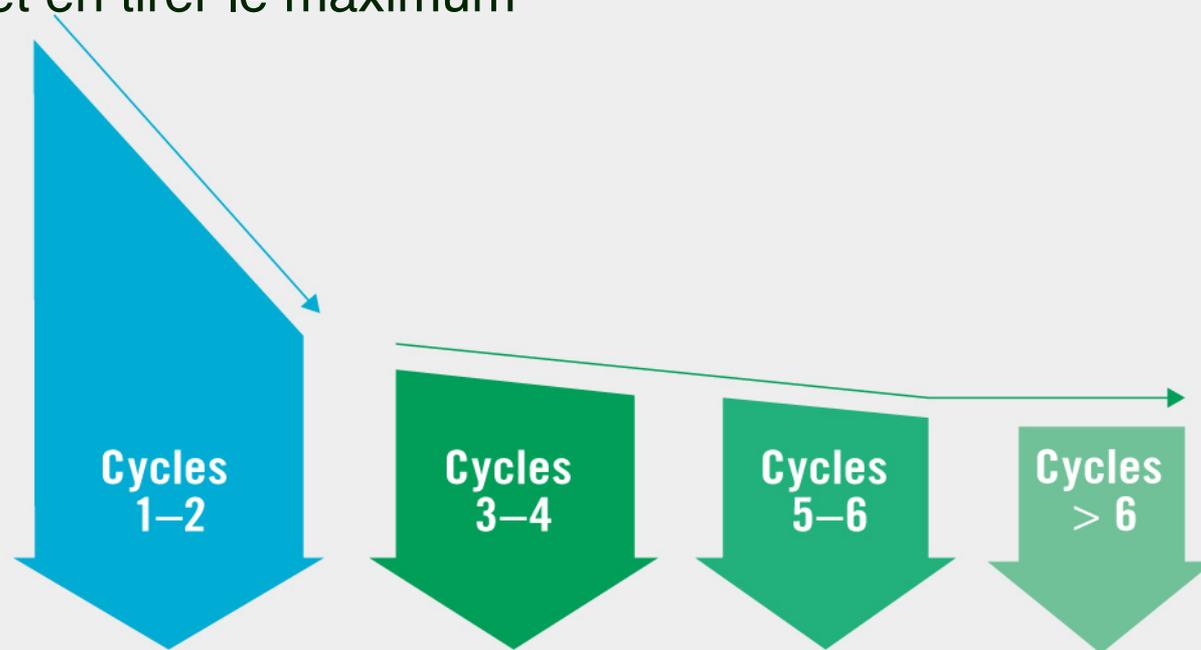


Effets secondaires (ES) non hématologiques* associés au traitement par VIDAZA¹

Santini V et coll. Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Eur J Haemtol.* 2010; 85(2):130-138.

Les effets secondaires (ES) se sont résorbés avec le temps lors du traitement par VIDAZA®¹

La vigilance quant à l'apparition, la durée et la prise en charge des ES peut en faciliter la prise en charge et permettre aux patients de continuer leur traitement et en tirer le maximum¹



Santini V et coll., Management and supportive care measures for adverse events in patients with myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Eur J Haemtol.* 2010; 85(2):130–138.

Innocuité : Réactions indésirables les plus fréquentes au point d'injection lors de l'étude AZA-001

Système-organe-classe/ Terme préféré ^a	Nombre (%) de patients			
	Tous grades		Grades 3-4	
	VIDAZA® (n = 175)	Soins de soutien optimaux seulement (n = 102)	VIDAZA® (n = 175)	Soins de soutien optimaux seulement (n = 102)
Troubles généraux et problèmes au point d'administration				
Érythème au point d'injection	75 (42,9)	0	0	0
Réaction au point d'injection	51 (29,1)	0	1 (0,6)	0
Douleur au point d'injection	33 (18,9)	0	0	0
Hématome au point d'injection	11 (6,3)	0	0	0
Rougeurs au point d'injection	10 (5,7)	0	0	0
Induration au point d'injection	9 (5,1)	0	0	0
Ecchymose au point d'injection	9 (5,1)	0	0	0

^aLes rapports multiples du même terme préféré chez un patient donné n'ont été comptabilisés qu'une fois pour chaque traitement. La classification par système-organe-classe et terme préféré se fonde sur la codification des réactions indésirables de MedDRA.

Posologie

- Commencer le traitement à raison de 75 mg/m² de surface corporelle chez tous les patients, indépendamment des résultats d'analyses hématologiques de départ

Utilisation efficace de VIDAZA®

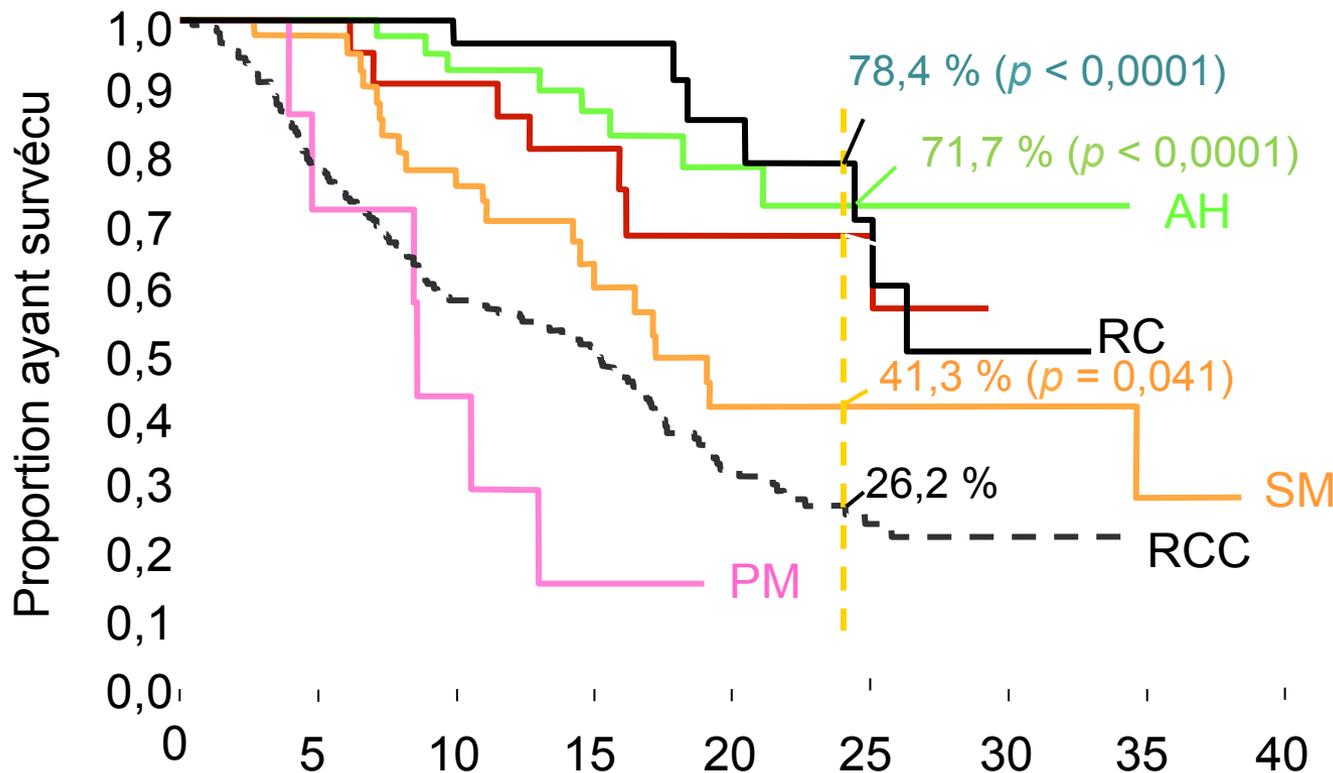
- Un traitement par VIDAZA® de 7 jours consécutifs (par cycle de 28 jours) est le schéma posologique étudié
- Problème de pharmacie le week-end
- Autre schéma couramment utilisé:
 - 5-2-2

Utilisation efficace de VIDAZA® (suite)

- Le traitement par VIDAZA® doit continuer aussi longtemps que le patient en tire un avantage ou jusqu'à progression de la maladie
- On recommande d'administrer au moins 6 cycles aux patients
- Réévaluation de moelle osseuse à 6 mois, et si pas de réponse à 9 et 12 mois
- Arrêt de la médication surtout s'il y a progression de la maladie

Durée du traitement : Évaluation de l'efficacité

Les patients qui obtiennent une SM, une AH, une RP ou une RC doivent continuer le traitement par azacitidine jusqu'à progression de la maladie. Les patients atteints de SMD traités par azacitidine dont la meilleure réponse est inférieure à RC peuvent bénéficier d'un avantage au plan de la survie.



Les patients sous azacitidine obtenant une amélioration hématologique (AH) sans RC ou RP ont eu une meilleure SG que les patients sous schéma classique.

Comparativement à la progression de la maladie, la stabilisation de la maladie (SM) est aussi associée à une réduction significative du risque de décès.

AH : amélioration hématologique; RC : réponse complète; SM : stabilisation de la maladie; RCC : réponse cytogénétique complète;

PM : progression de la maladie; SG : survie globale.

List A et coll., *J Clin Oncol* 26:2008; résumé 7006

Wells R et coll., *Current Oncology* Vol. 21, N° 1 (2014)

QUESTIONS ?