

Prise en charge des Syndromes Myélodysplasiques (SMD) en 2009

Dr Thomas PREBET
Département d'Hématologie
Institut Paoli Calmettes



Généralités

Hémopathies clonales

Trouble de la maturation: accumulation d'éléments immatures et hématopoïèse inefficace

« Cytopénies à moelle riche »

Deux conséquences

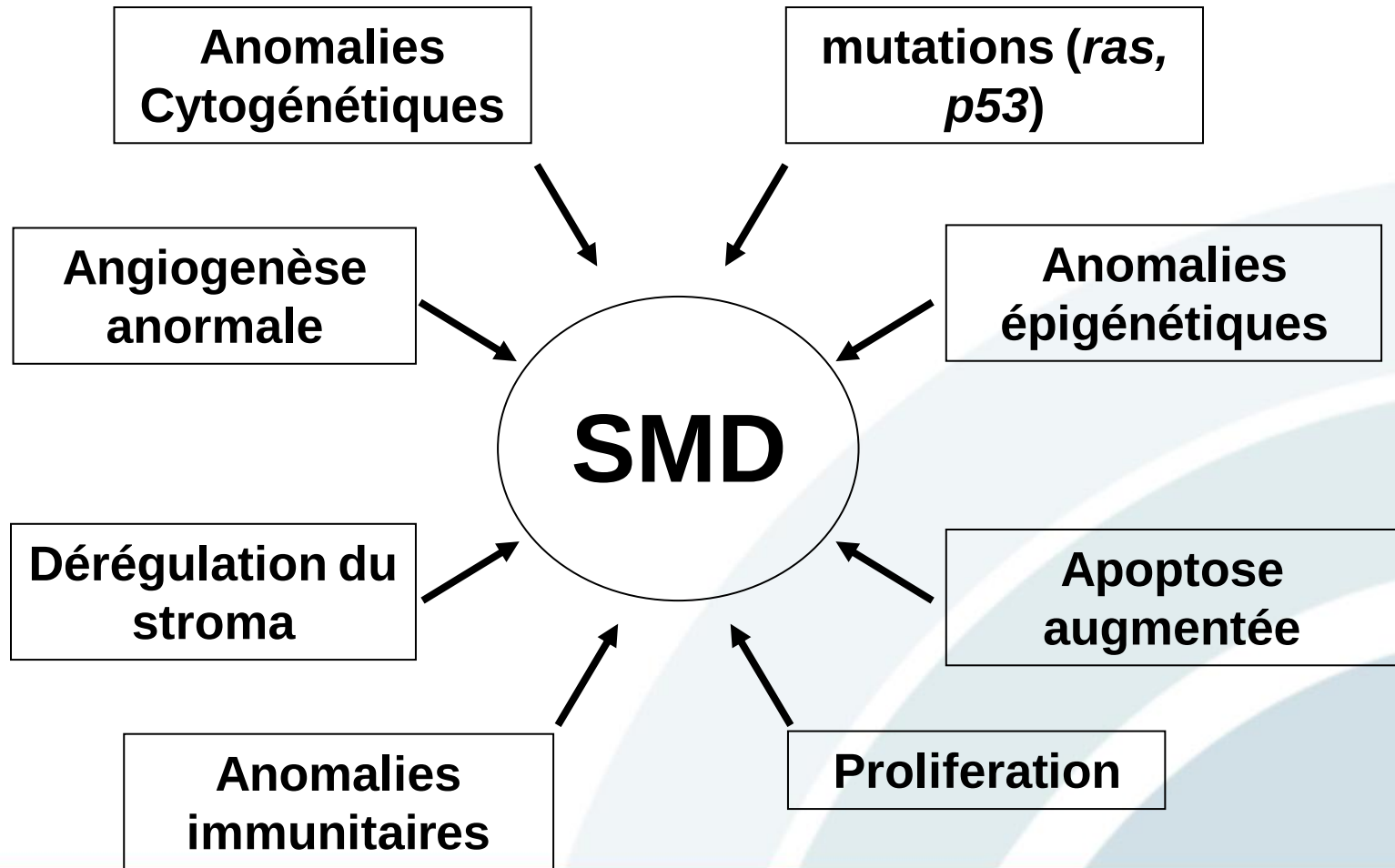
Cytopénies

Risque évolutif : transformation en LAM (40%)

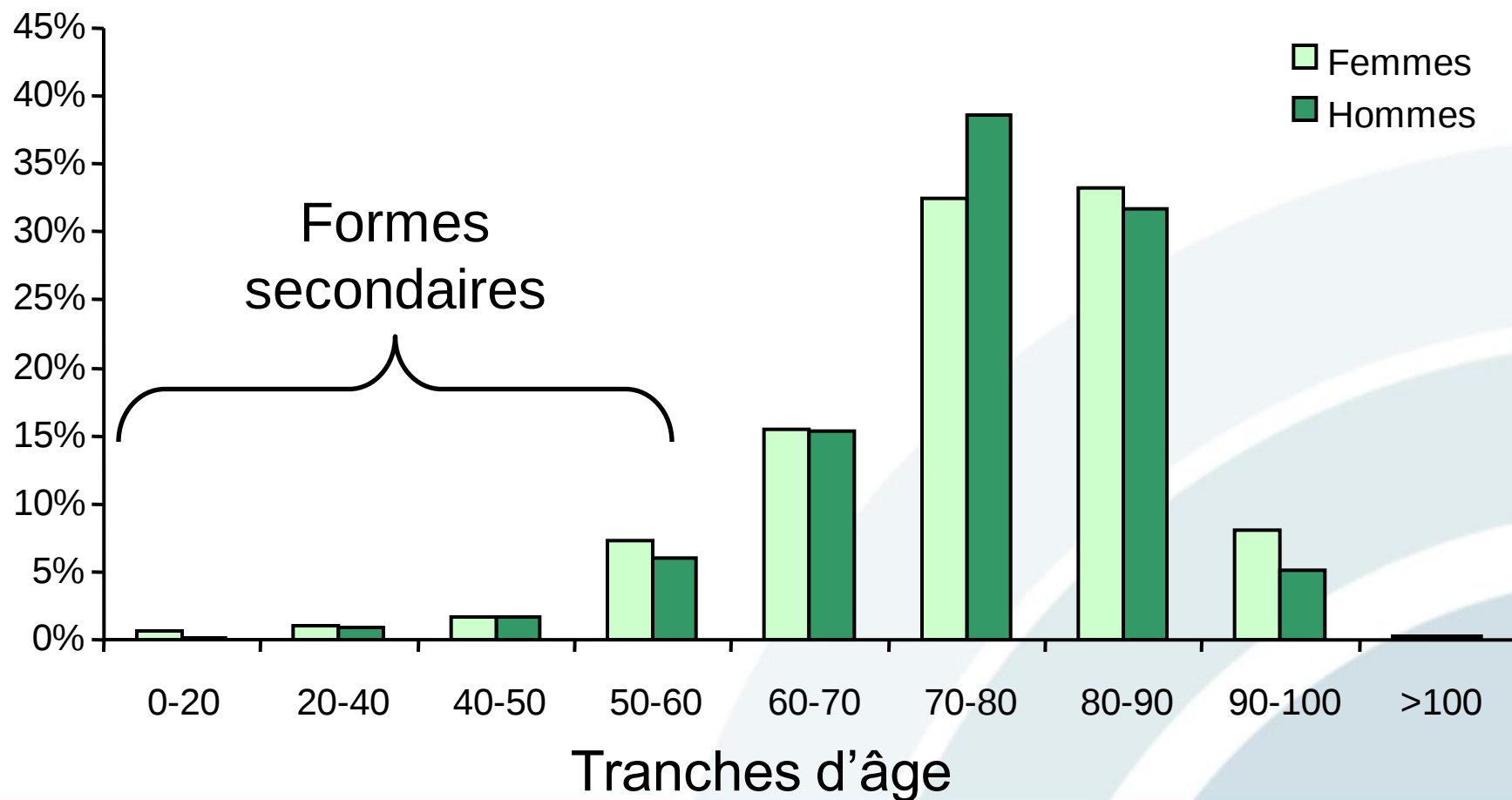


Pathologies complexes...

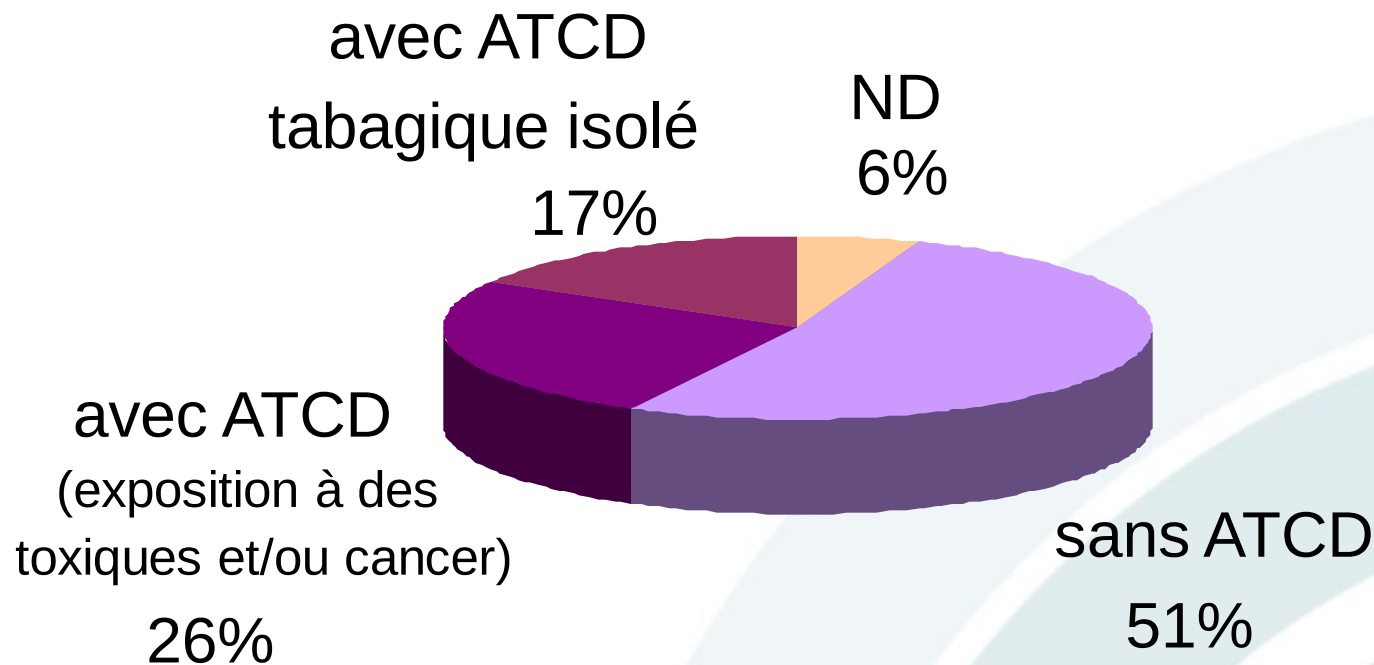
Pathophysiologie des SMD



Pyramide des âges des patients porteurs de SDM

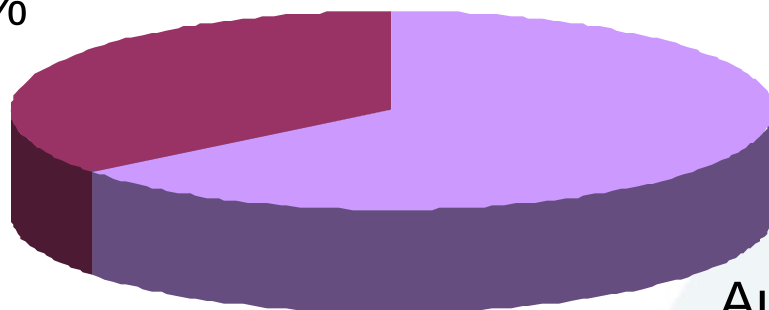


Facteurs de risque: Antécédents personnels

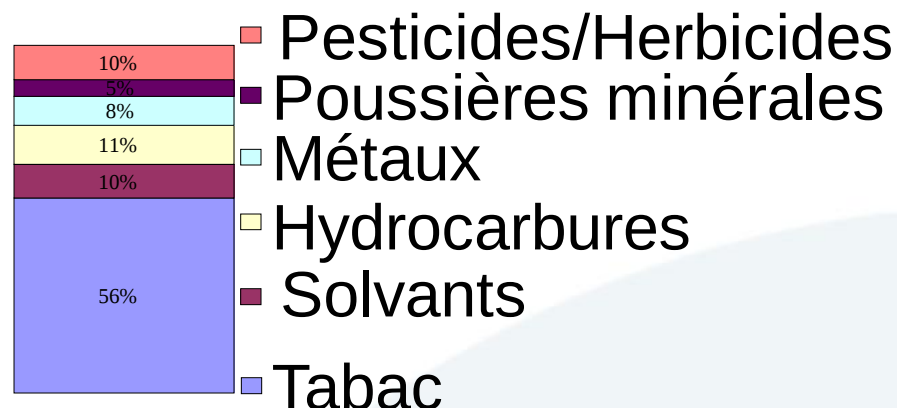


Facteurs de risque: exposition aux toxiques

Exposition à des
toxiques
36%



Aucune exposition
64%



Classification OMS 2008 des SMD

Vardiman et al., Blood 2008



classification OMS

Category	Description	BM blasts, %
RA	Refractory anaemia (unilineage erythroid dysplasia)	< 5
RARS	Refractory anaemia with ringed sideroblasts (> 15%) (unilineage erythroid dysplasia)	< 5
RCMD	Refractory cytopenia with multilineage dysplasia	< 5
RCMD-RS	Refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts (> 15%)	< 5
RAEB-1	Refractory anaemia with excess blasts (5–9% blasts)	5–9
RAEB-2	Refractory anaemia with excess blasts (10–20% blasts)	10–20
MDS 5q–	MDS with isolated del(5q)	< 5
MDS unclassifiable	Cannot be classified in above categories	< 5

CMML is included in the group mixed myeloproliferative–myelodysplastic disorders

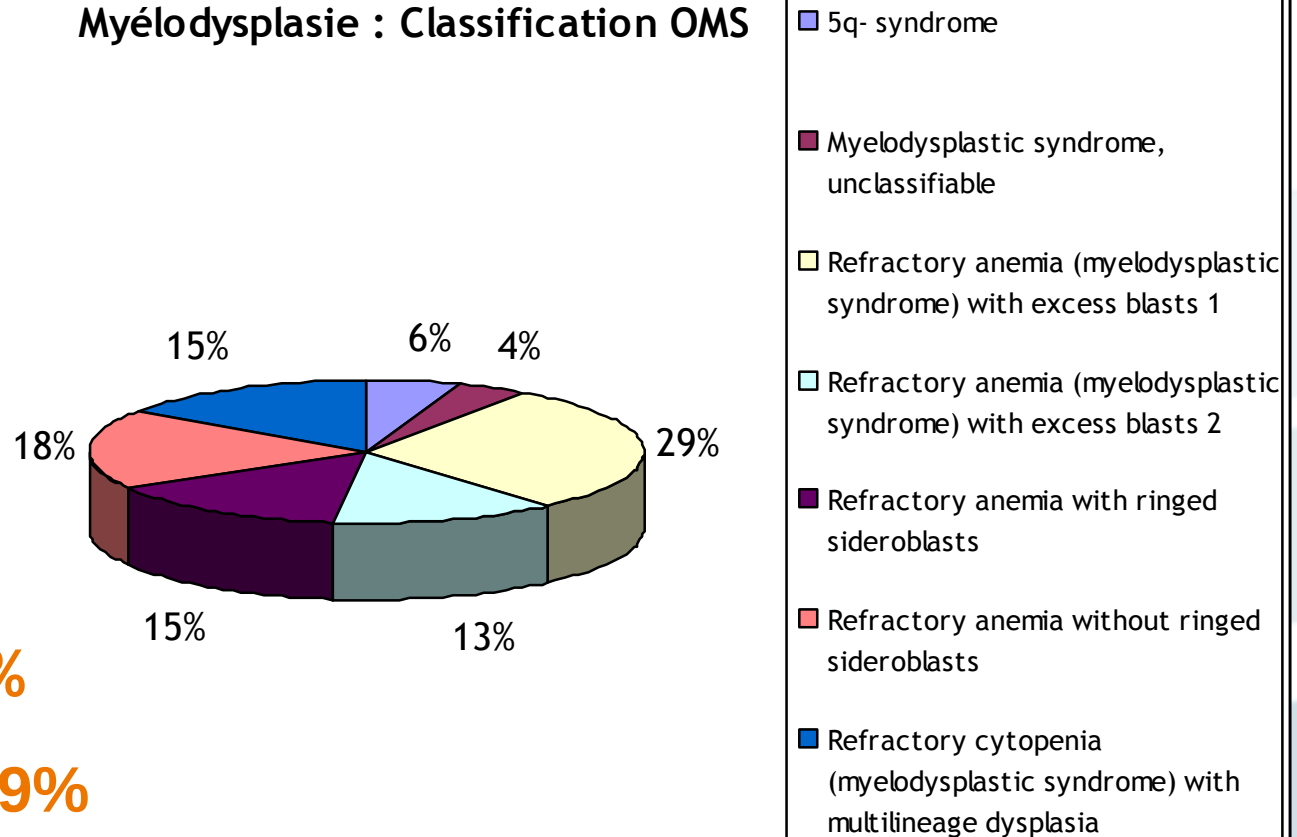
Classification OMS et pronostic

Category	n (%)	Transformation n to AML, %	Median survival, months
RA	107 (8.5)	7.5	69
RARS	138 (11)	1.4	69
RCMD	306 (24)	10	33
RCMD-RS	183 (15)	13	32
RAEB-1	256 (21)	21	18
RAEB-2	235 (18.5)	34.5	10
MDS 5q-	28 (2.2)	8	116

Registre GFM:

Distribution des sous-groupes au diagnostic

Myélodysplasie : Classification OMS



Bas risque : **77%**

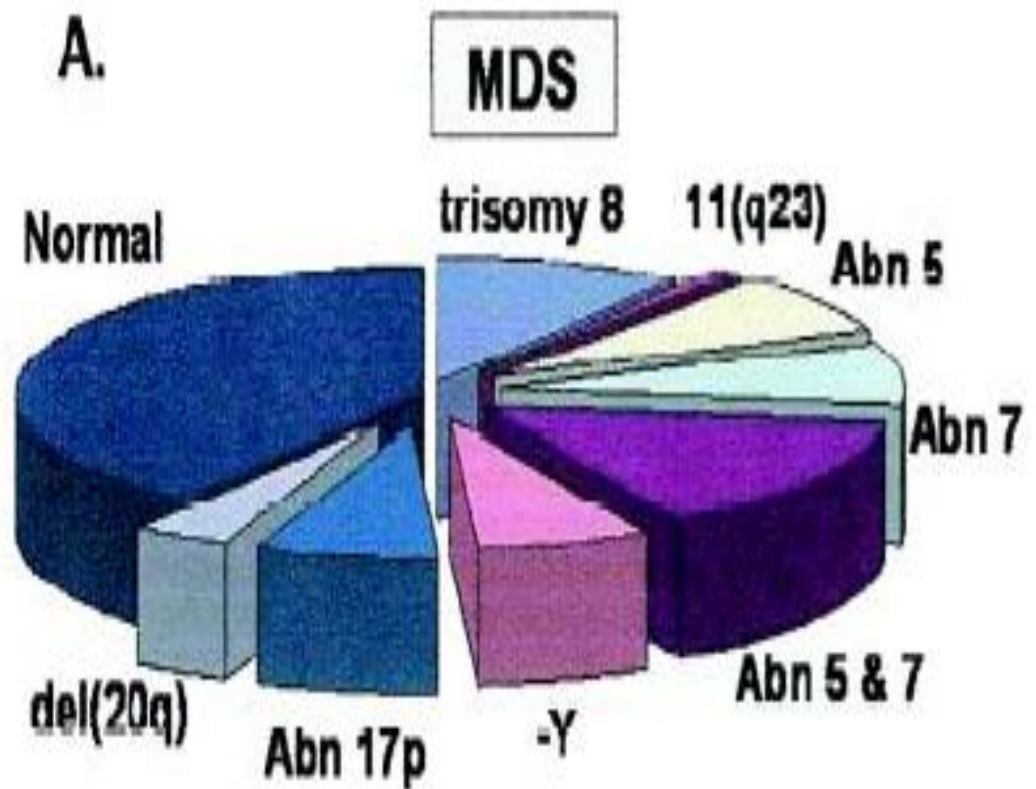
Haut Risque : **19%**

Cytogénétique et SMD

Vardiman et al., Blood 2008



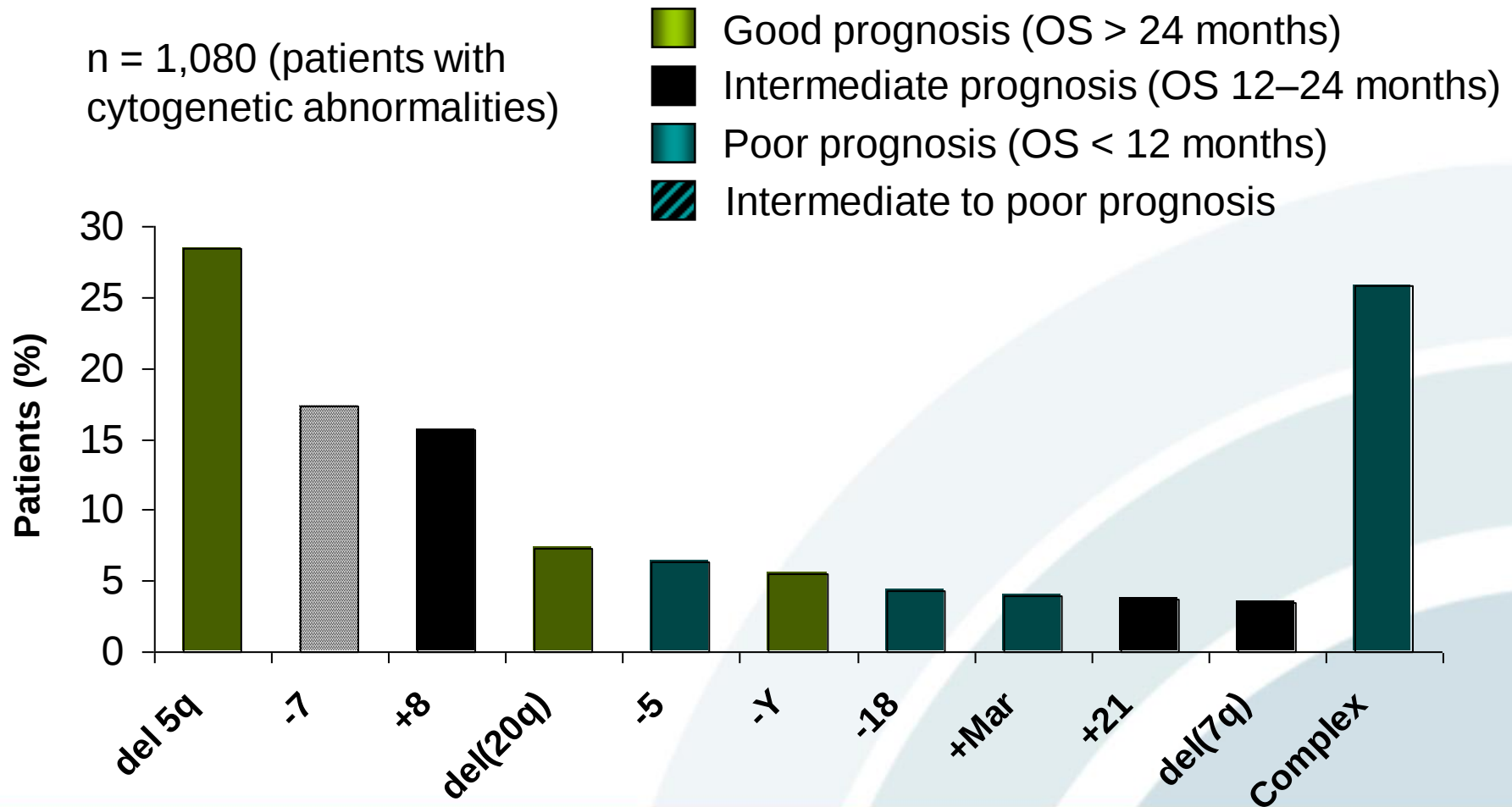
Anomalies du caryotype au diagnostic des SMD



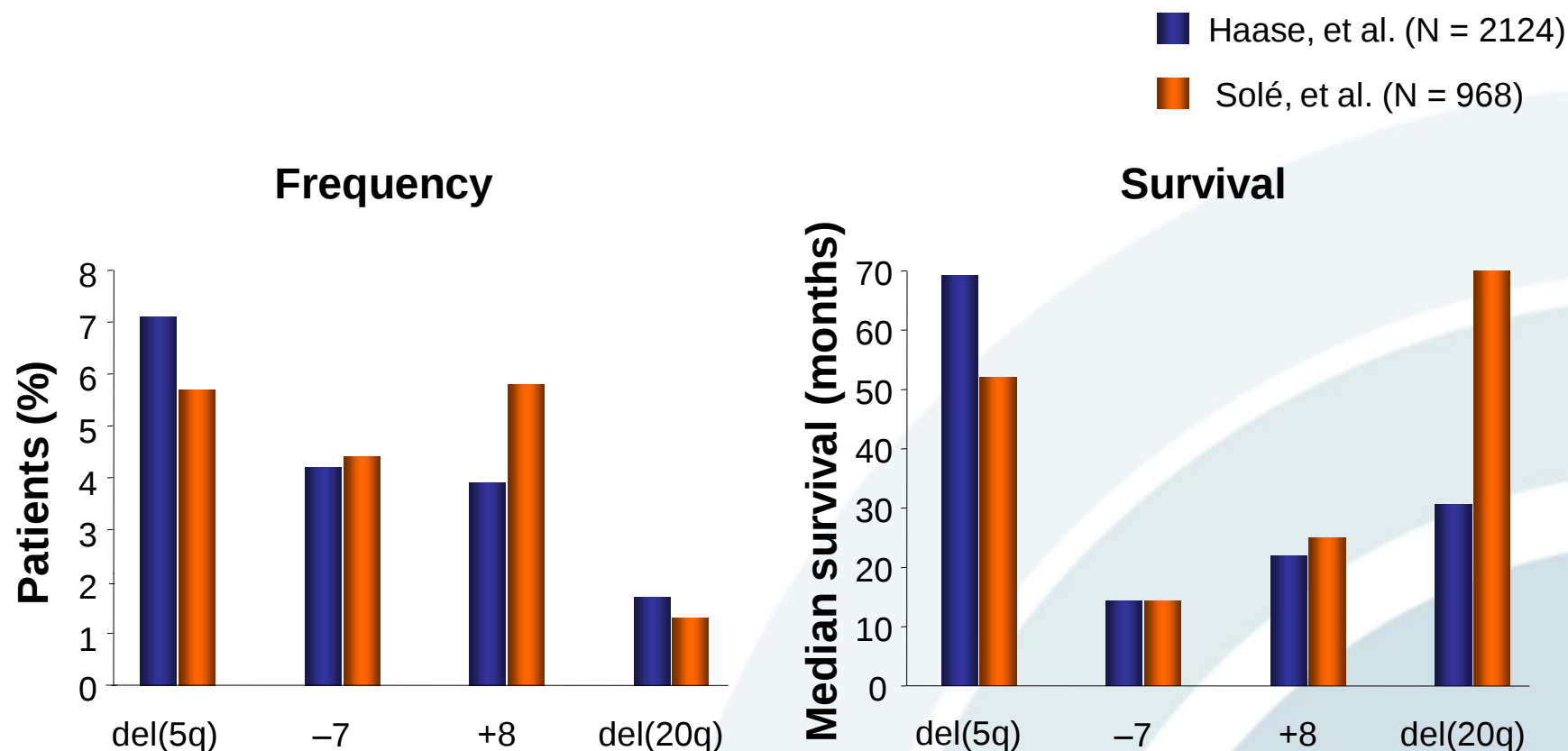
50% des SMD primitifs

80% des SMD secondaires

Incidence des anomalies chromosomiques dans les SMD



Comparaison de 2 études cytogénétiques européennes



Evaluation du pronostic



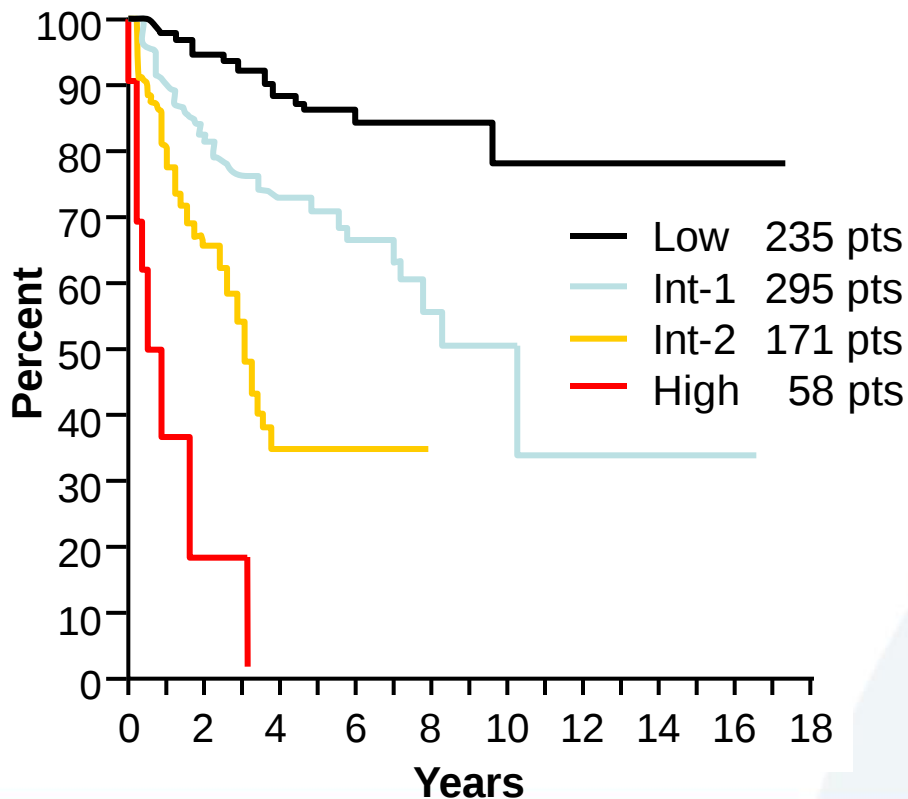
International Prognostic Scoring System (IPSS)

	Score				
Prognostic variable	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Bone marrow blasts (%)	< 5	5–10		11–20	21–30
Cytogenetics	Good	Intermediate	Poor		
Cytopenias	0/1	2/3			

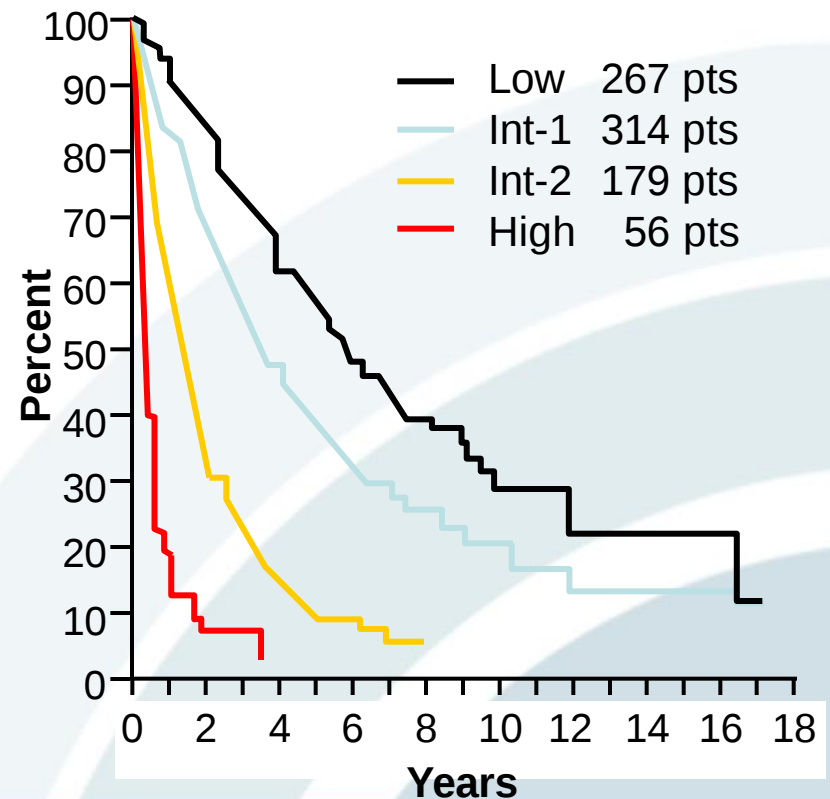
Score	IPSS subgroup	Median survival (years)
0	Low	5.7
0.5–1.0	Int-1	3.5
1.5–2.0	Int-2	1.2
> 2.5	High	0.4

International Prognostic Scoring System (IPSS)

AML evolution



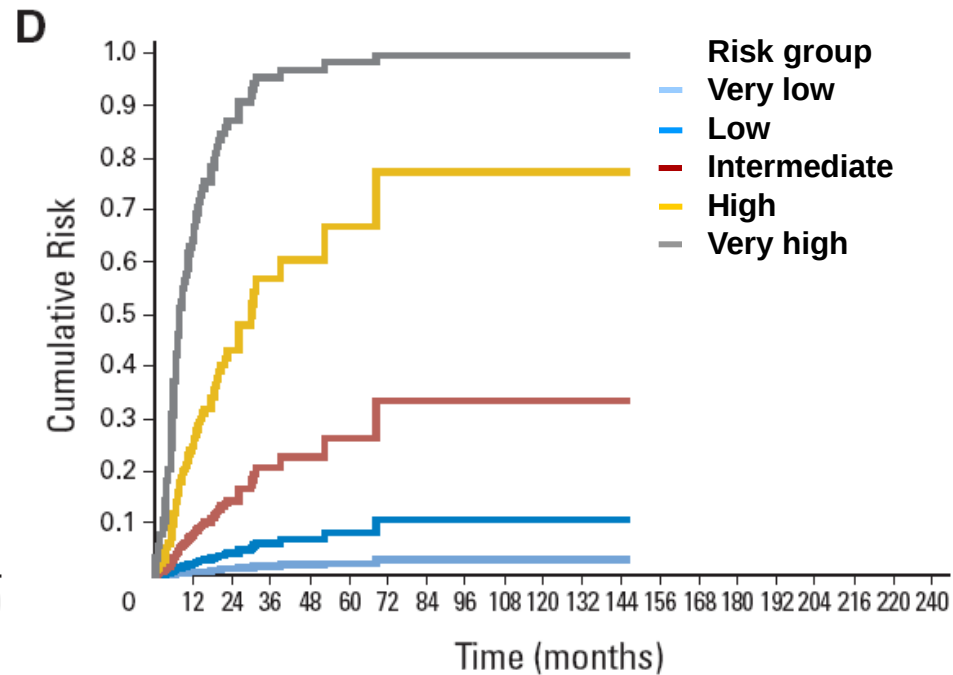
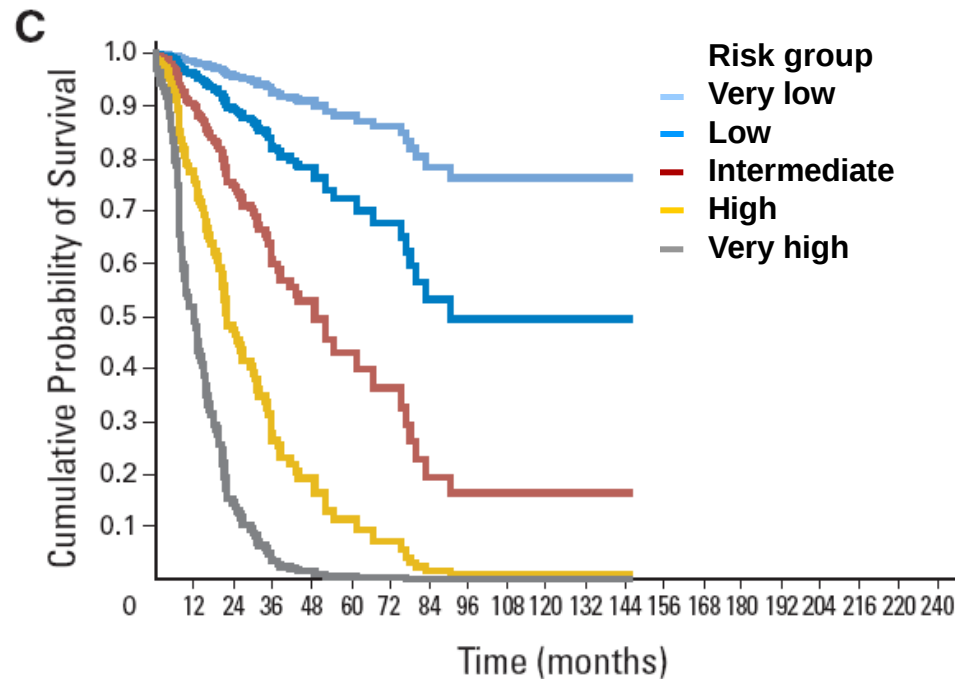
Survival



The new WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS)

WHO category	RA, RARS, del(5q)	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Variable	0	1	2	3
Karyotype	Good	Intermediate	Poor	–
Transfusion requirement	No	Regular	–	–
WPSS risk groups	0 (Very low)			
	1 (Low)			
	2 (Intermediate)			
	3–4 (High)			
				5–6 (Very high)

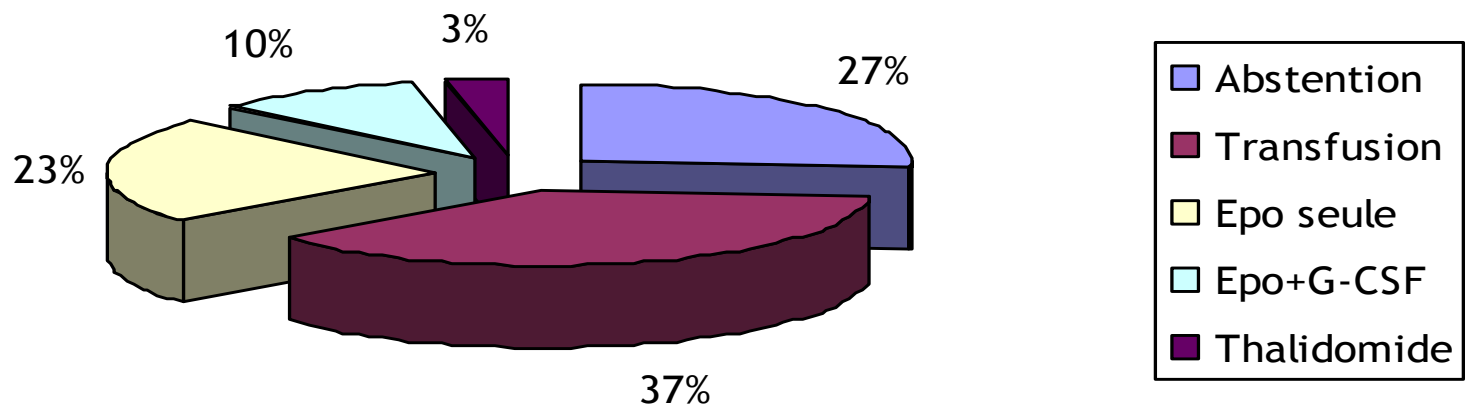
Overall survival and AML risk assessments in MDS by WPSS (2)



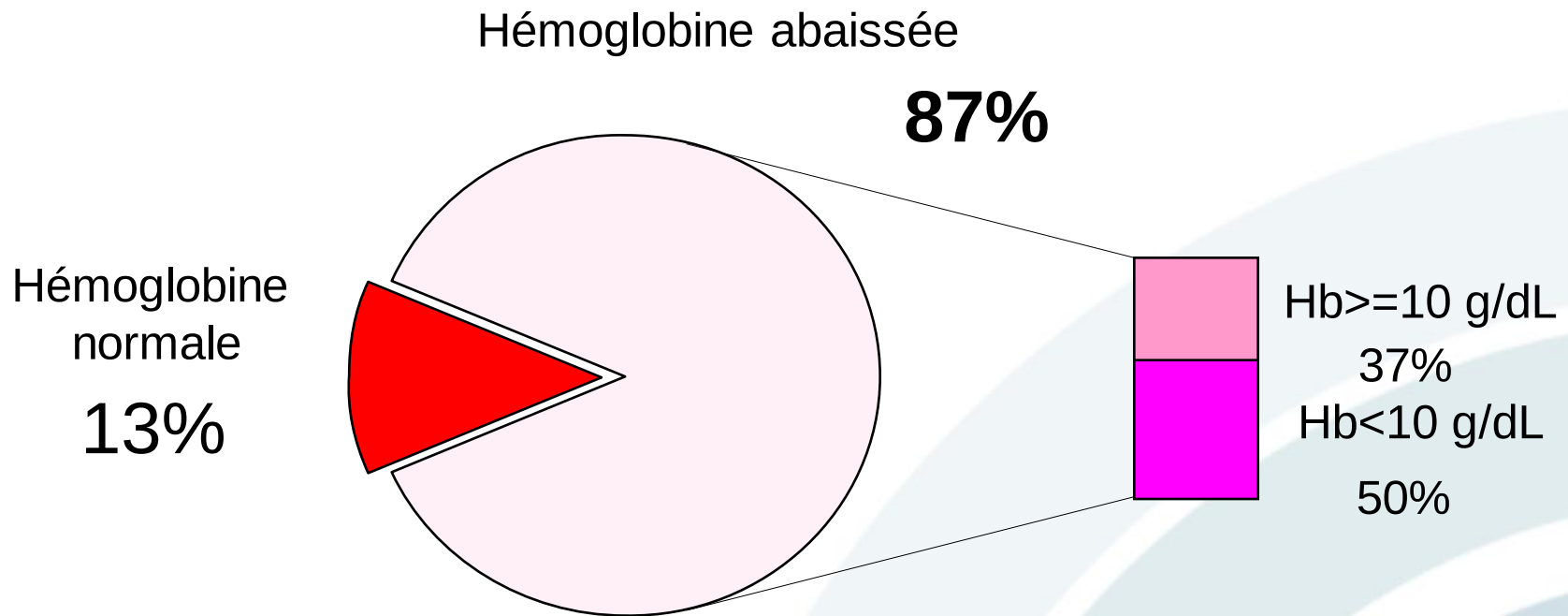
Prise en charge des SMD de faible risque



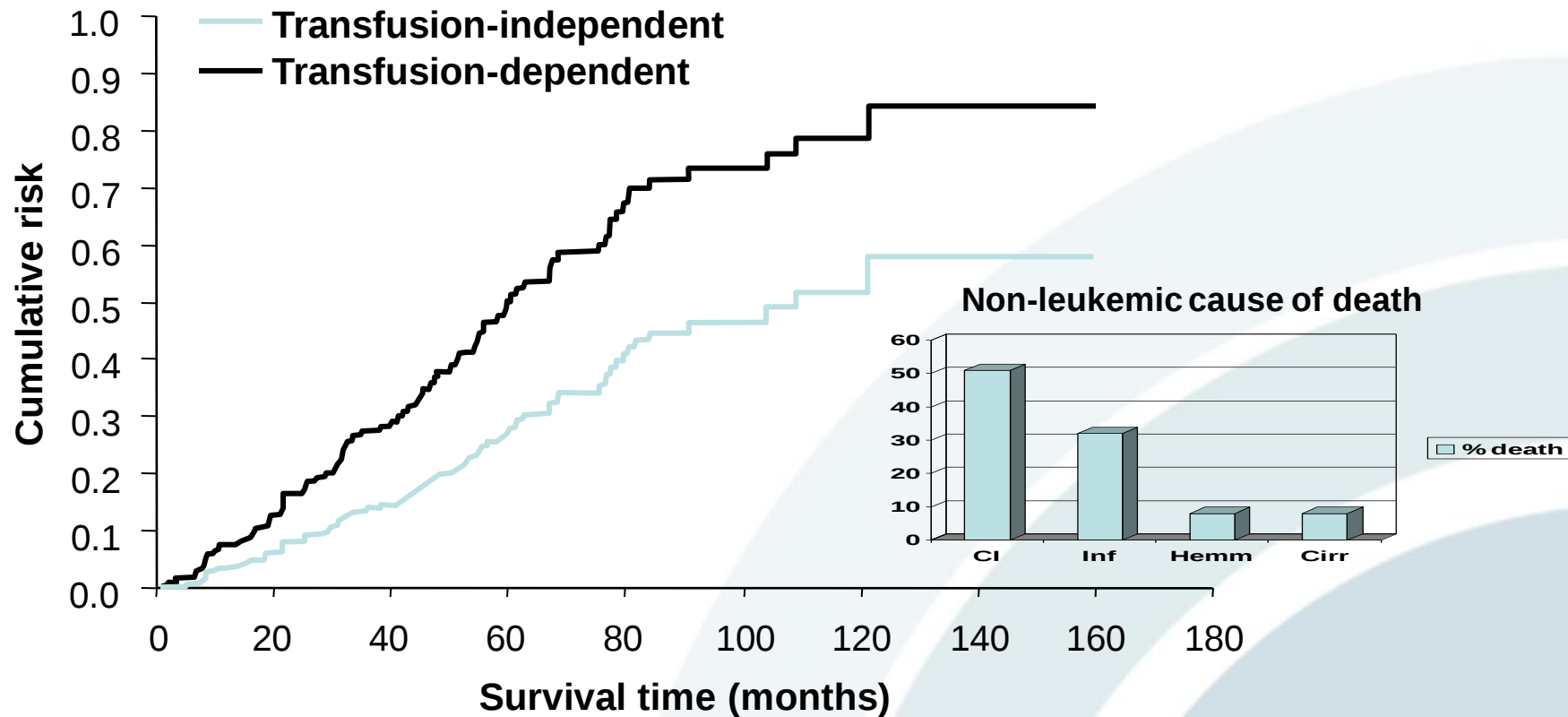
Traitement des Myélodysplasies de bas risque (base GFM)



Incidence de l'anémie dans le registre du GFM



Risque de décès de cause non leucémique chez les patients SMD de bas risque



Traiter l'anémie: place des ESA

Traitement recommandé pour:

- SMD de faible risque
- quand Hb <10.5 gr/dl (reco. GFM)
- EPO endogène < 500

Doses:

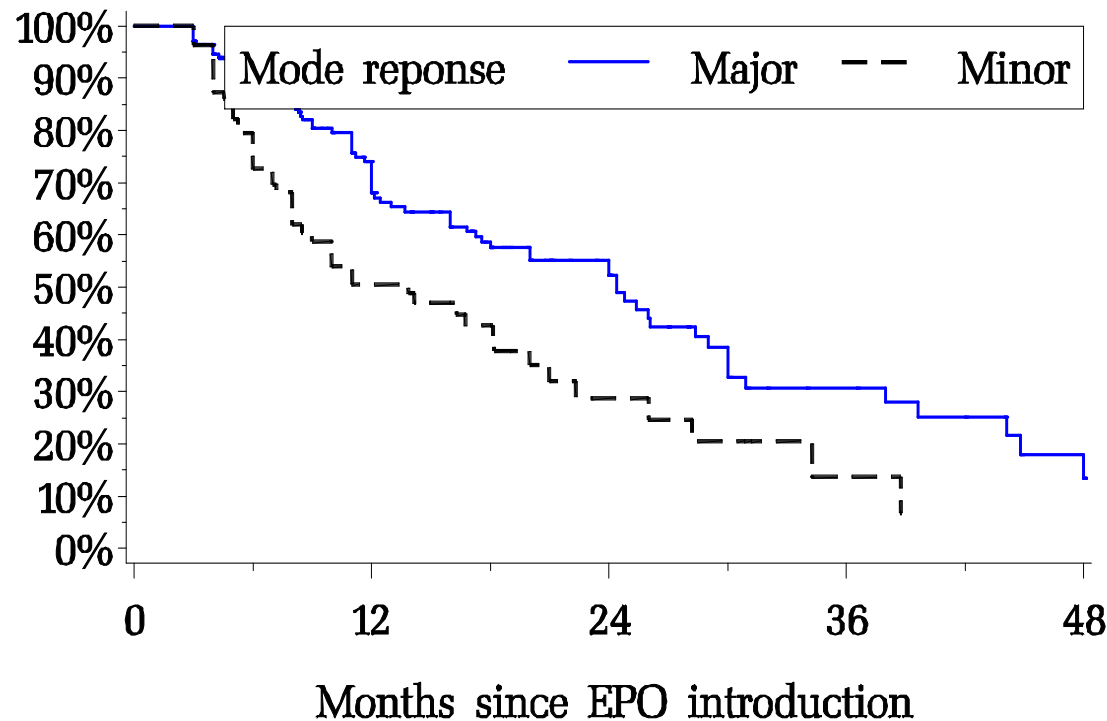
- EPO alpha et beta: 30.000-80.000 U / semaine
- darbepo: 150-300 µg/semaine ou 500 µg / 15 jours

Associations G-CSF

- utilité non démontrée (neutropéniques, rattrapage)

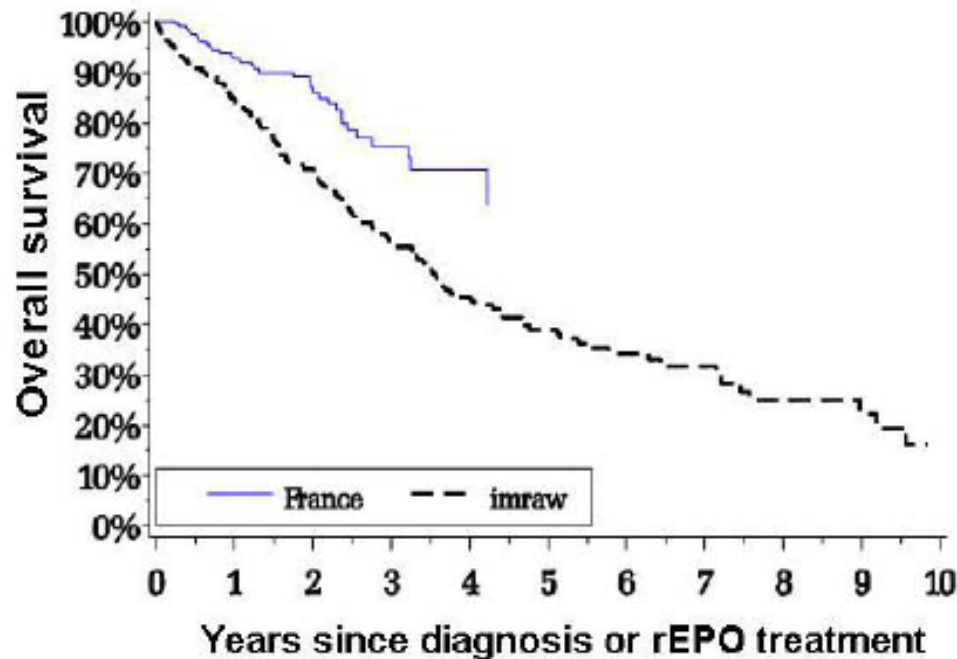
Duration of response to EPO (IWG 2000) GFM cohort

Médiane 20 mois



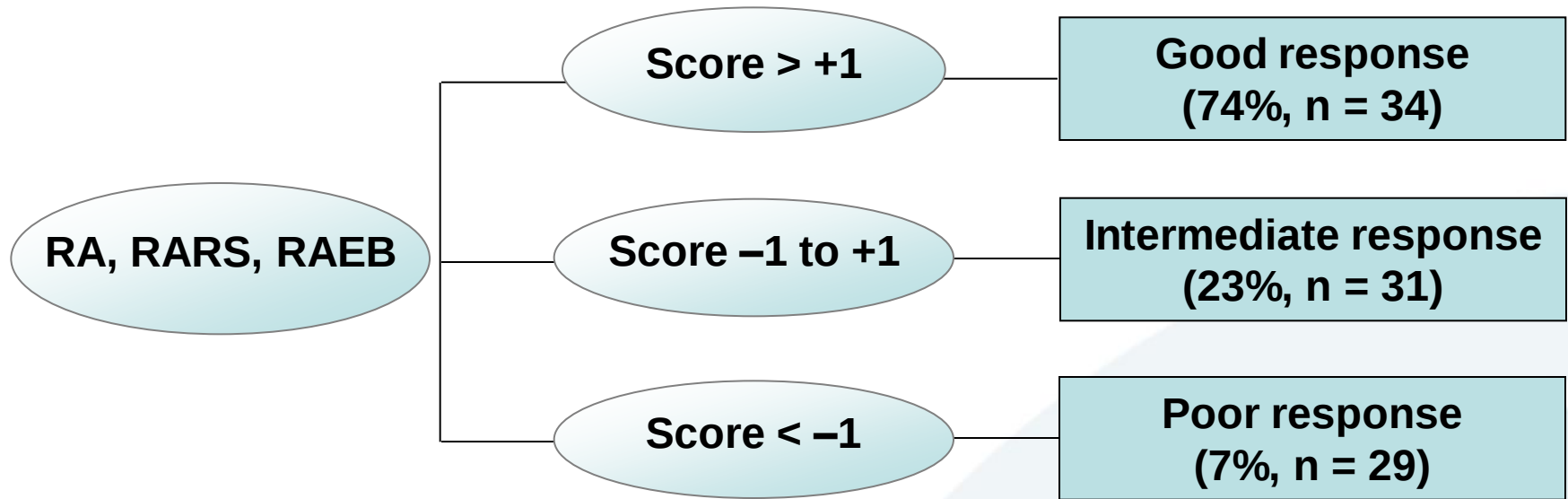
24 vs 14 months, $p=0.0004$

Le traitement par EPO est associé à une survie prolongée



P= 0.0001, comparaison série GFM –database IMRAW
(Park et al. Blood 2007)

Erythropoietin dans les SMD: sélection des patient



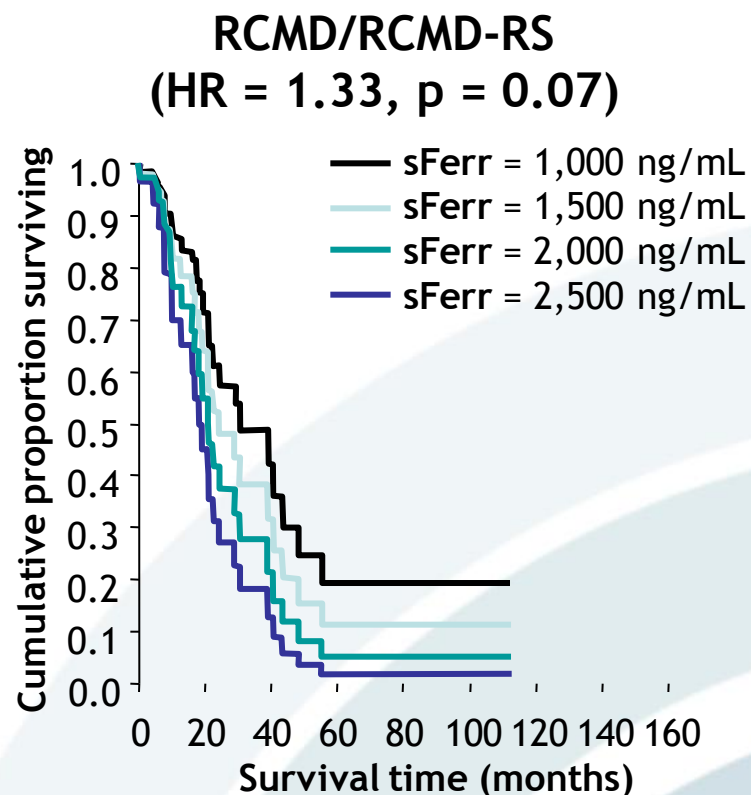
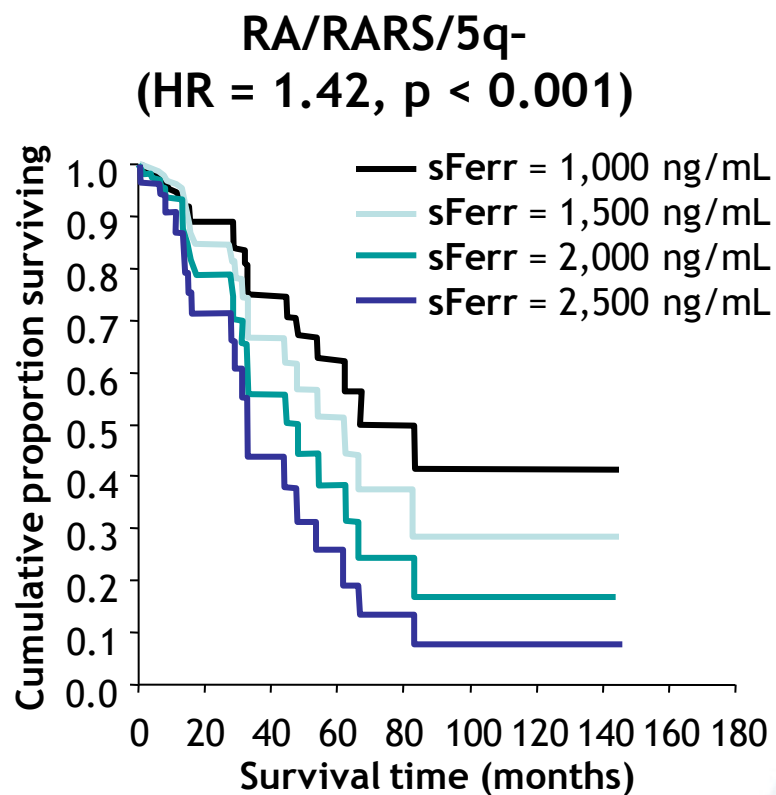
Treatment response criteria

CR	Stable Hb > 11.5 g/dl
PR	Increase in Hb with > 1.5 g/dl or total stop in RBC transfusion

Treatment response score

s-epo	< 100	+2
U/L	100–500	+1
	> 500	-3
Transfusion	< 2 units/month	+2
U RBC/m	≥ 2 units/month	-2

Impact de la surcharge en fer sur la survie



Impact de la surcharge en fer sur la survie des SMD de faible risque
Malcovati et al Hematologica 2006;91:1588-90

Traiter la surcharge en fer

Recommandations (GFM)

Taux de ferritine > 1000 µg/l ou présence de signes organiques de surcharge

Programme transfusionnel de 2 CGR/mois $\geq$ 1 an

Absence de réponse aux facteurs de croissance ou autre thérapeutique anti-anémique

Patients candidats à une allogreffe présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle

Espérance de vie estimée $\geq$ 1 an

Traitement chelateur

Déféroxamine (Desféral®): 40-50 mg/kg/j iv ou sc.

Déférasirox (Exjade®): 10-30 mg/kg/j po.

Résultats Patients: étude GFM

Etude de la chélation ferrique

76 patients sous chélation (CT)

65 avant Mai 2005

11 depuis Mai 2005

Intervalle médian diagnostic /chélation: 30 mois (0-192)

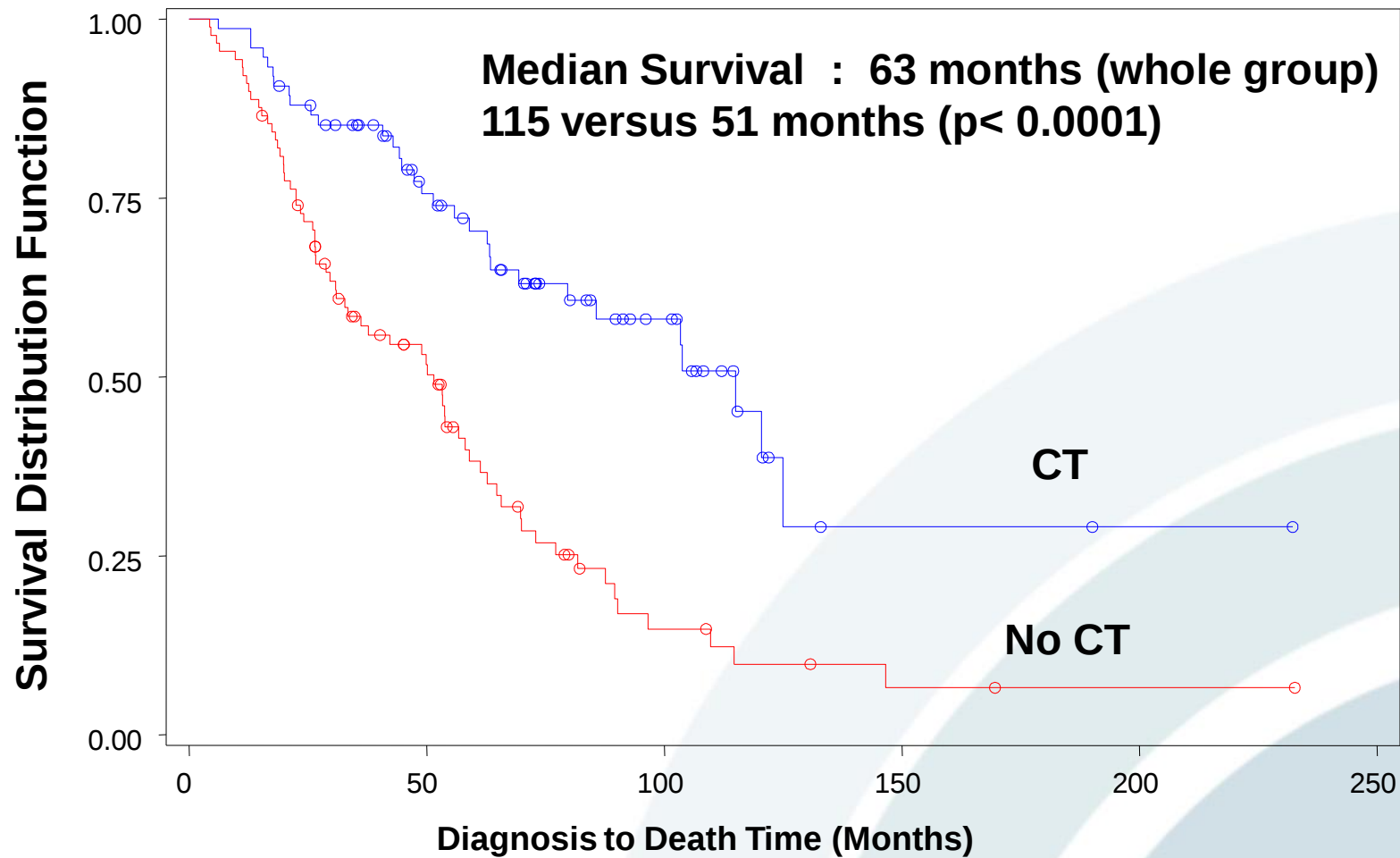
Durée médiane de chélation : 35 mois (6-138+)

Ferritine

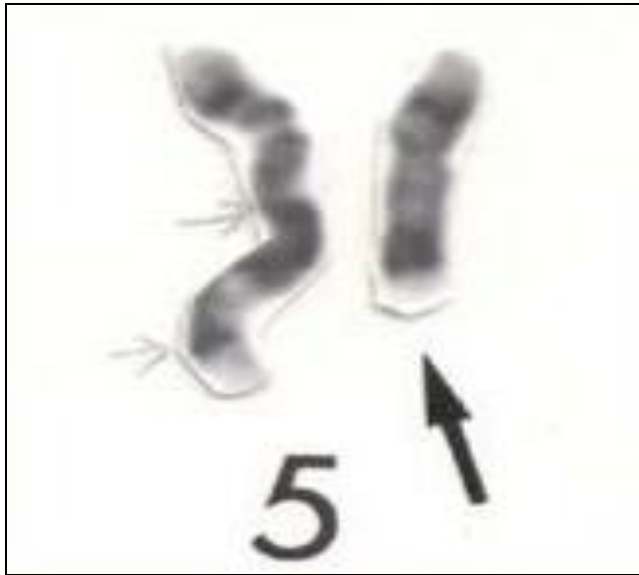
Au diagnostic Mediane : 569ng/ml (9-2500)

Au début de la chélation Mediane : 1436ng/ml (436-6572)

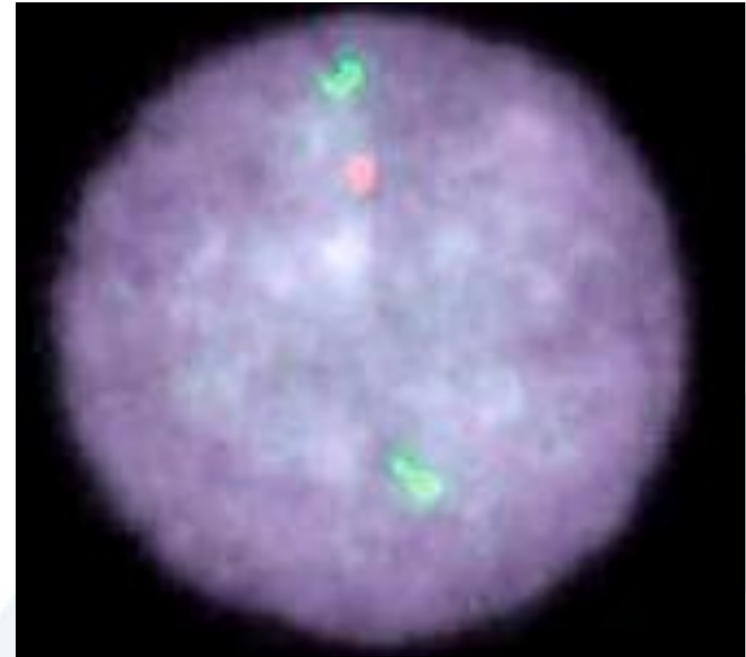
At the last evaluation Mediane: 1498ng/ml (range 272-7502)



délétion 5q

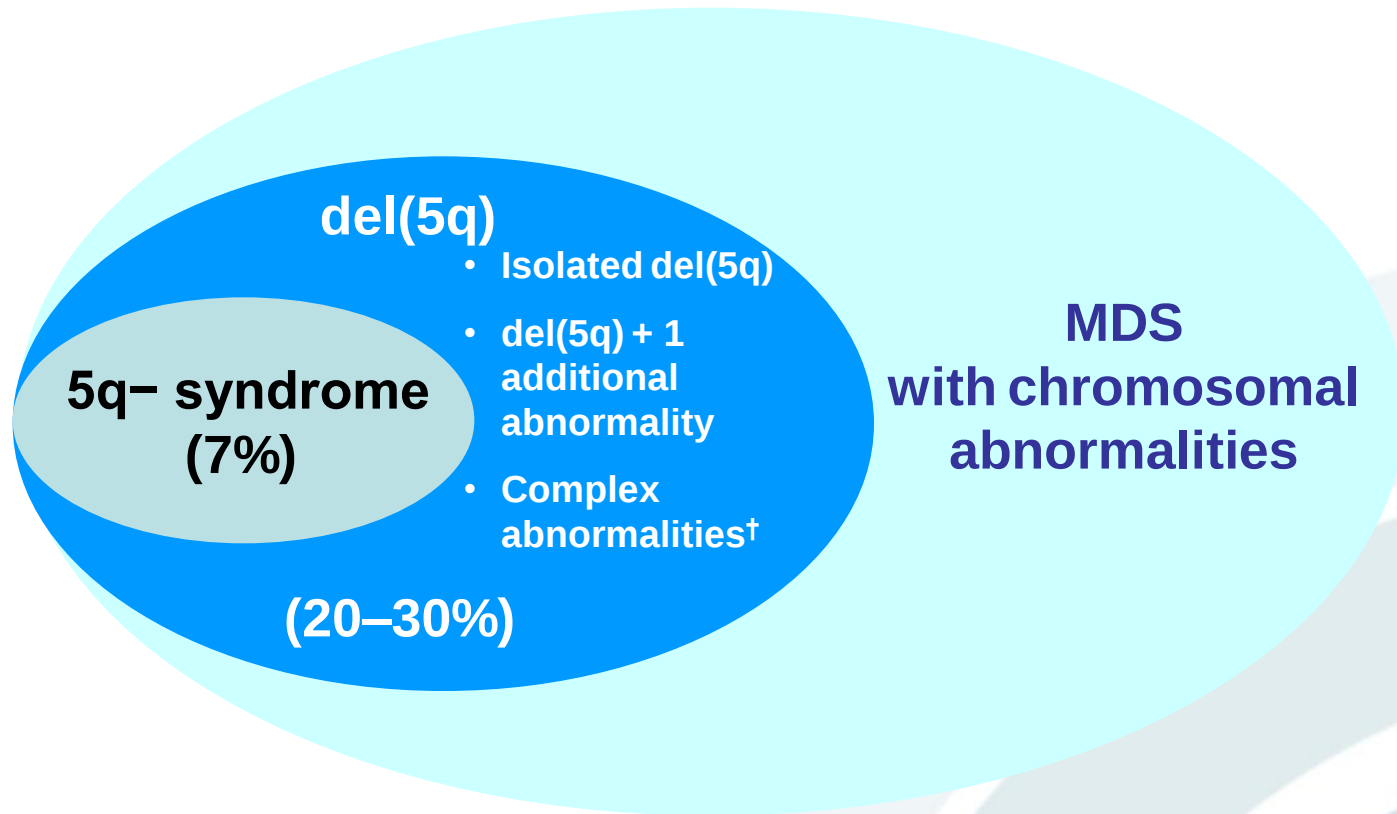


del(5)(q31q33)



**FISH with probe for 5p
(green) and probe for 5q (red)**

La délétion 5q est l'anomalie la plus fréquente dans les SMD



*Based on a study of 2,124 MDS patients, of whom 1,080 had cytogenetic abnormalities; includes del(5q) $\pm$ additional abnormalities. [†]del(5q) with ≥ 2 additional abnormalities.

le syndrome 5q- : a subset of del(5q) MDS

Prédominance Féminine (sex ratio 7:3)

Age Median au diagnostic 68 ans

Caractéristiques cliniques

- Anémie macrocytaire

- megakaryocytes atypiques (mononuclear, spheronuclear)

- Plaquettes normales à élevées

- Anémie réfractaire, transfusodépendance fréquente

Evolution lente et pronostic favorable

- transformation en LAM dans 10–15% des patients

- Survie médiane > 5 ans

Lenalidomide (RevLimid®)

4-amino-glutarimide analogue du thalidomide, classe des immunomodulateurs (IMiDs®).

Activités biologiques:

- Inhibition VEGF

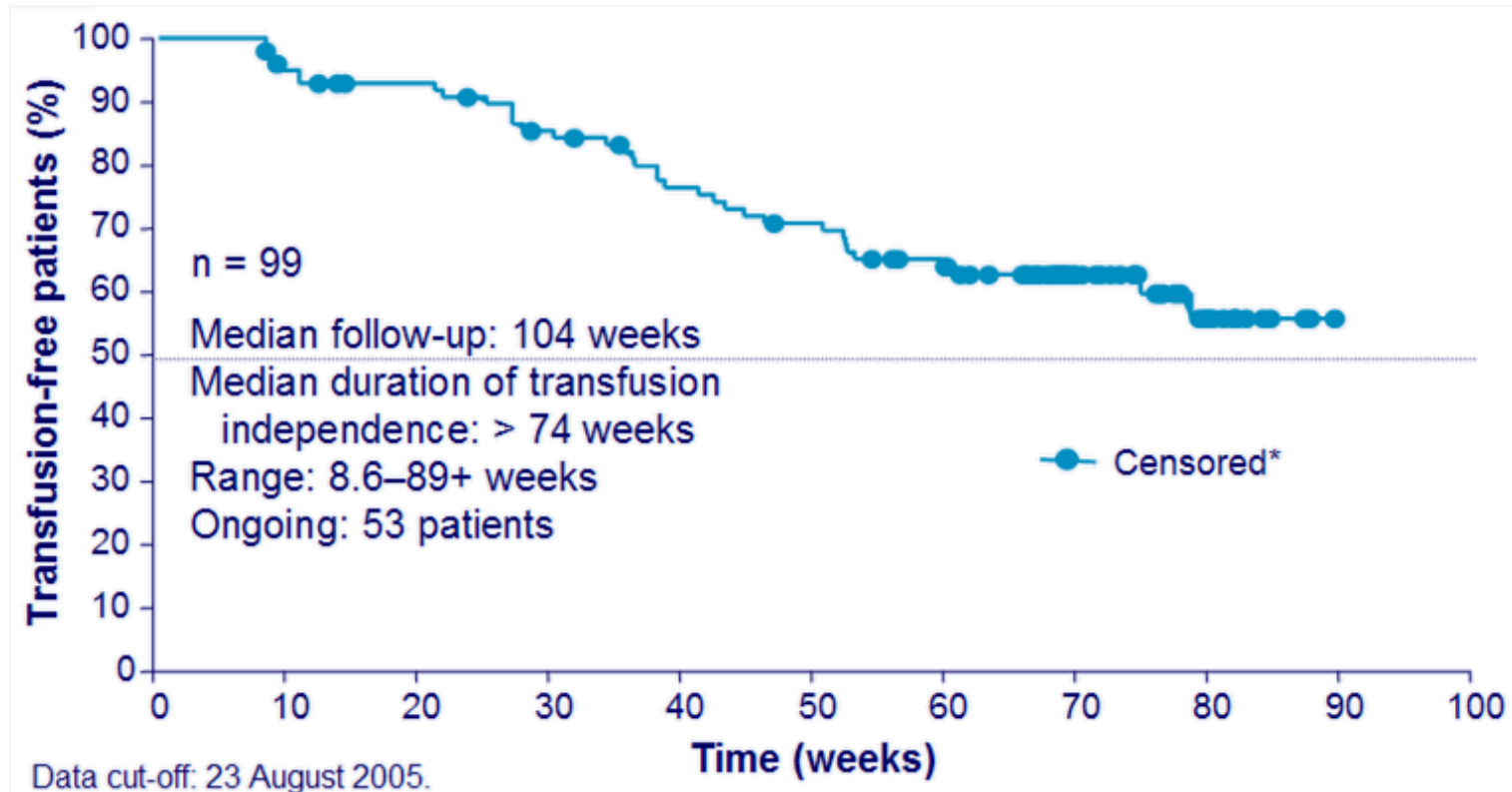
- inhibition $TNF\alpha$

- Immunomodulation (réponse T et NK, production $IFN\gamma$ et IL-2)

Rationnel: résultats du Thalidomide (Raza, Blood 2000, Bouscary, ASH 2004)

Voie orale: 10-25 mg/j tous les jours ou 21j / 28

Lenalidomide dans le traitement des SMD avec del5q: durée de réponse (Etude MDS-003)



*Patients who remained transfusion independent at time of data cut-off or at time of study discontinuation.

Lenalidomide: études de phase II

	Bas risque del5q	Bas risque autres caryo
Nb patients	148	215
Taux de réponse	68%	21%

Corrélation entre toxicité hématologique et cytopénies

Réponses cytogénétiques chez 50% des patients

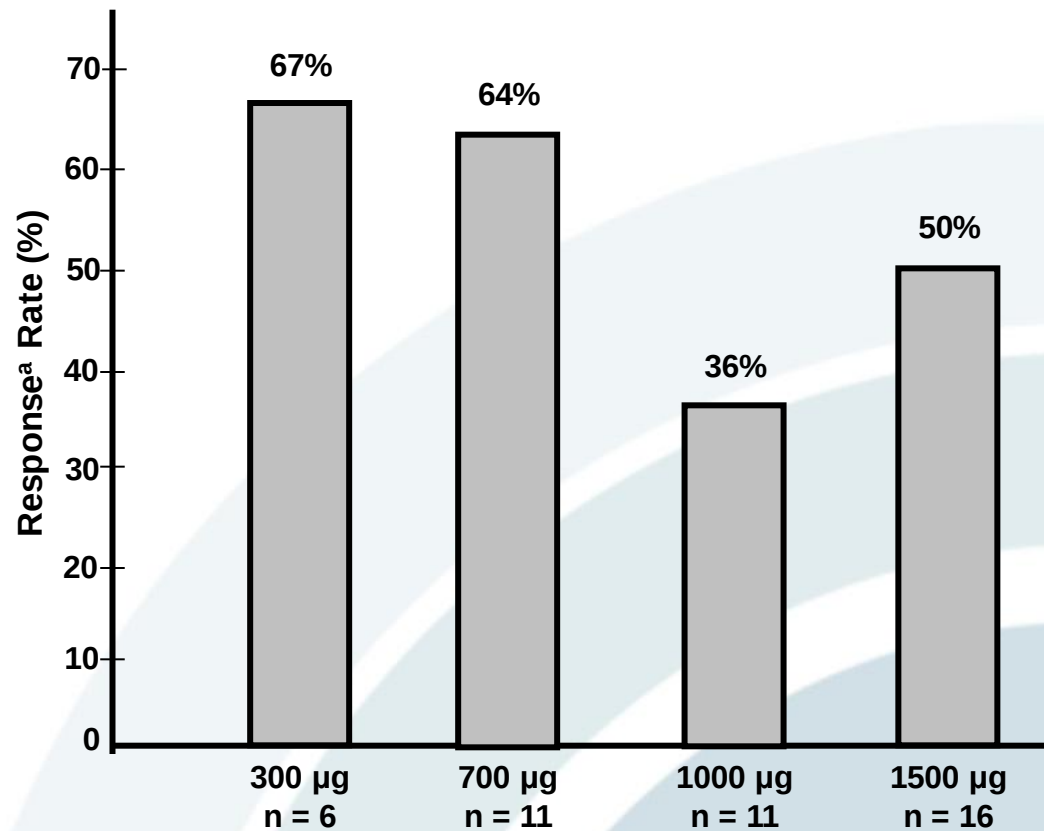
Corrélation entre réponse cytogénétique et survie

Prise en charge de la thrombopénie: Agents stimulants la thrombopoïèse

Deux médicaments développés au départ dans le PTI

Romiplostim (AMG 531)**
(Eltrombopak)

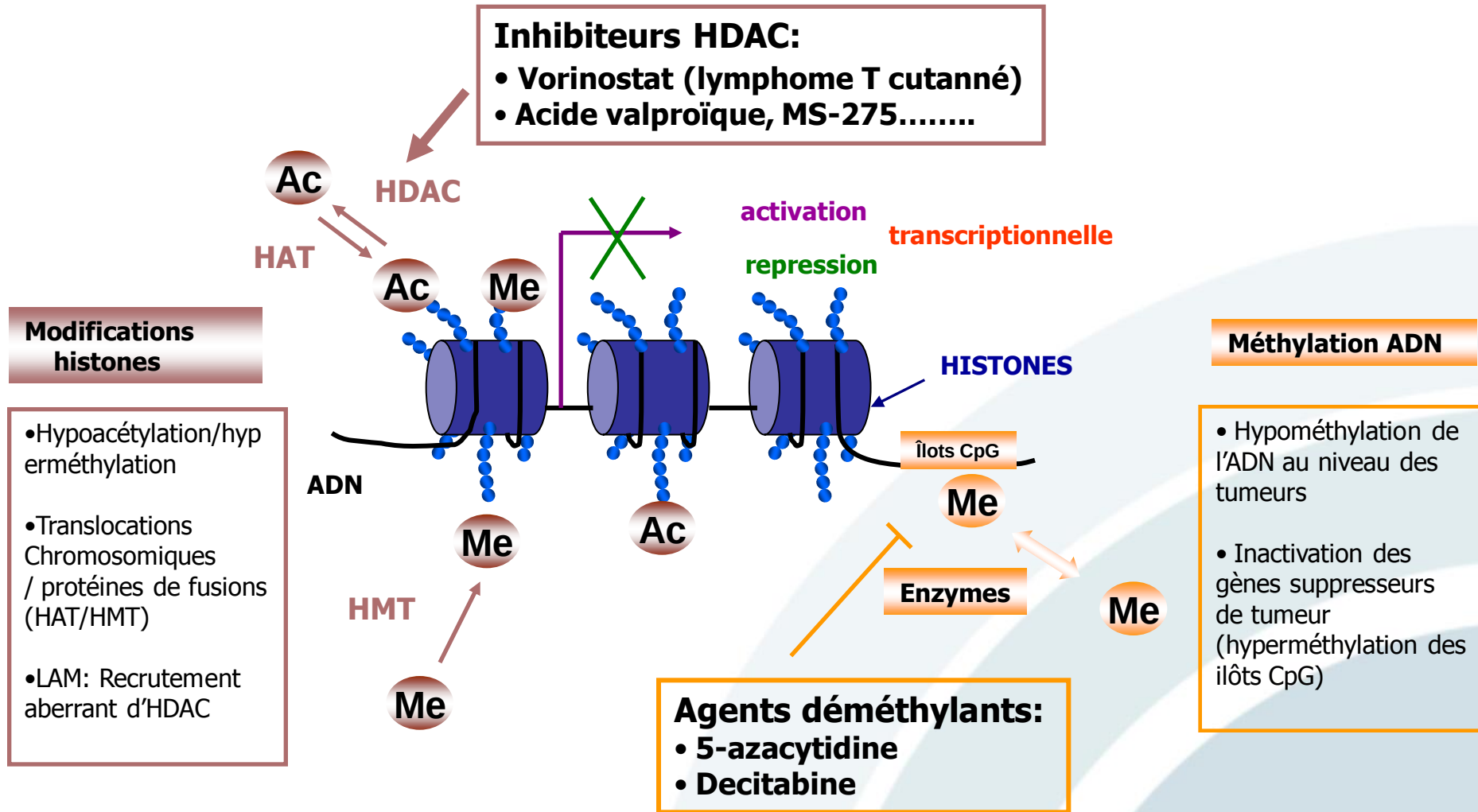
Dans les SMD de bas risque
50% de réponse



SMD de haut risque

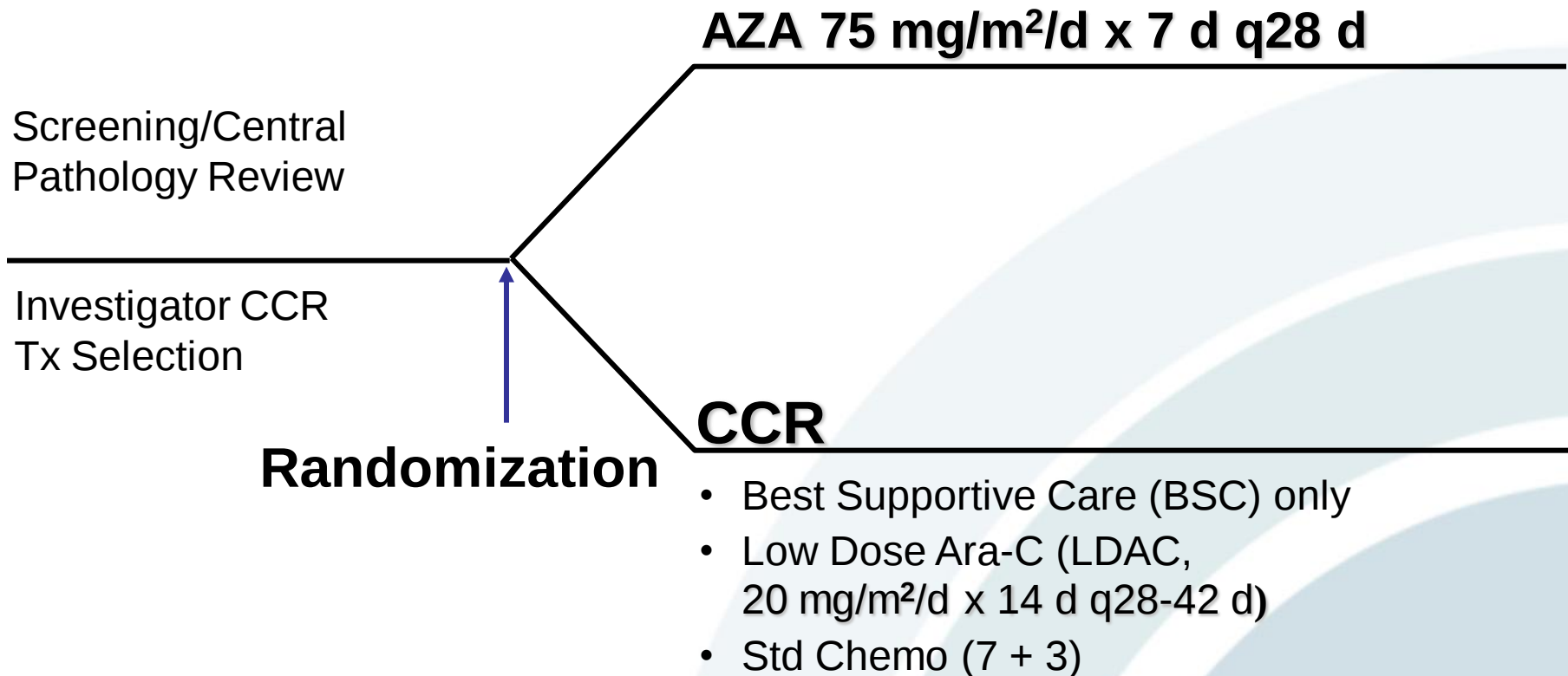


Anomalies épigénétiques comme cibles thérapeutiques



Azacitidine Survival Study

(Fenaux et al. Lancet Oncol 2009)

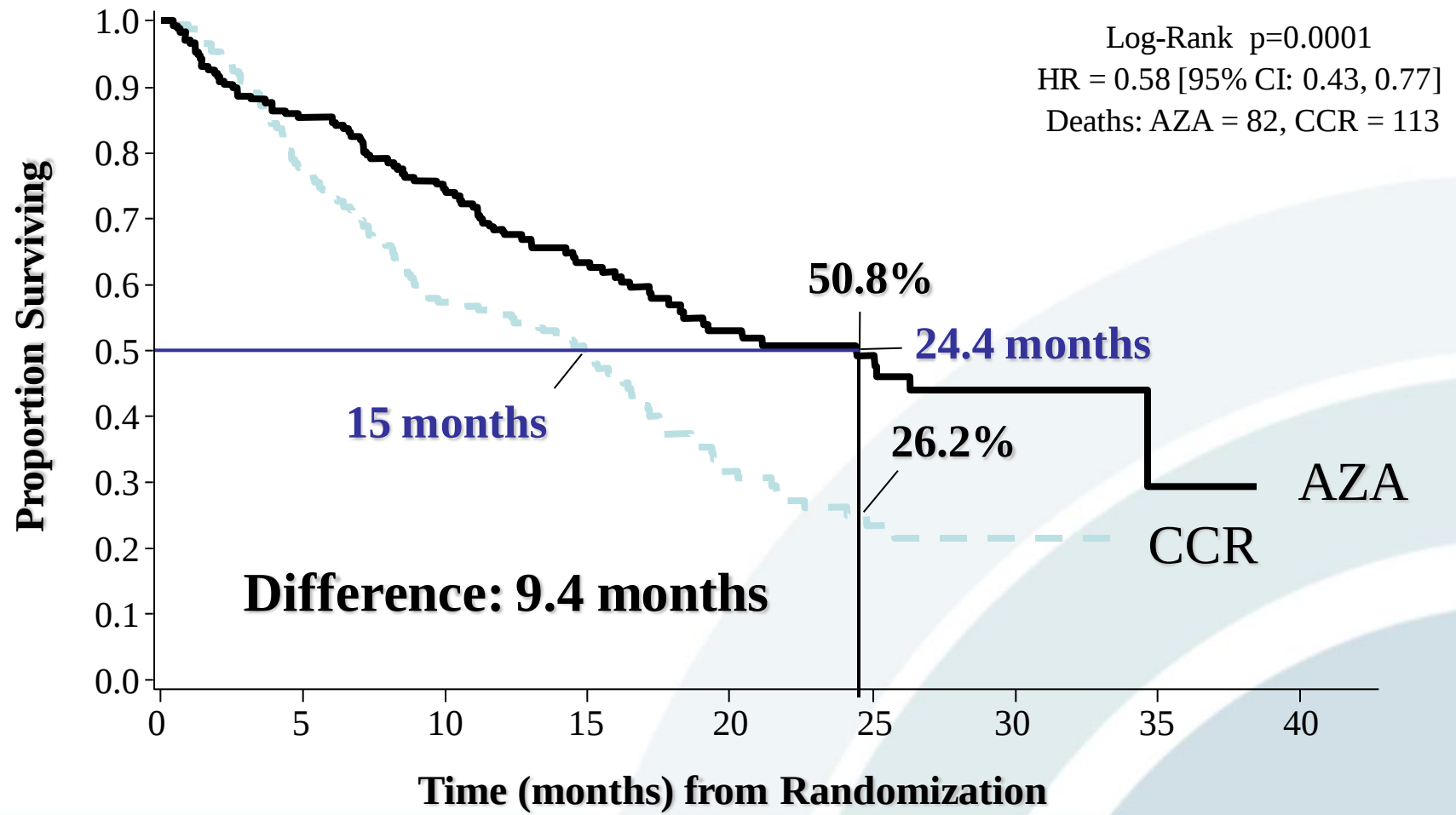


Etude AZA 001: une évaluation prospective récente des options conventionnelles

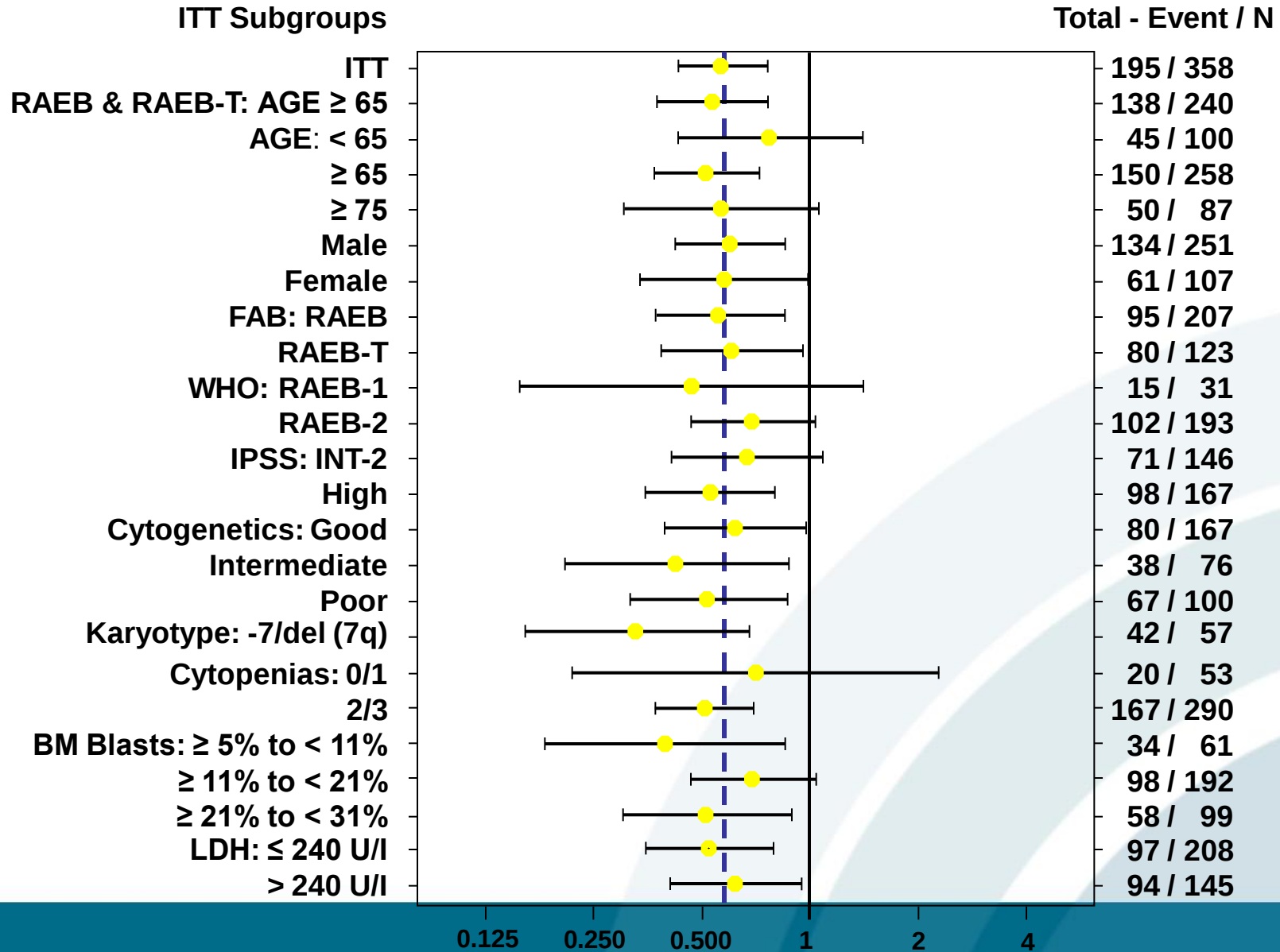
Parameter	Conventional Care Regimens (CCR)					P-Value
	%					
	AZA N=179 %	BSC Only N=105	LDAC N=49	Std Chemo N=25	CCR Total N=179	
IWG Hem. Resp.						
Overall (CR+PR)	28.5	4.8	12.2	40.0	11.7	0.0001
Complete Rem. (CR)	16.8	1.0	8.2	36.0	7.8	0.0150
Partial Rem (PR)	11.7	3.8	4.1	4.0	3.9	0.0094
Stable Disease (SD)	41.9	39.0	36.7	24.0	36.3	0.3297

Agents déméthylants:

Azacitidine prolonge la survie des SMD de haut risque



Analyse de sous groupes



Favors Azacitidine

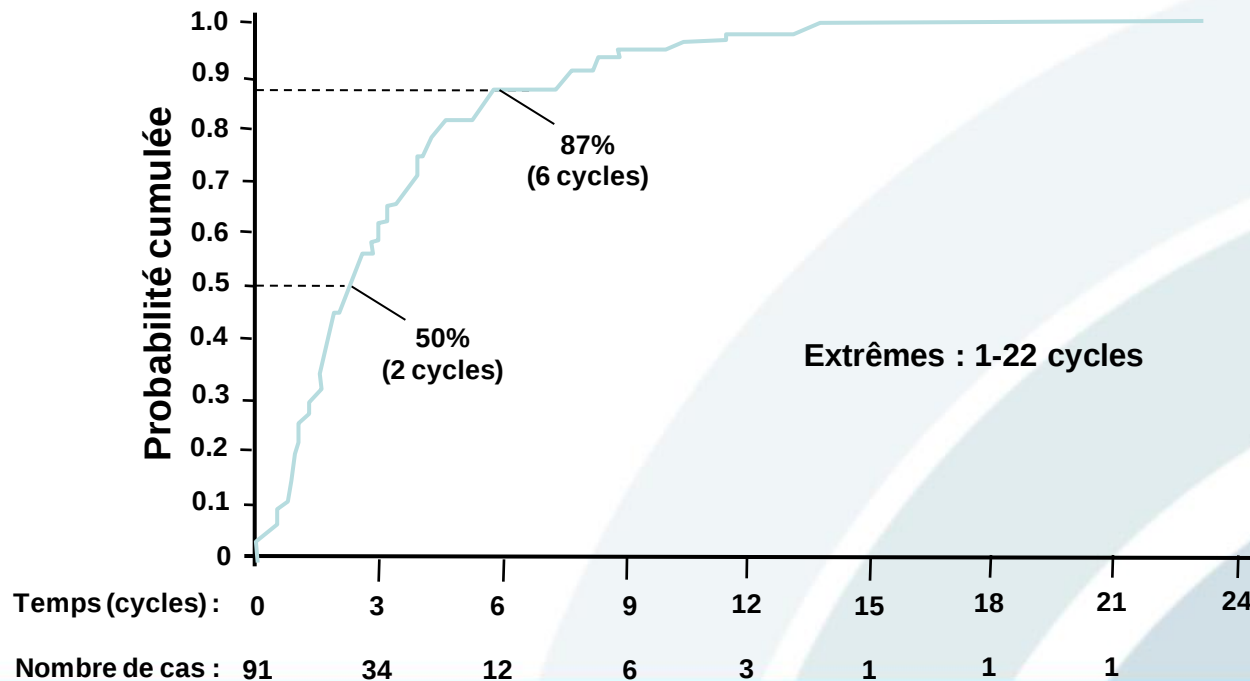
Favors CCR Institut Paoli-Calmettes

Importance de la durée de traitement par déméthylant

Etude AZA 001: taux de réponse de 51% (IWG 2000)

Le nombre médian de cycles reçus varie entre 11,5 et 16,5

Le délai médian pour passer d'une RP/HI à une RC est de 3,2 mois



Le dilemme de l'allogreffe dans les SMD

Le risque de rechute augmente avec le taux de blastes pré-greffe:

- >10% (classical allo)

- > 5% (NMA allo)

Chimio intensive pré-greffe?

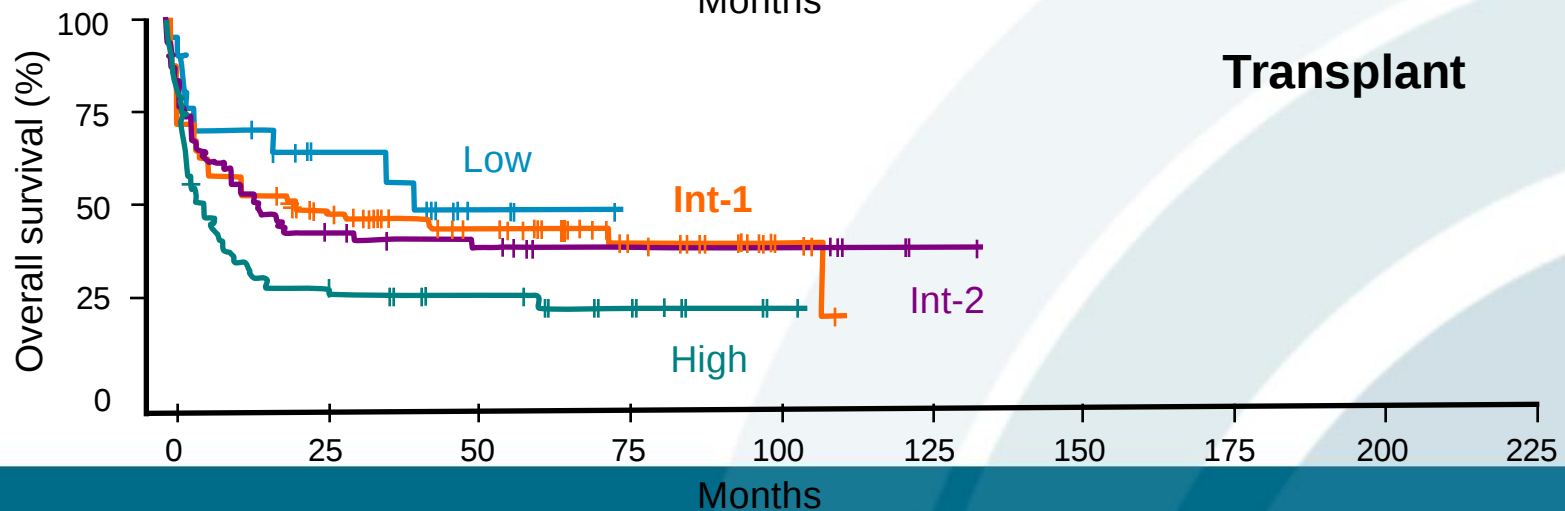
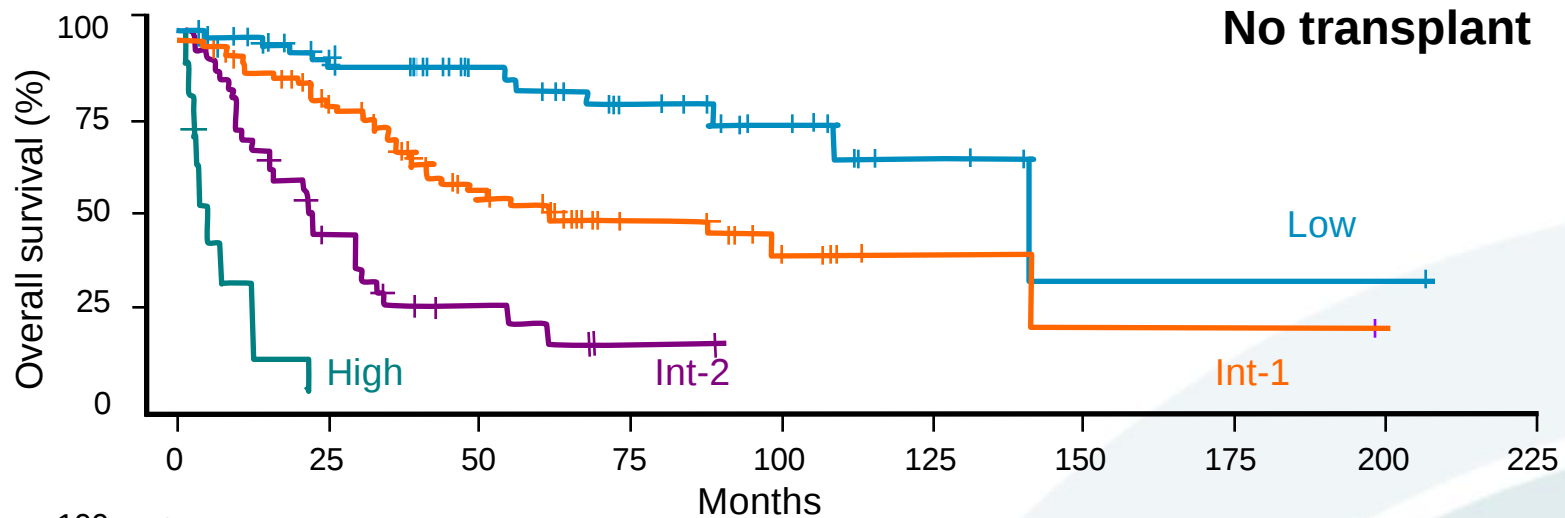
- mortalité/morbidité

- taux de réponses faibles (caryo anormaux)

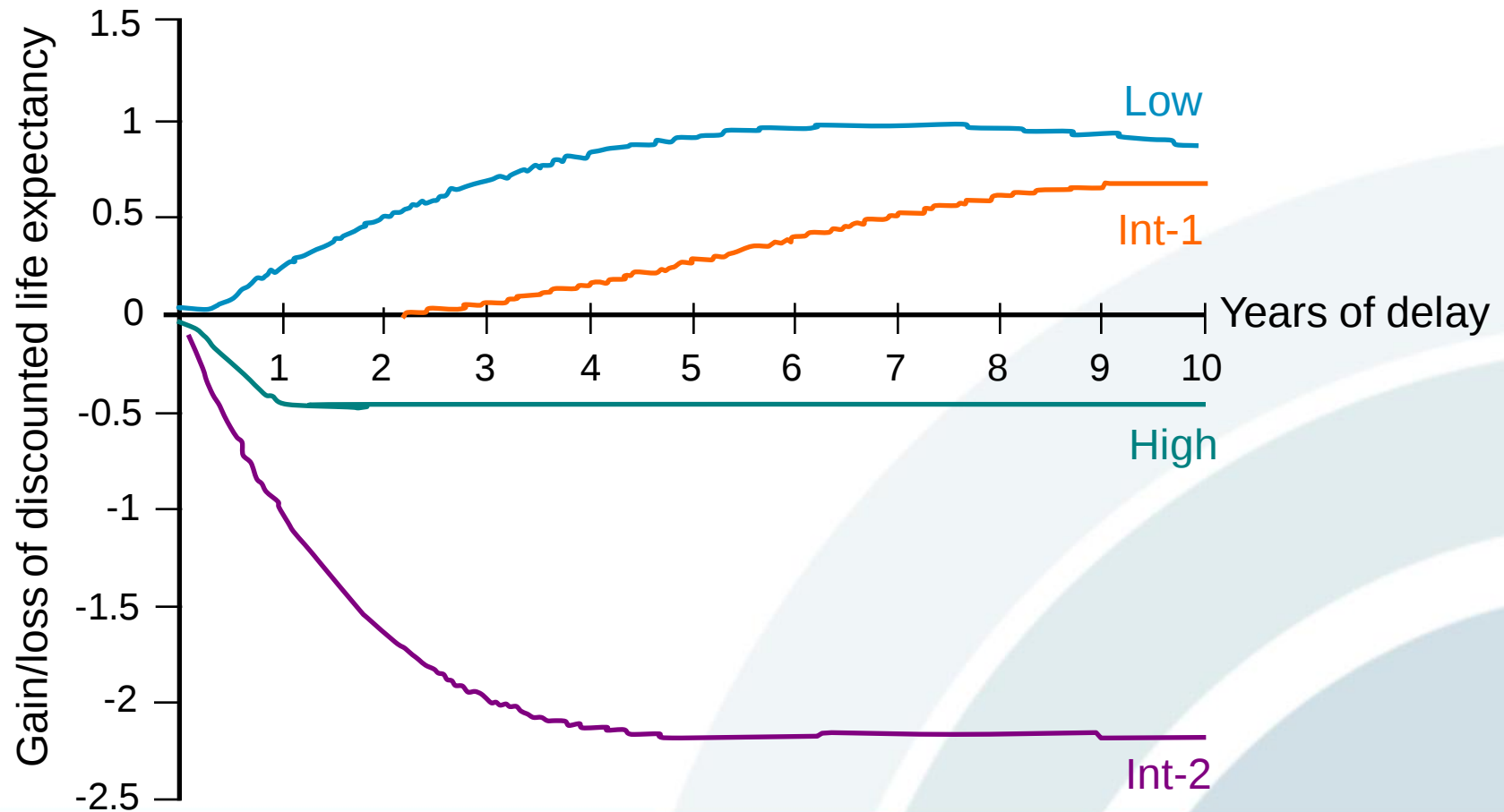
Déméthylants pré-greffe?

Déméthylants post-greffe?

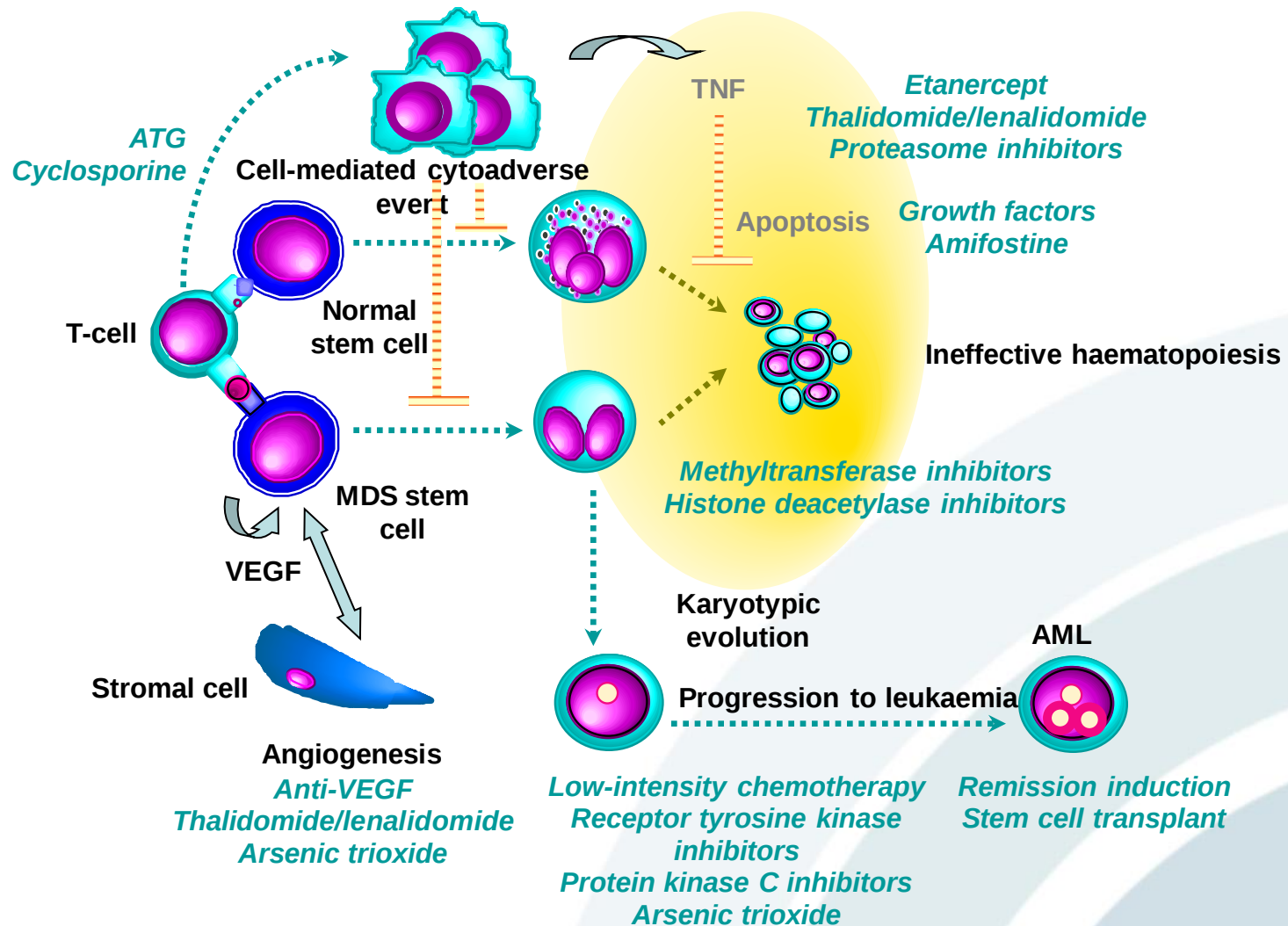
Survie en fonction de l'IPSS et de la réalisation d'une greffe



Quand réaliser une greffe de moelle?



Innovation thérapeutique dans les SMD



Agent	Mechanism	Phase
Anti-thymocyte globulin	Immune suppression	III
Arsenic trioxide	Diverse actions, clonal suppression	II
Azacitidine	DNA methyltransferase inhibitor	III
Bevacizumab	Anti-VEGF, angiogenesis inhibitor	I
BMS-214662	Farnesyl-transferase inhibitor	I
Clofarabine	Nucleoside analog	II
Decitabine	DNA methyltransferase inhibitor	III
Etanercept	Blocks TNF- α	II
Infliximab	Blocks TNF- α	II
Ionafarnib (SCH66336)	FTIs, clonal suppression	I
Lenalidomide	Immune modulation, anti-angiogenesis	III
MK0752	Notch signalling pathway inhibitor	I
Vorinostat	Histone deacetylase inhibitor	I
SCIO-469	p38 MAPK inhibitor	I
Sodium phenylbutyrate	Histone deacetylase inhibitor	II
Thalidomide	Immune modulation, anti-angiogenesis	III
Tipifarnib (R115777)	FTIs, clonal suppression	II
TLK199	Glutathione analogue	II
Vatalanib (PTK787)	Angiogenesis inhibitor	II
Valproic acid	Histone deacetylase inhibitor	II

Conclusion

Importance de la biologie (cytogénétique)

Faible risque

Prise en compte de l'**impact de l'anémie** sur la survie
traitement par EPO

optimisation de la prise en charge transfusionnelle / chélation du fer

Nouveaux agents:

lénalidomide

AMG531

Haut risque:

les agents **déméthylants** doivent être considérés en première ligne
discuter la **greffe** pour les patients de moins de 65 ans +++

Groupe Francophone des Myélodysplasies



**Groupe
Français des
Myelodysplasies**

Essais cliniques dans les SMD (35 centres en France et en Belgique + (recentment) Switzerland, Tunisia, Romania)

Website: www.gfmgroup.org

Registre Français des SMD

Collaborations:

- Connaitre et Combattre les Myélodysplasies
- the International MDS Foundation
- the European Leukemia Net

Greffe avec conditionnement non myéloablatif (*Valcarcel et al JCO 2009*)

Série prospective AML/MDS allo géno-id (Flu-Bu)

34 High-risk MDS (allo frontline si <10% blastes, induction si >10%)

1-year TRM= 27%

4-year relapse= 25%

OS influencée par

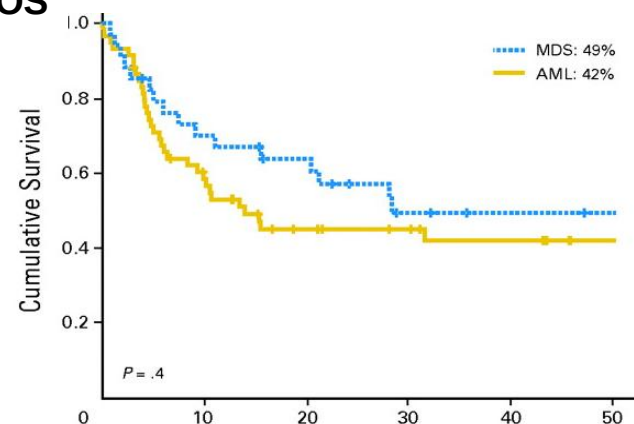
cGVHD

Statut

% blastes

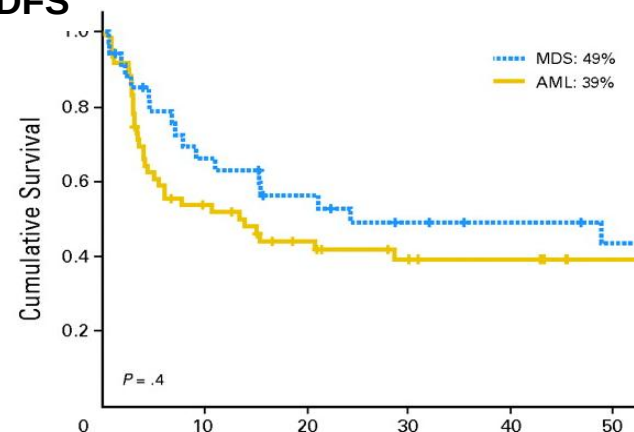
caryotype

OS



No. of patients		Time (months)					
		0	10	20	30	40	50
Global	93	55	39	29	24	18	
AML	59	32	20	17	14	9	
MDS	34	23	19	12	10	9	

DFS



No. of patients		Time (months)					
		0	10	20	30	40	50
Global	93	50	36	26	23	16	
AML	59	29	20	14	13	8	
MDS	34	21	16	12	10	8	

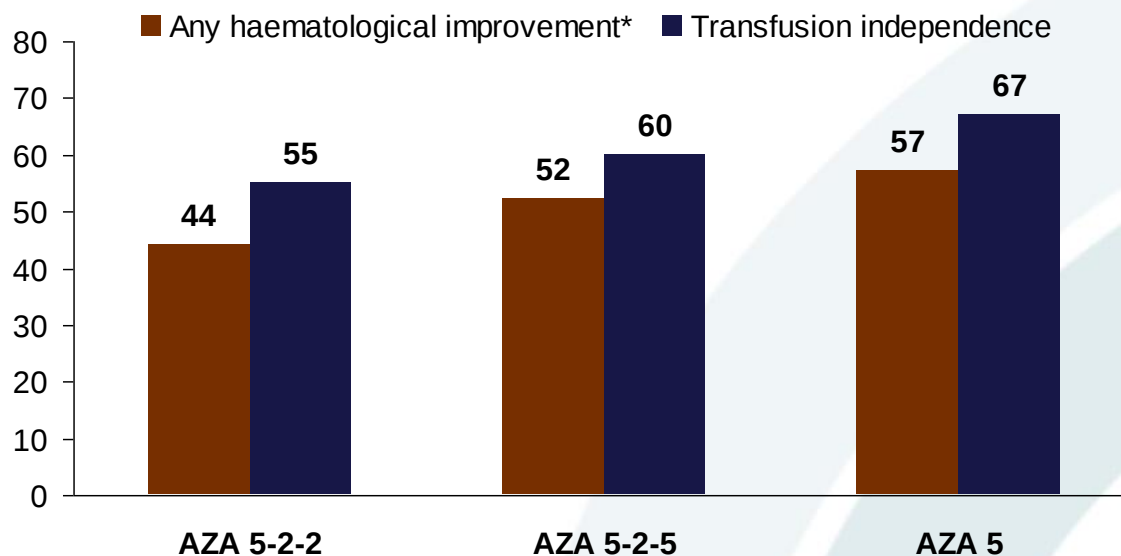
Azacytidine dans les MDS de faible risque: étude Lyons

151 patients

Principalement des AR or ARS (57%) et AREB (30%), randomisés entre 3 schémas d'administration d'AZA

139 patients évaluable (critères IWG)

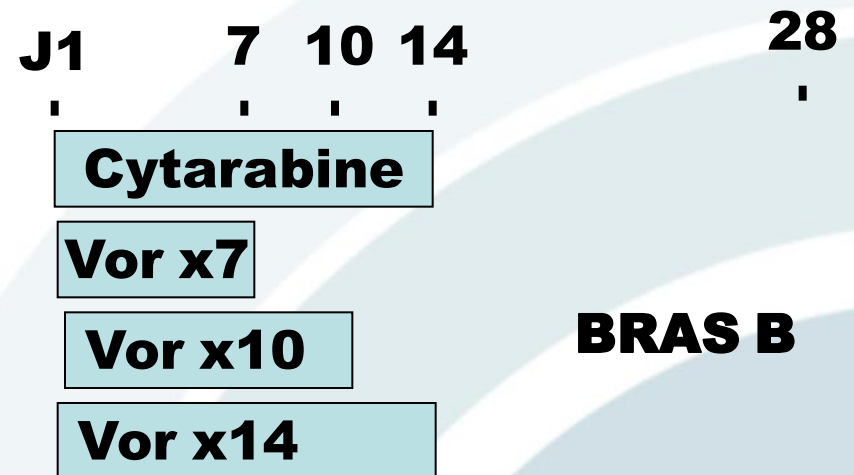
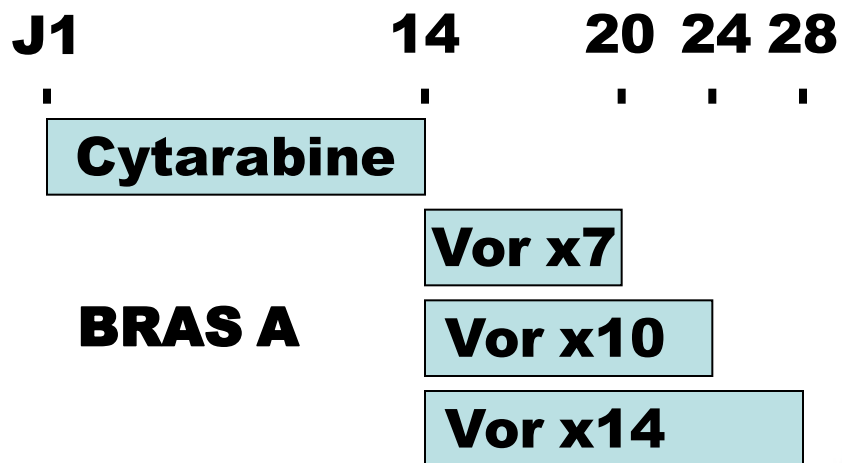
71 (51%) amélioration hématologique (HI)



Essai GFM VOR 2007 (T. Prebet, N. Vey)

Cycle de 28J associant:

- Aracytine sc faible dose 14j (10mg/m² cycle1, 20mg/m² cycle 2+)
- Vorinostat 200mgx2 /j par palier de durée croissante (7/10/14j)



Lenalidodmide dans les SMD de haut risque avec del5q : Etude de phase II du GFM

- 43 patients évaluables
- Réponse
 - 7 RC
 - 2 mCR
 - 3 HI-E

Taux de réponse global : 28%
- 12 pts ont obtenu une indépendance transfusionnelle
- Réponse Cytogenetique : 9 patients (5 completes, 4 partielles)
- Facteurs prédictifs de réponse:
 - del 5q isolée
 - blastes < 20%
 - PLQ > 100

Association Lenalidomide-azacitidine

- Phase I avec 18 patients (AREB 1, AREB 2, LMMC)
- Schéma de l'étude : 3+3 avec escalade de dose
- Dose retenue : Azacitidine 75mg/m²/j 5 jours sous-cutanée + Lénalidomide 10 mg/j 21 jours per os, J1=28

Caractéristiques	Médiane (range)
Âge	68 ans (52-78)
Délai Dc-traitement	5 semaines (2-106)
IPSS (nbre) : Int-1	3
Int-2	9
High	6
Réponse: RC	7 (39%)
mRC	2 (11%)
RP	1 RP (6%)
HI	3HI (17%)