

ALLOGREFFE DANS LES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES

Cours DES hématologie
20/10/2011

Etat des lieux: limite des études actuelles

- Indications: pas de résultats d'étude prospective randomisant l'allogreffe versus autres ttt
- Intérêt d'un traitement pré-greffe (chimiothérapie ou agents déméthylant) : pas d'étude prospective randomisée
- Complexité d'interprétation des études:
 - Classification diagnostique/pronostique:
 - FAB/WHO
 - IPSS
 - Evolution de la prise en charge
 - Soins de support dans la greffe de CSH
 - Traitements alternatifs

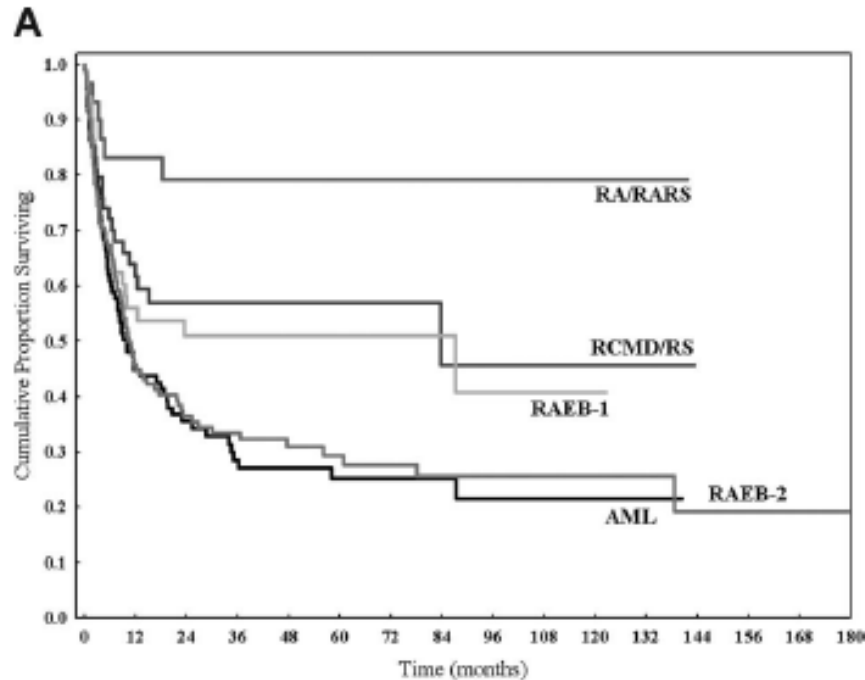
Questions :

- Qui greffer ?
 - Quelle maladie
 - Quels patients
- Quand greffer : intérêt d'un traitement pré-greffe ?
- Comment greffer ?
 - CDT
 - Source et donneur de CSH

Impact du score pronostic sur le devenir post-greffe:

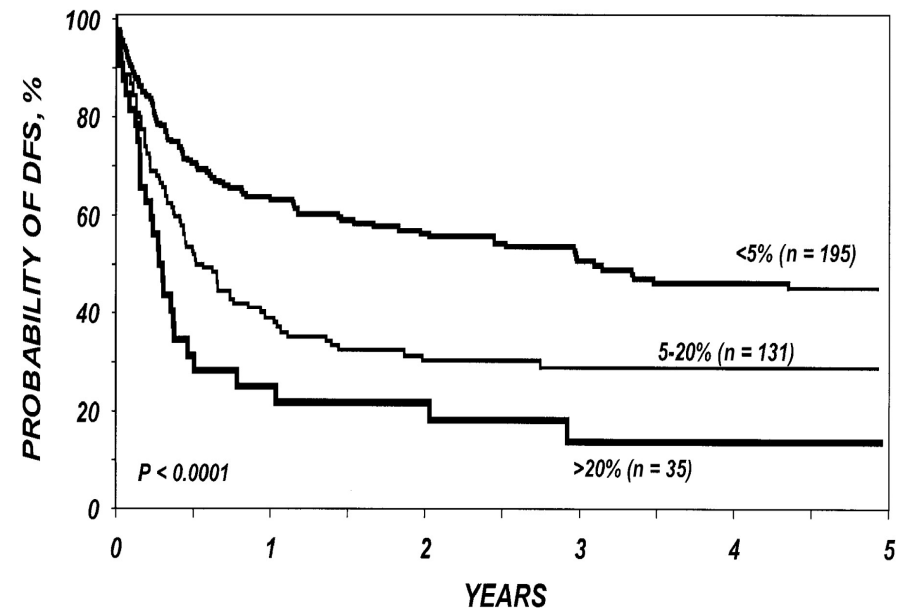
Le stade de la maladie reste le critère pronostic le plus important

Classification WHO



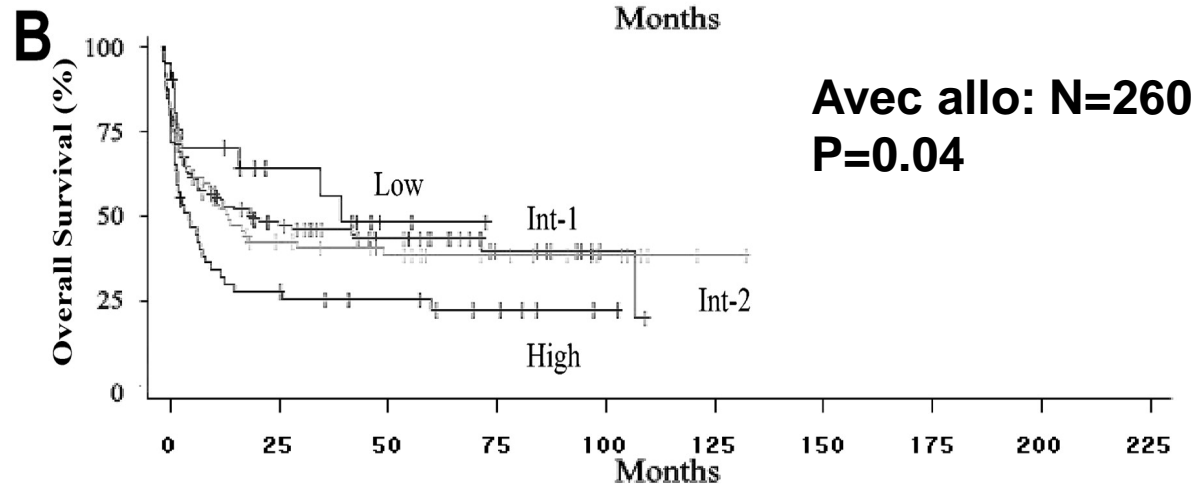
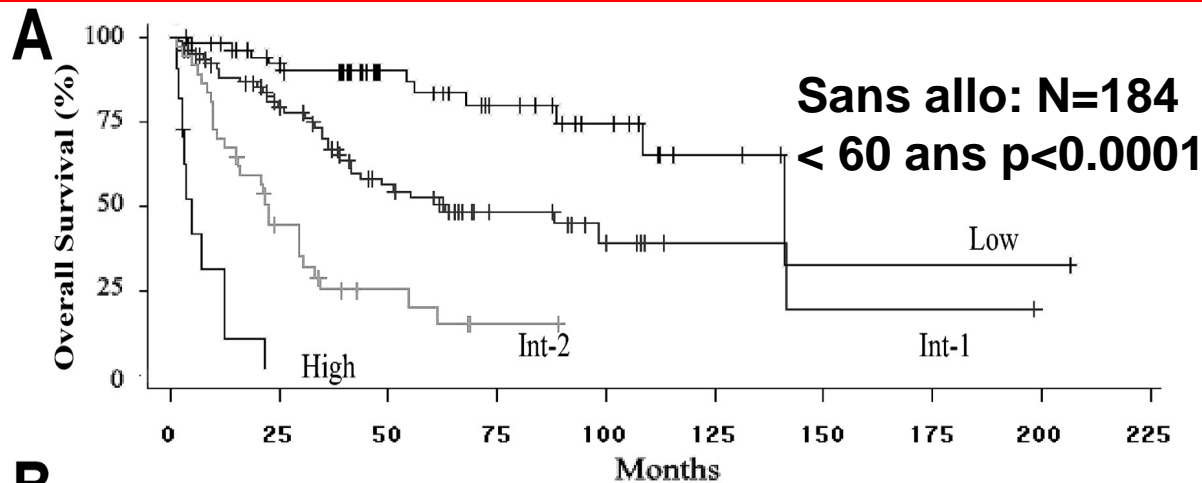
Alessandrino Blood 2008

En fonction du % de blastes



Sierra, Blood 2002

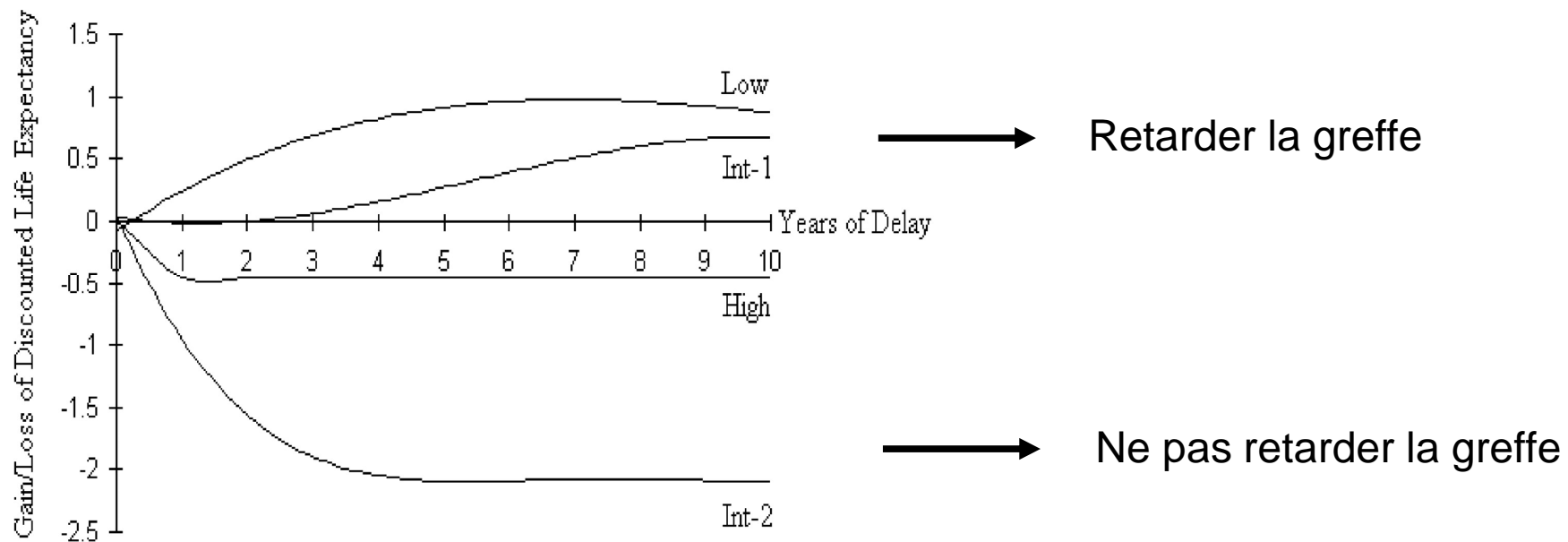
Impact du score pronostic sur le devenir post-greffe: IPSS



Comparaison d'une cohorte de patients transplantés et d'une cohorte de patients non transplantés

Impact du score pronostic sur le devenir post-greffe: IPSS

Evolution de l'espérance de vie en fonction du moment où est réalisée la greffe



Cutler, Blood 2004

**Comparison of allogeneic stem cell transplantation and best
supportive care in elderly patients with advanced MDS:
Optimal comparison strategies using non-randomized data**

Ronald Brand¹ · Hein Putter¹, Anja van Biezen¹, Dietger Niederwieser², Rodrigo Martino³,
Ghulam Mufti⁴, Francesco Onida⁵, Argiris Symeonidis⁶, Christoph Schmid⁷, Laurent Garderet⁸,
Marie Robin⁹, Michael van Gelder¹⁰, Jürgen Finke¹¹, Martin Bornhäuser¹² Guido Kobbe¹³,
Ulrich Germing¹³, Theo de Witte¹⁴, Nicolaus Kröger¹⁵

- Comparaison cohorte non greffée N= 137 / greffée N= 246
- Pts > 55ans
- AREB + AREBt
- Pas d'avantage de l'allogreffe

Evaluation de la prise en charge des SMD haut risque chez les patients < 70 ans

Proposition d'étude prospective et multicentrique

Marie Robin

- **Objectif Principal :**
Comparer la survie globale des patients avec donneur vs patients sans donneur (en intention de traitement)
- **Critères d'inclusion**
 - Patient âgé de 18 à 70 ans
 - Présentant un SMD avec
 - $\geq 5\%$ de blastes médullaires et score IPSS Int-2 ou Elevé ou Int-1 avec cytopénie(s) réfractaire(s)
 - Absence de comorbidité contre-indiquant une allogreffe
- **Critères d'inclusion**
Etat actuel des inclusions: environ 100 (2/3 donneurs)

HCT versus CT elderly AML



A Randomized Phase III study comparing conventional chemotherapy to low dose total body irradiation-based conditioning and HCST from related and unrelated donors as consolidation therapy for older patients with AML in CR1

Inclusion criteria:

- Age ≥ 60 and ≤ 75 years
- Primary and secondary AML as defined by WHO or Refractory anemia with excess of blasts (RAEB)
- First complete remission following one or two cycles of induction chemotherapy
- Karnofsky score ≥ 70

Quelles maladies ne pas greffer ?

- Classification cytologique
 - AR, ARS
- Anomalie cytogénétique
 - Syndrome 5q-
- Score pronostique international
 - Bas grade + Int-1

Questions :

- Qui greffer ?
 - Quelle maladie
 - Quels patients
- Quand greffer : intérêt d'un traitement pré-greffe ?
- Comment greffer ?
 - CDT
 - Source de CSH
 - Donneur

Quels patients: impact de l'âge

Survie

Table 2. Multivariate Analysis for Outcomes			
Variable	Hazard Ratio	95% CI	Overall P*
Overall survival			
Recipient age, years			.42
50-60	Referent		
> 60	1.07	0.90 to 1.27	
Conditioning			.51
Myeloablative	Referent		
RIC	0.95	0.80 to 1.11	
Disease stage at transplantation			< .01
Early	Referent		
Advanced	1.55	1.32 to 1.83	
Donor			0.12
HLA-matched sibling	Referent		
HLA-matched unrelated	1.25	1.02 to 1.47	.05
HLA-mismatched unrelated	1.22	0.90 to 1.65	.19
Cytogenetics			< .01
Standard/favorable risk	Referent		
Poor risk	1.73	1.27 to 2.36	

Mortalité liée à la greffe

Table 2. Multivariate Analysis for Outcomes			
Variable	Hazard Ratio	95% CI	Overall P*
Nonrelapse mortality			
Age, years			.82
50-60	Referent		
> 60	0.96	0.67 to 1.36	
Conditioning			.03
Myeloablative	Referent		
RIC	0.79	0.65 to 0.97	
Disease stage at transplantation			.01
Early	Referent		
Advanced	1.43	1.13 to 1.79	
Donor			.03
HLA-matched sibling	Referent		
HLA-matched unrelated	1.57	1.10 to 2.24	.01
HLA-mismatched unrelated	1.31	0.91 to 1.87	.14
Cytogenetics			.01
Standard/favorable risk	Referent		
Poor risk	1.18	1.04 to 1.34	

Lim JCO 2010 (N=1333 pts)

Quels patients: Impact des comorbidités:

Factor	NRM		
	HR*	95% CI	P
Conditioning			
Myeloablative	1.0		.12
Nonmyeloablative	0.66	0.4 to 1.1	
HCT-CI			
0	1.0		< .0001
1-2	1.69	1.0 to 2.8	
3+	3.69	2.3 to 5.9	
Risk group			
Low	1.0		.004
Intermediate	1.18	0.7 to 2.1	
High	1.92	1.3 to 2.9	
Disease group			
MDS	1.0		.21
AML	1.48	0.8 to 2.7	
Cytogenetics			
Good/Inter.	1.0		.009
Poor	1.72	1.2 to 2.6	
Unrelated donor			
No	1.0		.005
Yes	1.66	1.2 to 2.4	
Stem-cell source			
PBSC	1.0		.03
BM	1.59	1.1 to 2.4	
Age, years			
< 50	1.0		.001
≥ 50	1.90	1.3 to 2.8	
CMV status			
Negative	1.0		.06
Positive	1.40	1.0 to 2.0	
Prior chemotherapy regimens			
0	1.0		.06
1-2	0.94	0.6 to 1.5	
3+	1.15	0.7 to 1.9	

AML= 391 MDS=186

Sorrer JCO 2007

Questions :

- Qui greffer ?
 - Quelle maladie
 - Quels patients
- Quand greffer : intérêt d'un traitement pré-greffe ?
- Comment greffer ?
 - CDT
 - Source de CSH
 - Donneur

Impact de la chimiothérapie pré-greffe

- Pas d'étude randomisée chimio/ greffe emblée (Stop étude européenne)
- Evaluation prospective de la chimiothérapie pré-greffe dans MDS HR: Incidence de rechute plus faible chez les patients en RC. Intérêt chimio ou sélection maladie plus sensible (Witte 2001)
- Comparaison rétrospective : chimio/ pas chimio. (Nakai 2005).
Survie idem
- Incertitude +++ quant à son intérêt

ORIGINAL ARTICLE

Feasibility of allo-SCT after hypomethylating therapy with decitabine for myelodysplastic syndrome

L De Padua Silva^{1,2}, M de Lima¹, H Kantarjian², S Faderl², P Kebriaei¹, S Giralt¹, J Davisson², G Garcia-Manero², R Champlin¹, J-P Issa² and F Ravandi²

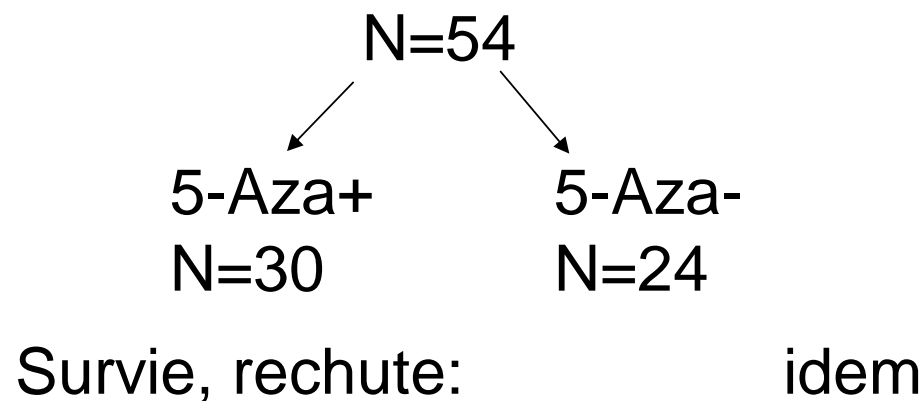
¹Department of Stem Cell Transplantation and Cell Therapy, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA and ²Department of Leukemia, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

-
- 17 patients
 - Status à la greffe: RC:7, RP:2, MP: 8
 - RIC
 - 11 survivants en rémission à 1 an

ORIGINAL ARTICLE

5-Azacitidine for myelodysplasia before allogeneic hematopoietic cell transplantation

T Field¹, J Perkins¹, Y Huang², MA Kharfan-Dabaja¹, M Alsina¹, E Ayala¹, HF Fernandez¹, W Janssen¹, J Lancet³, L Perez¹, D Sullivan¹, A List³ and C Anasetti¹



- Faisable mais manque d'étude pour agents méthylant prégreffe
- Efficace pour réduire la blastose
- Bonne tolérance
- De plus en plus utilisé en attendant recherche de donneur et pour réduire blastose

Questions :

- Qui greffer ?
 - Quelle maladie
 - Quels patients
- Quand greffer : intérêt d'un traitement pré-greffe ?
- Comment greffer ?
 - CDT
 - Source et donneur de CSH

CDT myéloablatifs

- Nb études= 24
- Rétrospectives ++
- Nb pts: 23-885
- Hétérogénéité des modalités de greffe et des maladies

	NB patients	Pop	Donneur	DFS	Facteurs pronostics
Runde 98	131	EBMT	Géno	41%	FAB. Age. Interval diag-greffe
Anderson 93	93	Seattle	Géno	43%	Blastes. Age. Interval diag-greffe
De Witte 2000	885 (SMD + LAM II)	EBMT	Géno	36%	CR1, age, stade
Sierra 2001	452	IBMTR	Géno	40%	Age. Pla
De Witte 2000	493	EBMT	Phéno	25%	CR1, age, stade
Castro-Malaspino 2002	510	NMDP	Phéno	29%	Stade. Dose de cell.CMV

CDT myéloablatifs

- **Facteurs pronostiques**

- Age
- Blastes au moment de la greffe
- Interval greffe / diagnostic
- Cytogénétique
- HLA (apparenté vs non apparenté)
- Source de cellules (PB > BM)

CDT myéloablatifs

- **Résultats**
 - **Age median = 35 ans**
 - 30 - 40 % de survie sans maladie
 - 30 – 40 % de rechute
 - 30 - 50 % de mortalité due au traitement (TRM)

Greffe à CDT d'intensité réduite

- Depuis 2003: 30 études.
- Nb petites séries
- Etudes rétrospectives et prospectives
- N: 16-215.
- Hétérogénéité des maladies
- Hétérogénéité des donneurs

Greffe à CDT d'intensité réduite: résultats

- **Mediane d'age 55 ans**
- Non prise < 15%
- TRM diminuée / MAC entre 10 et 30%
- Rechute: 6-61%
- DFS entre 30 et 86%

RIC vs MAC. Etude prospective non randomisée.
112 patients AML or MDS haut risque.

	BU CY120	F-BUX12.8	F-BUX6.4
NRM	22%	8%	8%
DFS for pts with « active Disease »	42%	34%	0%
DFS for pts in remission	49%	80%	74%
OS	50%	49%	47%

Shimoni Leukemia 2005.

+ ATG for unrelated

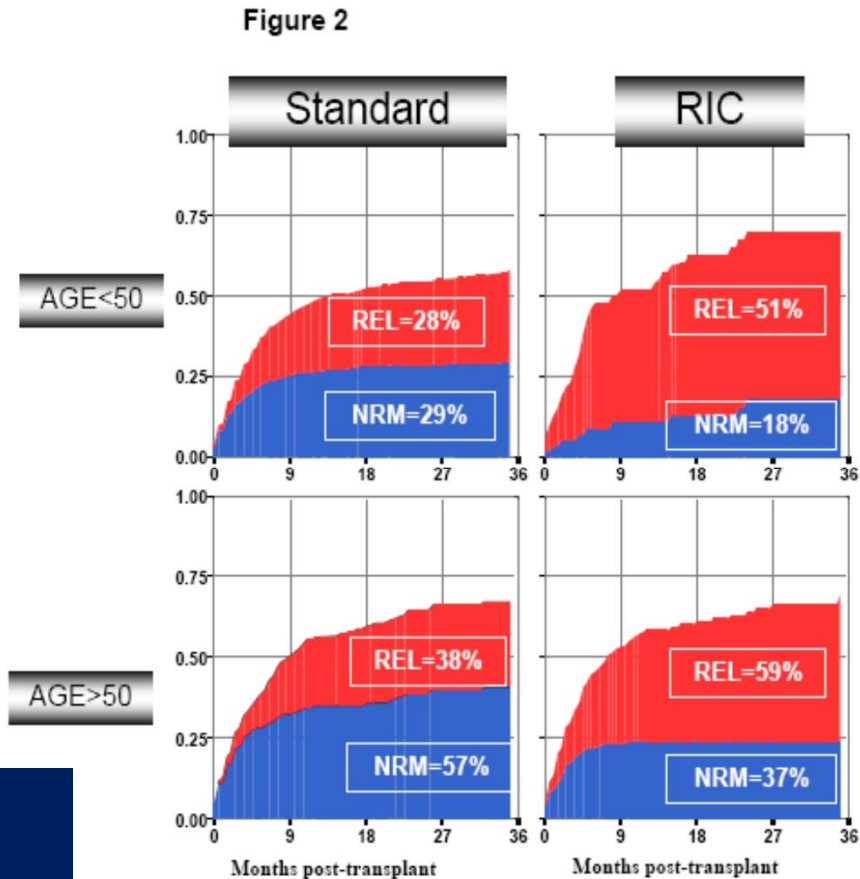
RIC/ MAC: Etude rétrospective

- 621 MAXI vs 215 mini
- Age : 45 ans / 56 ans
- Conditionnement atténué :
 - diminue TRM
 - augmente RR

Pas de différence significative:

- ❖ survie (45 / 41%)
- ❖ survie sans rechute (41 / 33%)

Martino, Blood 2006



RIC ou MAC ?

- Aucune étude rétrospective n'a pas montré de différence en terme de survie globale entre RIC & MAC!!!
- Une étude prospective européenne en cours comparant RIC et MAC

Questions :

- Qui greffer ?
 - Quelle maladie
 - Quels patients
- Quand greffer : intérêt d'un traitement pré-greffe ?
- Comment greffer ?
 - CDT
 - Source de CSH et donneur

Origine des CS : sang ou moelle ?

- **Cellules souches périphériques**
 - augmente l'incidence de la GvH
 - réduit la TRM
 - réduit le risque de rechute
- **Différence dans les MDS de haut grade**
 - AREB/AREBt
 - IPSS Int2/High

Guardiola, Blood 2002.

Unrelated cord blood transplantation in adults with myelodysplasia or secondary acute myeloblastic leukemia: a survey on behalf of Eurocord and CLWP of EBMT

M Robin¹, G F Sanz², I Ionescu³, B Rio⁴, A Sirvent⁵, M Renaud⁶, E Carreras⁷, N Milpied^{8,9}, M Mohty^{8,9}, Y Beguin¹⁰, P Bordignon¹¹, T de Witte¹², A Picardi¹³, D Purtill³, E Gluckman³, N Kroger¹⁴ and V Rocha^{1,3}

- N= 108
- MAC: 53%
- Prise : 78%
- NRM: 62% MAC/ 34% RIC
- Rechute > dans RIC
- SSP 2 ans: 30%. Survie 2 ans: 34%
- Facteur pronostic: IPSS

Allogreffe et LMMC

	Nb pts	CDT	3-a SSP	Rechute	F Pronostics
Kroger 2002 (EBMT)	50	MAC	18%	50%	0
Kerbaux 2005 (Seattle)	43	MAC	41%	23%	comorbidités
Park (2011) SFGM-TC	73	MAC/RIC	30%		SPM

CONCLUSION

- Patient de moins de 70 ans avec MDS: faire bilan des co-morbidités et typage HLA
- Allogreffe rapidement pour les hauts risque ou si évolution d'un bas risque
- Traitement d'attente de la greffe, diminuant le taux de blastes: agents déméthylant
- A partir de CSP
- Sang placentaire pour les patients jeunes