

# Cas 1 (pas trop facile)

- Un Homme, 62 ans, membre d'une fratrie de 3.
- ECOG PS: 1
- Pas d'antecedent notable
- **Adressé par son médecin traitant**

# Examen biologique

- **Hémogramme**

- WBC: 3,800 /mm<sup>3</sup>
- ANC: 1,800 /mm<sup>3</sup>
- Hb: 8.6 g/dL
- MCV: 108 μm<sup>3</sup>
- Plaq.: 128,000 /mm<sup>3</sup>

- **Myelogramme**

- blasts: 12% (I + II)
- Présence de signes de dysplasie sur les 3 lignées

- **Caryotype**

- 7q-, 17p-, +8

# Quels examens allez vous demander ?

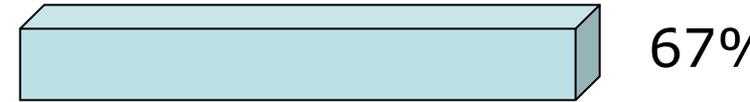


3

1. Typage HLA
2. Dosage EPO endogene
3. Dosage de la ferritine
4. Biopsie osteo-medullaire
5. Créatinine
6. Culture des progeniteurs erythroïdes

# Quels examens allez vous demander ?

**1. Typage HLA**



2. Dosage EPO endogene

0%

**3. Dosage de la ferritine**

0%

4. Biopsie osteo-medullaire



**5. Créatinine**

0%

6. Culture des progeniteurs erythroïdes

0%

# Quels examens allez vous demander ?

1. Typage HLA **Oui. L'allogreffe reste le seul traitement curatif<sup>1</sup>**
2. Dosage EPO endogene **Non, l'EPO n'est recommandé que dans le traitement des faibles risques<sup>2</sup>**
3. Dosage de la ferritine **Oui. La chélation améliore possiblement la survie des SMD (de faible risque)<sup>3</sup>. Une ferritine élevée avant greffe s'associe à une plus faible survie<sup>4</sup>.**
4. Biopsie osteo-medullaire **Pourquoi pas, en cas de fibrose.**
5. Créatinine **oui**
6. Culture des progeniteurs erythroïdes **non**

1. Ingram W, et al. Blood Rev 2007;21:61–71; 2. Greenberg P, et al. NCCN Guidelines on Myelodysplastic Syndromes V.2.2010.2009; 3. Rose C, et al. Leuk Res 2010;Feb 1 [Epub ahead of print]; 4. Jabbour E, et al. Oncologist 2009;14:489–96

# International Prognostic Scoring System

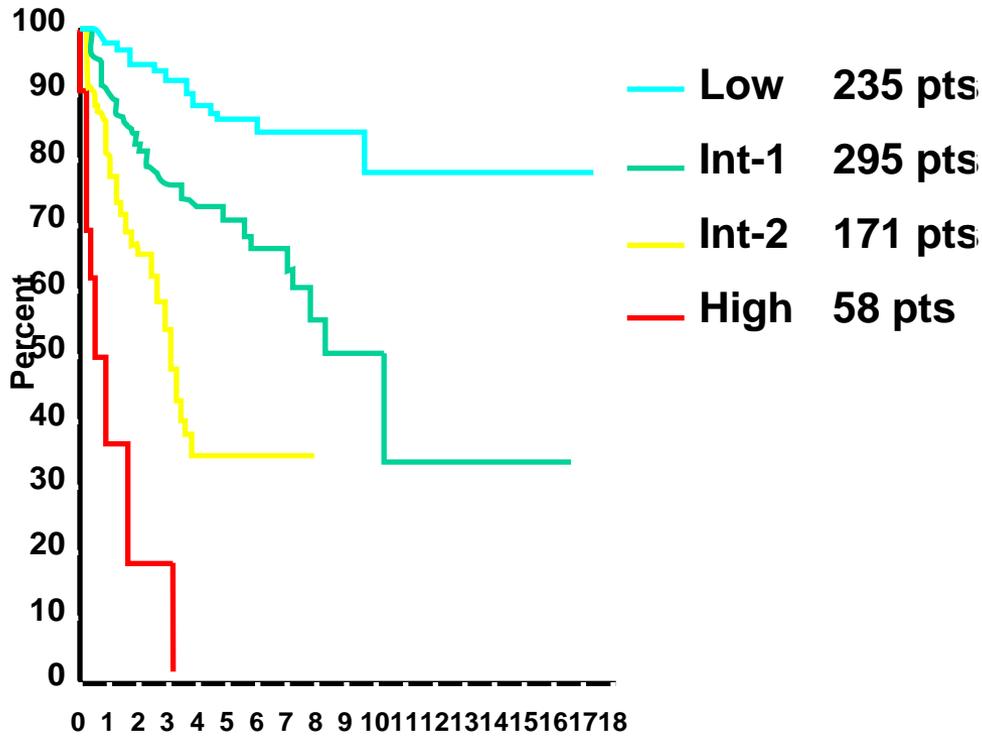
	Score Value				
Prognostic variable	0	0.5	1.0	1.5	2.0
BM blasts, %	<5	5–10	—	11–20	21–30
Karyotype*	Good	Interm.	Poor		
Cytopenias	0/1	2/3	—		

Scores	
Low	0
Int-1	0.5–1.0
Int-2	1.5–2.0
High	≥2.5

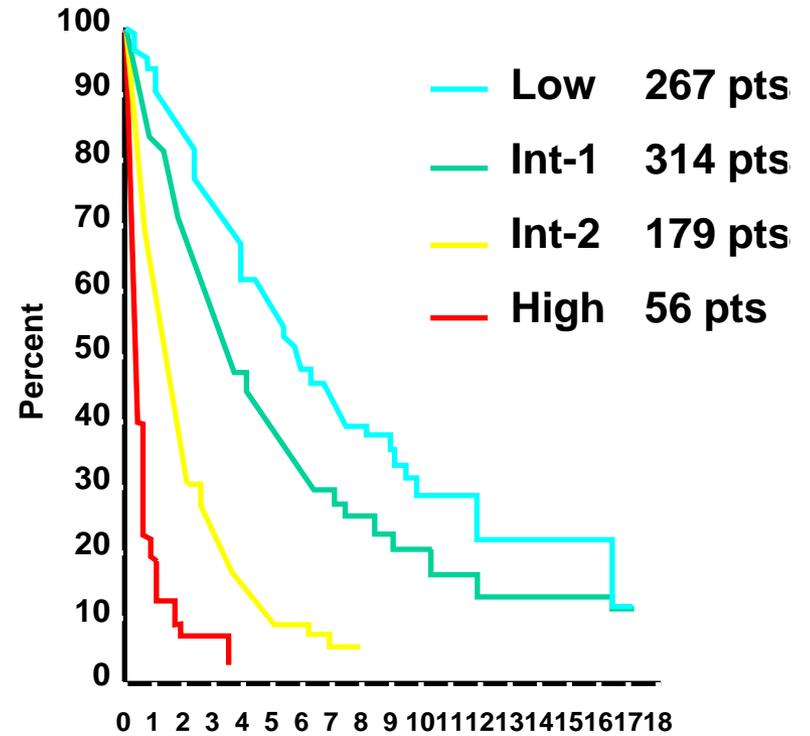
Cytogenetics	
Good	Normal –y del(5q) del(20q)
Poor	Complex (≥3 abn)
.	chrom 7 abn
Int.	Other

# International MDS Risk Classification

## AML Evolution



## Survival



# Diagnostic final

- Score IPSS = 2.5 (high risk)
  - cytopenies: 0 points
  - blastes: 1.5 points
  - cytogenetique: 1 point
- Un frère est HLA identique

# Quel traitement proposez vous?



1

1. Pas d'allogreffe
2. Chimiothérapie intensive puis mini Allo
3. Aracytine à faible dose
4. Allogreffe d'emblée
5. Hypomethylants suivi d'une mini allo.

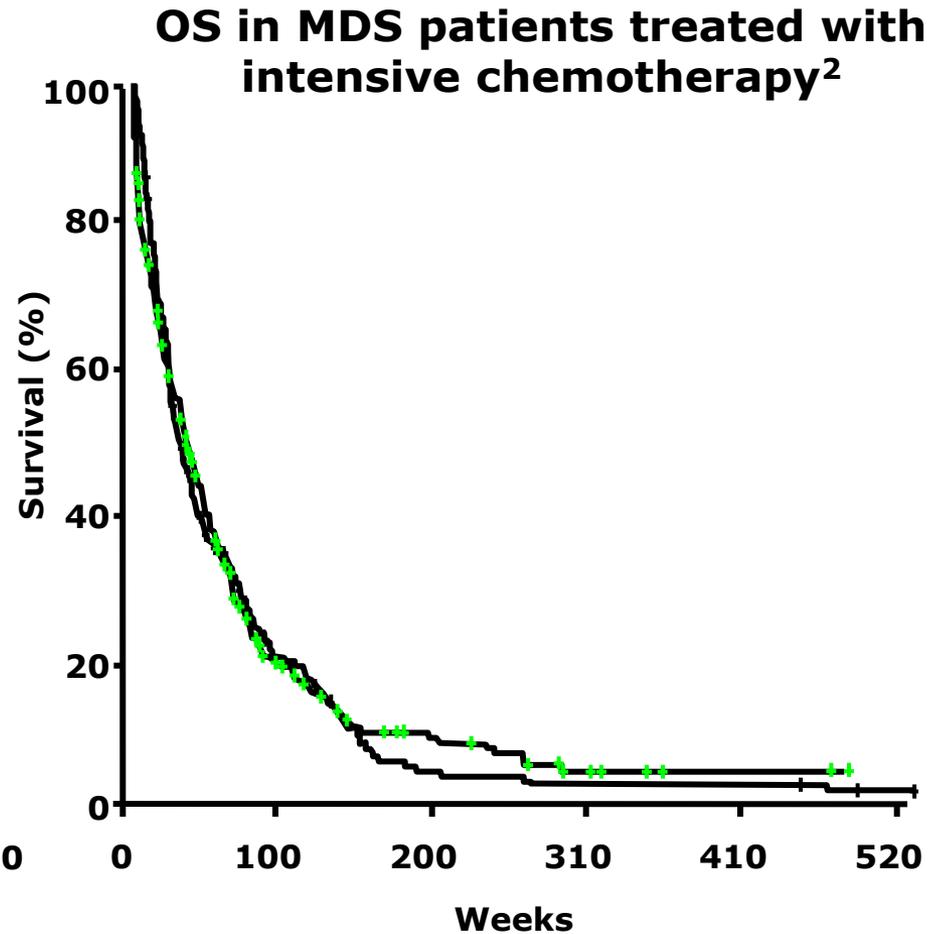
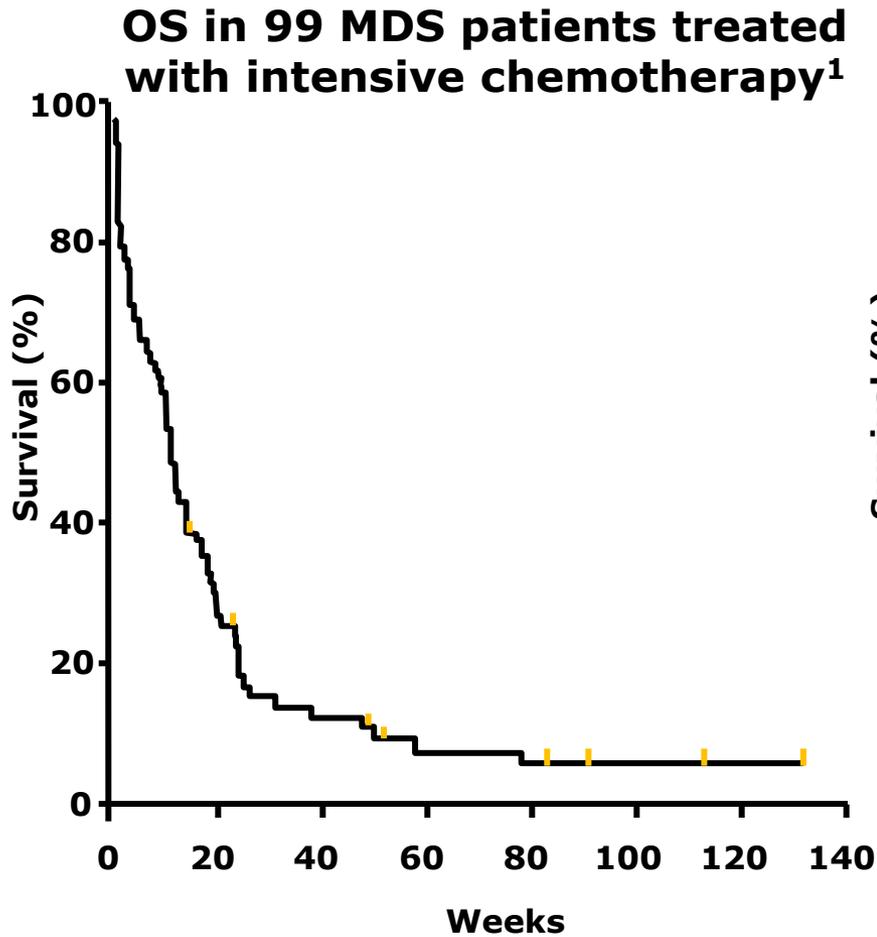
# Quel traitement proposez vous?

1. Pas d'allogreffe **Non. Seul ttt curatif. Determiner les comorbidités+++**
2. Chimiothérapie intensive puis mini Allo **Efficacité limitée chez les pts à caryotype complexes<sup>1,2</sup>.**
3. Aracytine à faible dose **CR ~20% et uniquement chez les pts à caryotype normal<sup>3</sup>**
4. Allogreffe d'emblée **peut etre... mais le taux de rechute et corrélé au % de blastes medullaire<sup>4</sup> .Necessité d'essais randomisés.**
5. Hypomethylants suivi d'une mini allo. **oui.**

1. Wattel E, et al. Br J Haematol 1997;98:983-91; 2. Estey EH, et al. Blood 2001;98:3575-83

3. Burnett AK, et al. Cancer 2007;109:1114-24; 4. Martino R, et al. Blood 2006;108:836-46

# Chimiothérapie et SMD



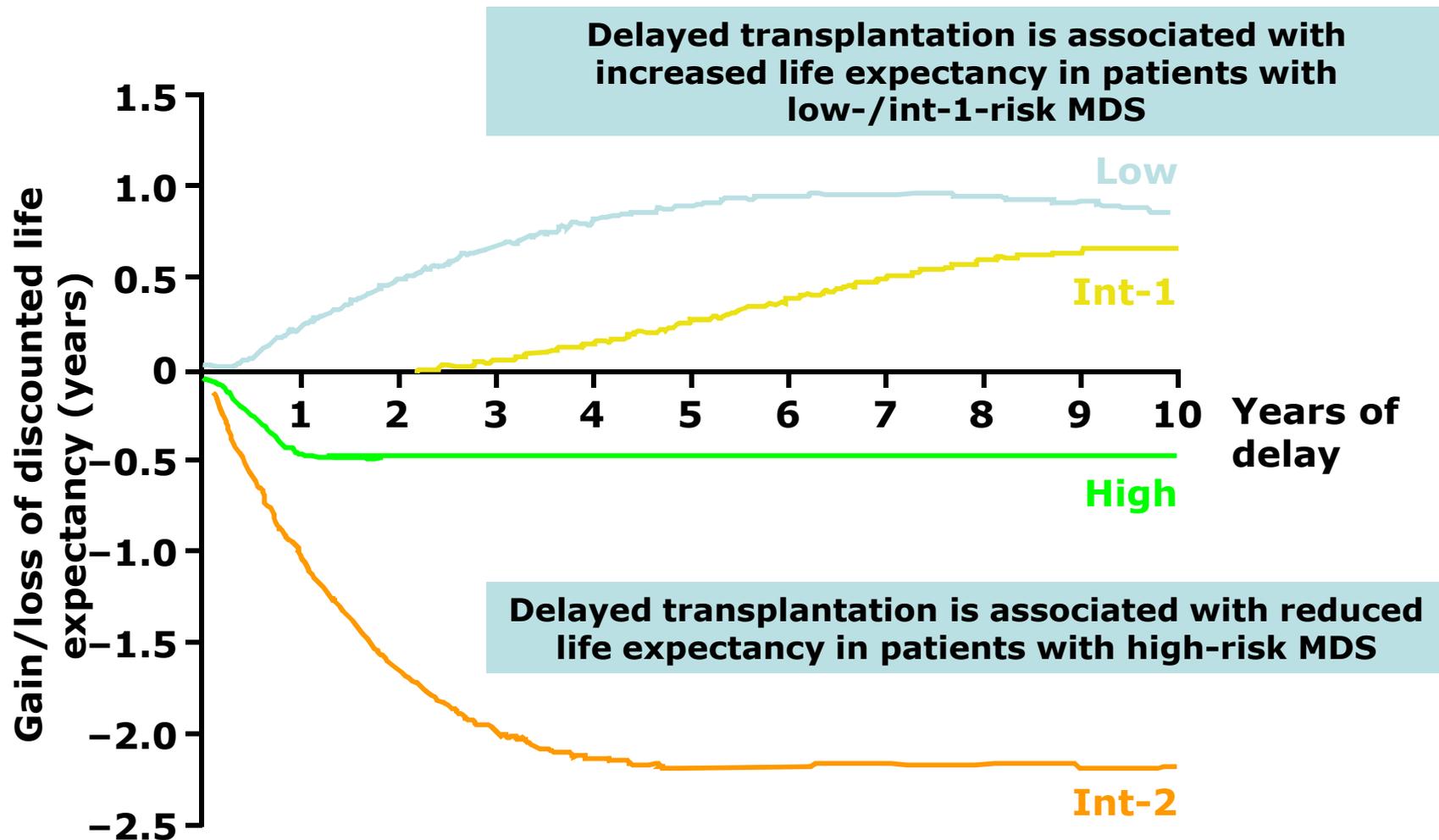
1. Wattel E, et al. Br J Haematol 1997;98:983-91
2. Kantarjian H, et al. Cancer 2006;106:1099-109

# Grefe : index pronostiques

- **Liés à la maladie**
  - Indication sur le score IPSS<sup>1</sup>
  - Meilleurs resultats avec des CSP vs Moelle<sup>2</sup>
  - Un % faible blastes et age jeune : meilleure OS, plus faible rechute et plus faible TRM<sup>3</sup>
  - MDS int-2-/high: Ne pas retarder la greffe<sup>4</sup>
- **Liés au terrain (age et comorbidités)<sup>3,5-7</sup>**
  - renal (severe, dialyse)
  - pulmonaire (FEV, DLCO)
  - hepatique (cirrhosis, ALT/AST <2.5N)

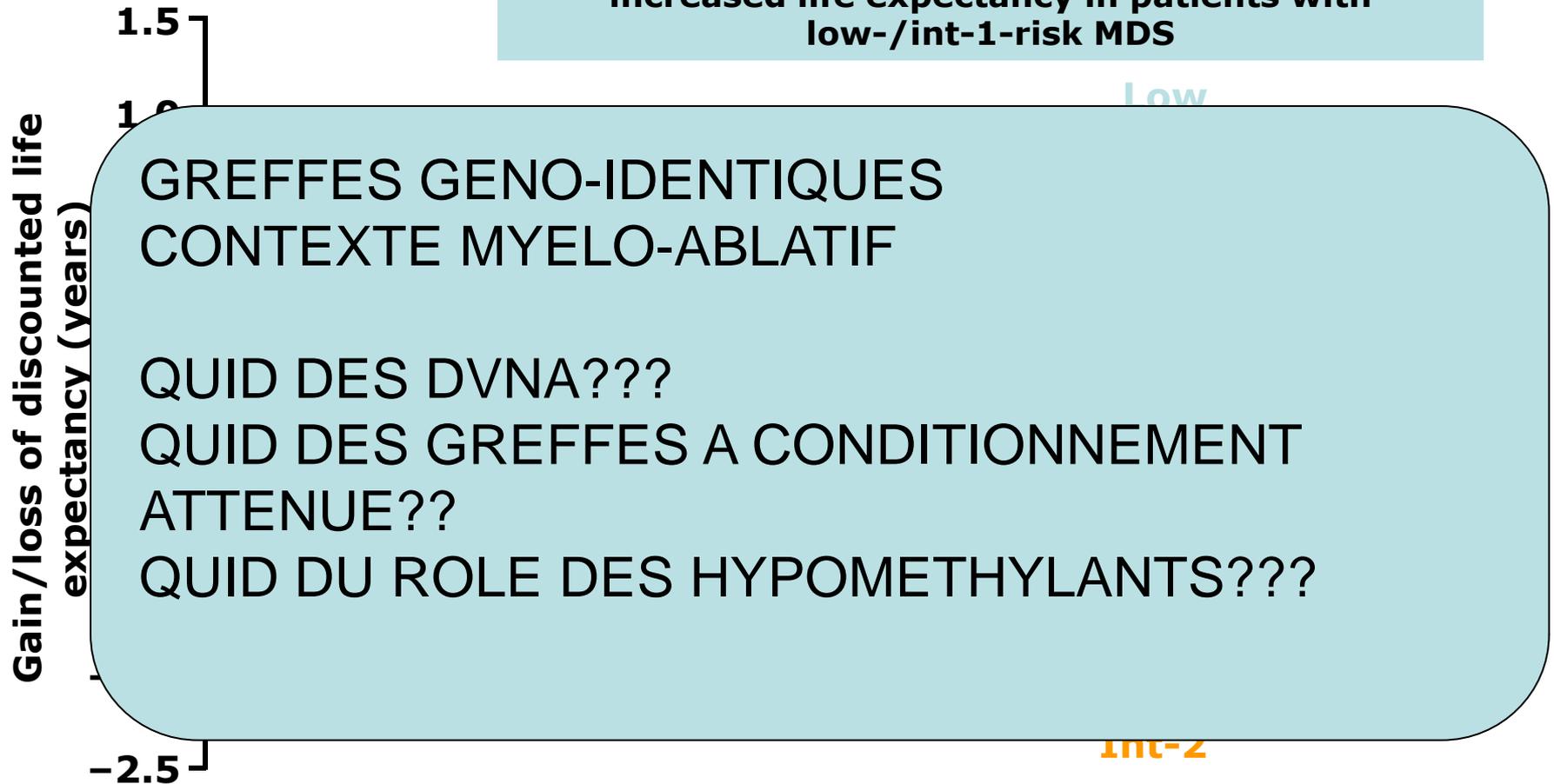
1. Greenberg P, et al. Blood 1997;89:2079-88  
2. del Cañizo MC, et al. Bone Marrow Transplant 2003;32:987-92; 3. Sierra J, et al. Blood 2002;100:1997-2004; 4. Cutler CS, et al. Blood 2004;104:579-85; 5. Sorrow M, et al. Blood 2005;106:2912-9; 6. Sorrow ML, et al. J Clin Oncol 2007;25:4246-54 ; 7. Sorrow M, et al. Cancer 2008;112:1992-2001

# Greffe dans les SMD



# Greffe dans les SMD

Delayed transplantation is associated with increased life expectancy in patients with low-/int-1-risk MDS



# Recommendations

Patients >50–55 years  
IPSS int-2/high-risk

***Siblings or MUD and no major comorbidities***

Marrow blasts  $\leq 5\%$

Marrow blasts  $\geq 5\%$

Hypomethylating agents  
Chemotherapy

Complete response or  
decreased blasts

RIC

**PBSC / fludarabine/busulfan  
± T-cell depletion (MUD)  
± DLI > day 100**

# Decision de traitement

- Azacitidine: 75 mg/m<sup>2</sup>/jour 7 jours (tous les 28 jours)
- Le patient a reçu 4 cycles

# Bilan à 4 cycles

- **Hemogramme**

- WBC: 2,800 /mm<sup>3</sup>
- ANC: 1,200 /mm<sup>3</sup>
- Hb: 12.6 g/dL (sans transfusion)
- plaq: 171,000 /mm<sup>3</sup> (sans transfusion)

- **Moelle**

- blaste: 1%

**Le patient est en CR selon les critères IWG2006<sup>1</sup>**

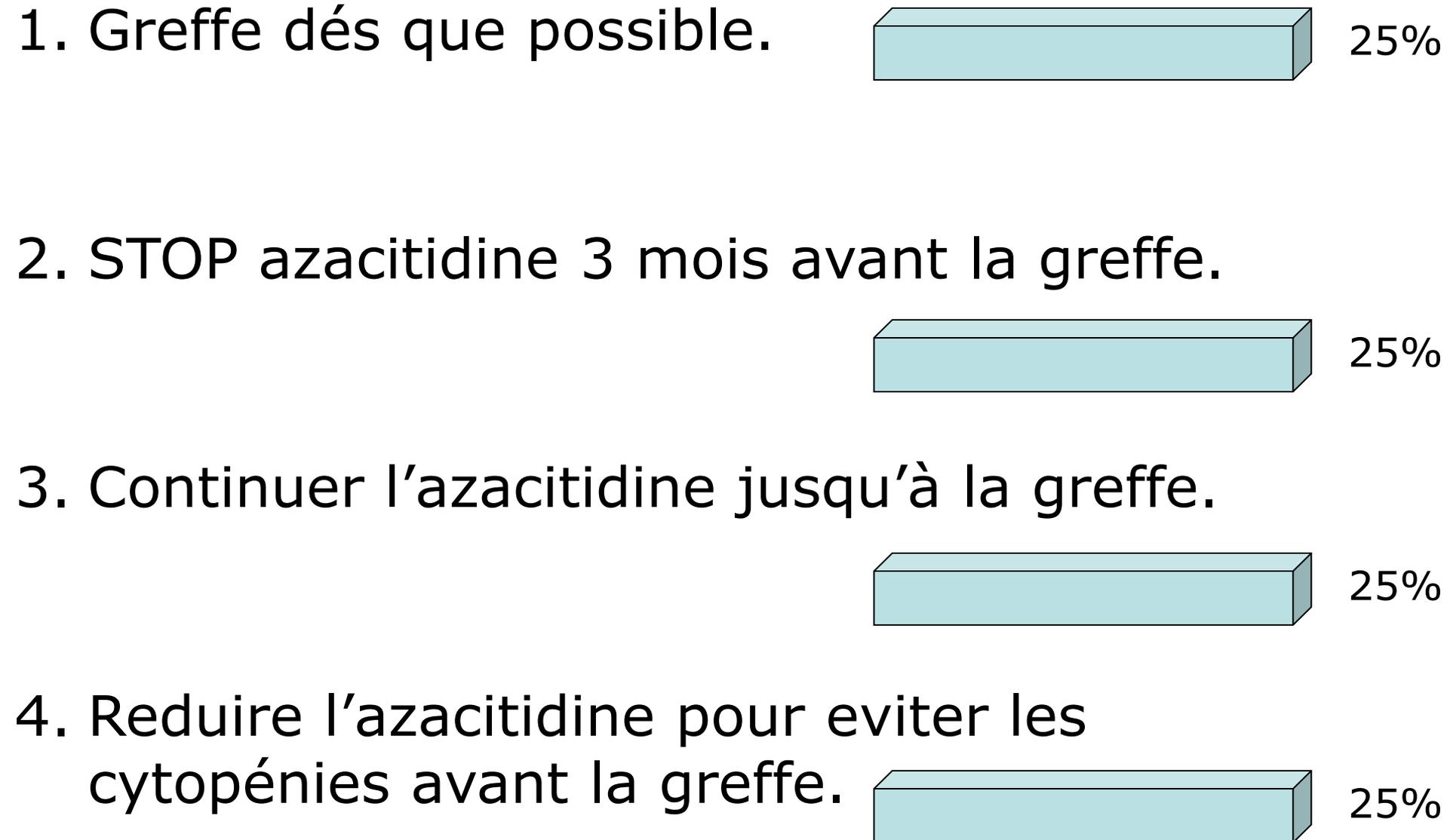


00

## Q2 Quelle est la suite à donner au traitement

1. Greffe dès que possible.
2. STOP azacitidine 3 mois avant la greffe.
3. Continuer l'azacitidine jusqu'à la greffe.
4. Reduire l'azacitidine pour eviter les cytopénies avant la greffe.

# Q2 Quelle est la suite à donner au traitement



# Quelle est la suite à donner au traitement

1. Greffe des que possible. **Oui.**
  2. STOP azacitidine 3 mois avant la greffe. **Non, l'arrêt precoce expose à des rechutes.**
  3. Continuer l'azacitidine jusqu'à la greffe. **Oui, probablement.**
- 
1. Reduire l'azacitidine pour eviter les cytopénies avant la greffe. **Non. Les cytopenies de grade 3-4 ne se voient que lors des 3-4 premiers cycles en general. Cependant, une reduction de dose peut etre proposée en cas de cytopénies persistantes.**

# **Cas 1: suivi de ce patient**

- **Le patient a été greffé (Flu-Bu-SAL, atténué)**
- **A 1 an de la greffe**
  - Il est en RC
  - Sans GVH

## **Cas 2 (Facile)**

**Mme C, 77 ans**

**Dans ces antecedents on note:**

**Hypercholesterolemie**

**Diabete**

**Infractus du myocarde**

**Hemogramme: WBC 3200 /mm<sup>3</sup> , 1800 ANC,  
Hemoglobine = 8 g/dl, VGM 109, Plaquettes =  
110.000/mm<sup>3</sup>, Reticulocytes = 0.5 %**

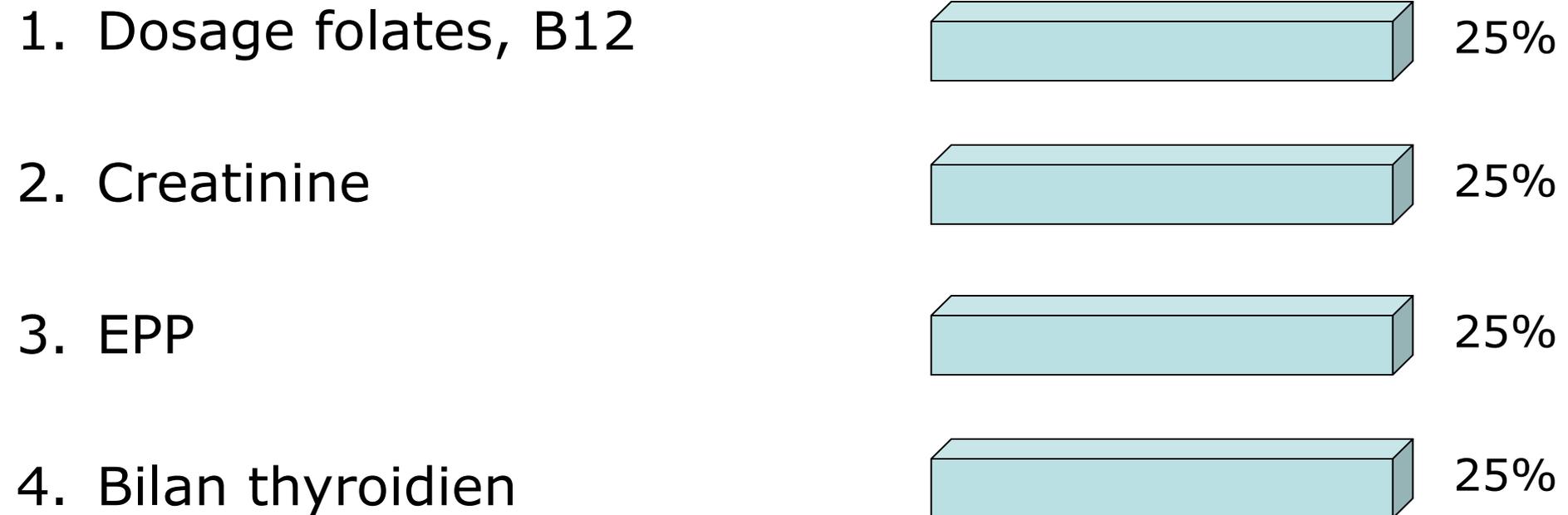
Q3 Quels examens allez vous demander à ce stade pour explorer cette anémie?



00

1. Dosage folates, B12
2. Creatinine
3. EPP
4. Bilan thyroïdien

# Q3 Quels examens allez vous demander à ce stade pour explorer cette anémie?



Le premier bilan simple est négatif.

Votre interne, très efficace, a donc effectué un myelogramme qui retrouve 3% de blastes avec des signes francs de dysplasie multiligné.

Son collègue du laboratoire, tout aussi efficace, conclut à un SMD de type Anémie refractaire de faible risque.

Etes-vous d'accord avec eux? Manquent t'ils des éléments diagnostiques?

## **OUI il en manque**

La richesse de la moelle: Ne pas méconnaître une fibrose (MMF ou associée au SMD) , un excès de blastes masqué par une moelle diluée,....

La coloration de PERLS: Ne pas méconnaître une anémie sideroblastique

Le caryotype : Pour classer correctement cette maladie et ne pas méconnaître une deletion 5d

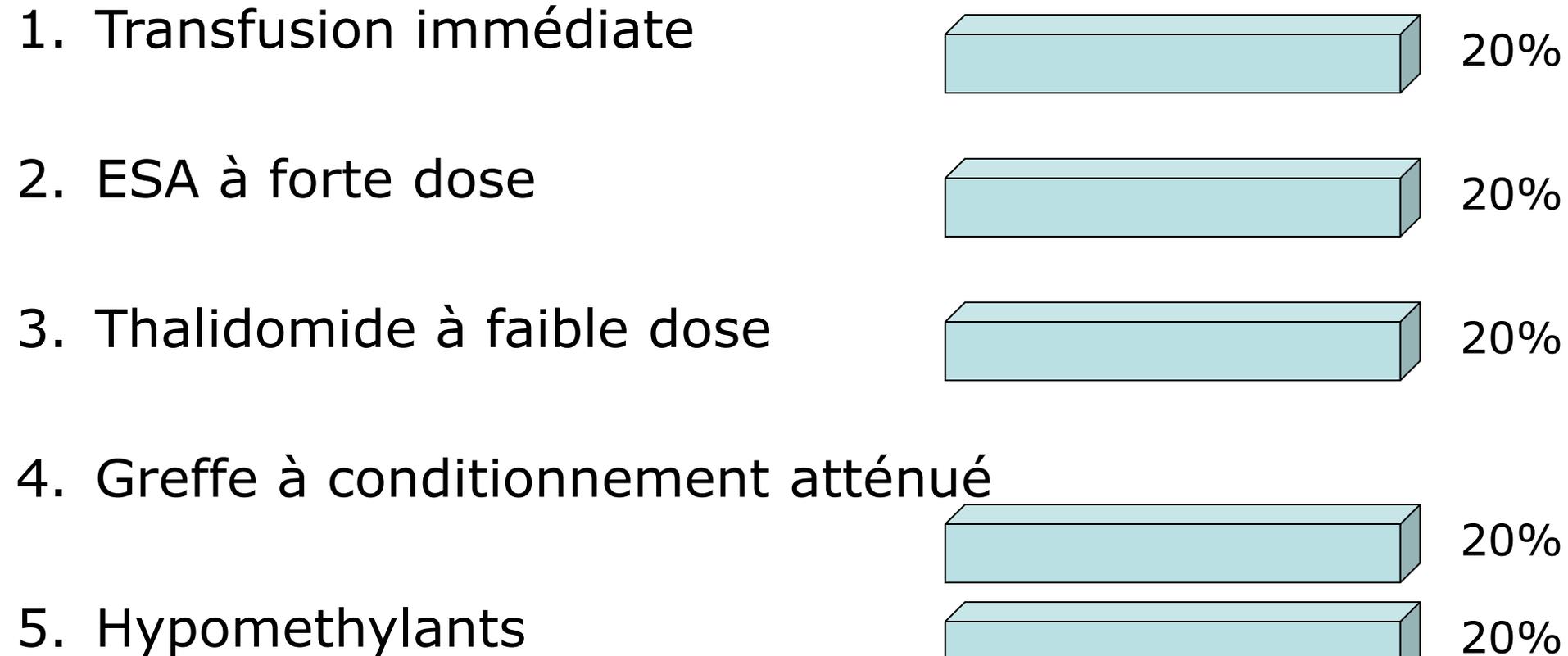
## Q4 Quel est votre traitement immédiat?



00

1. Transfusion immédiate
2. ESA à forte dose
3. Thalidomide à faible dose
4. Greffe à conditionnement atténué
5. Hypomethylants

## Q4 Quel est votre traitement immédiat?



# Quel est votre traitement immédiat?

- Transfusion immédiate. **Oui, la pte a 8 g/dl et une cardiopathie**
- ESA à forte dose. **Oui, à considerer d'autant plus si la pt à un taux d'EPO endogène <500.**
- Thalidomide à faible dose. **Non, pas en première ligne. Pas d'AMM. Très mal toléré. Taux de reponse de 30%.**
- Greffe à conditionnement atténué. **Non.**
- Hypomethylants. **Pas en première ligne. Pas d'AMM ni de recommandation. Cependant efficace.**

# Score pronostique pour le traitement par ESA des SMD de faible risque

<b>Variable</b>	<b>value</b>	<b>score</b>	<b>value</b>	<b>score</b>
<b>Transf. need</b>	<b>&lt;2 U/m</b>	<b>0</b>	<b>≥2 U/m</b>	<b>1</b>
<b>Serum-EPO</b>	<b>&lt;500 U/l</b>	<b>0</b>	<b>≥500 U/l</b>	<b>1</b>

PROBABILITE DE REPONSE:

score 0: 74%

score 1: 23%

score 2: 7%

QoL improved in responding patients

# EPO +/- G-CSF in MDS

## Pognostic factors of response

N= 403 pts treated with EPO+/-  
G-CSF or Darbepoetin alpha

Hb<10g/dl (54% transfused)

63% response (43% major, 20%  
minor)

Median response duration: 22  
months

# EPO +/- G-CSF in MDS

## Prognostic factors of response

### **Significantly higher response rate**

EPO <500 U/l

IPSS low or int 1

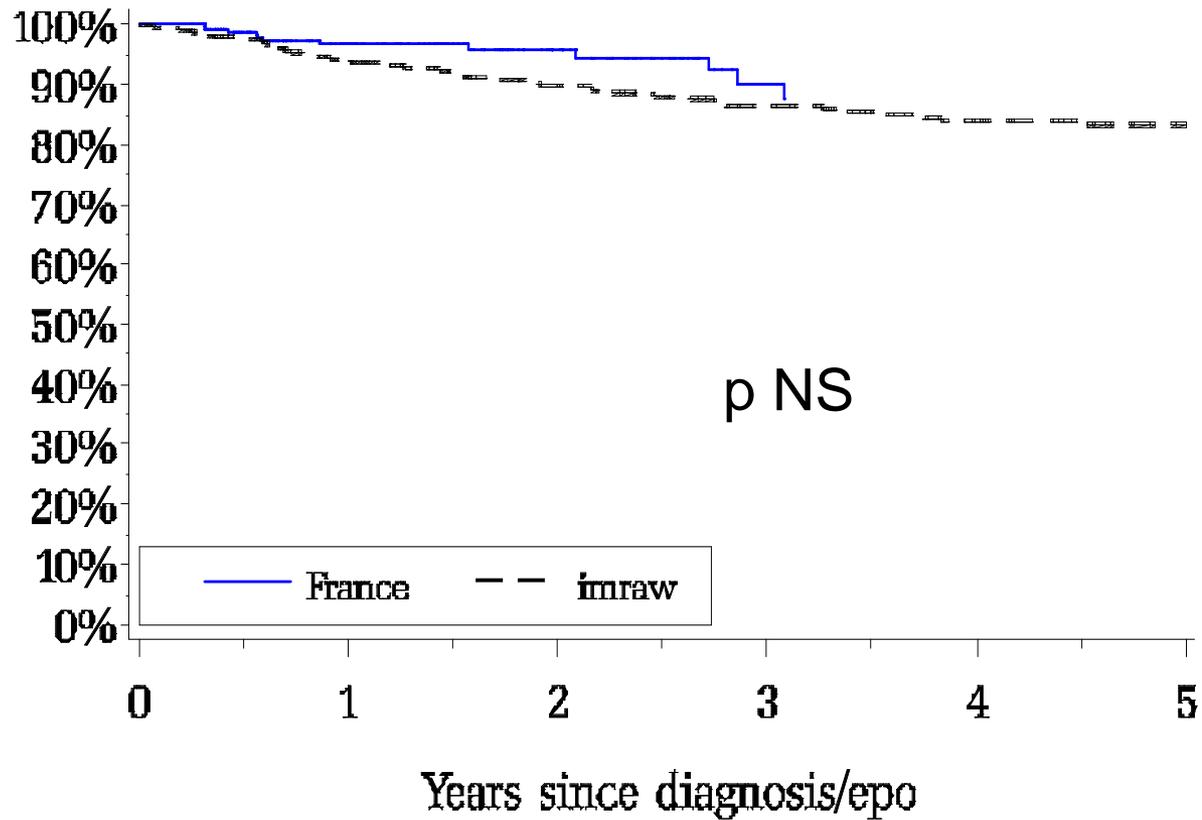
Transfusion < 2RBC concentrates /month

### **Significantly longer responses**

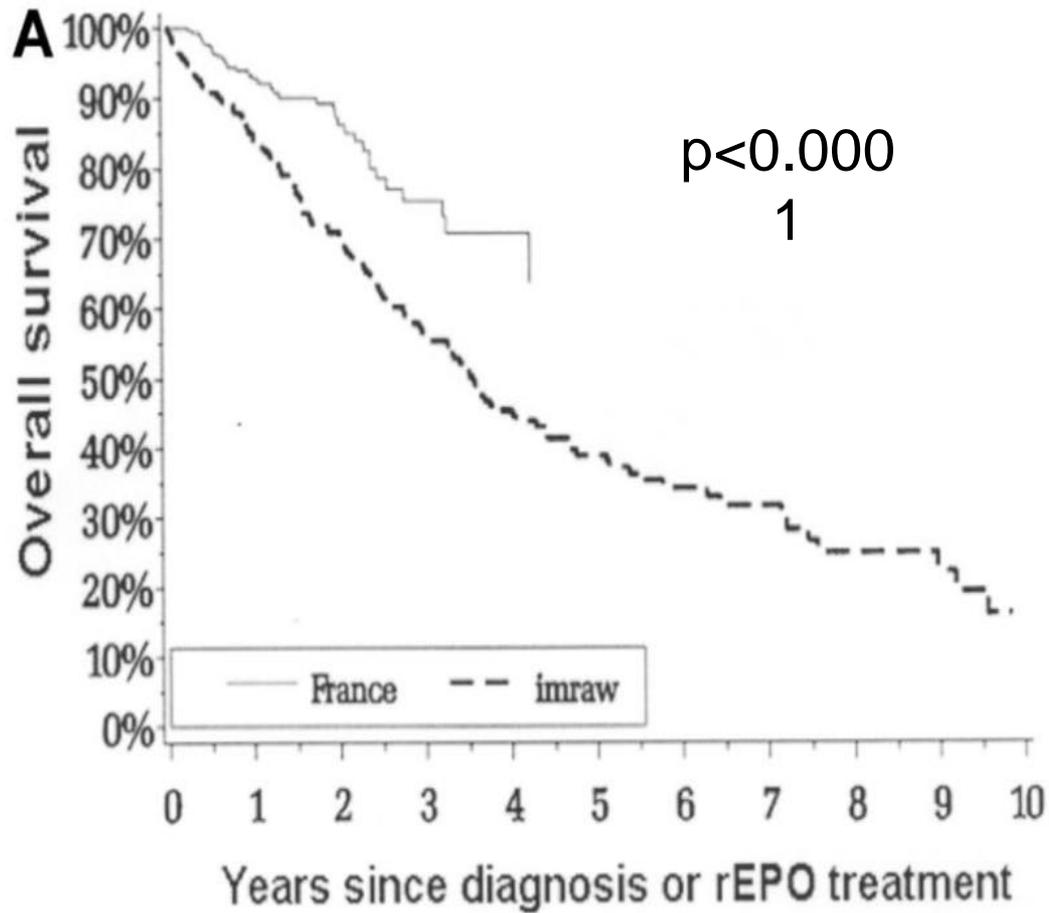
IPSS low or int 1

No multilineage dysplasia

# Time to AML progression



# Overall survival



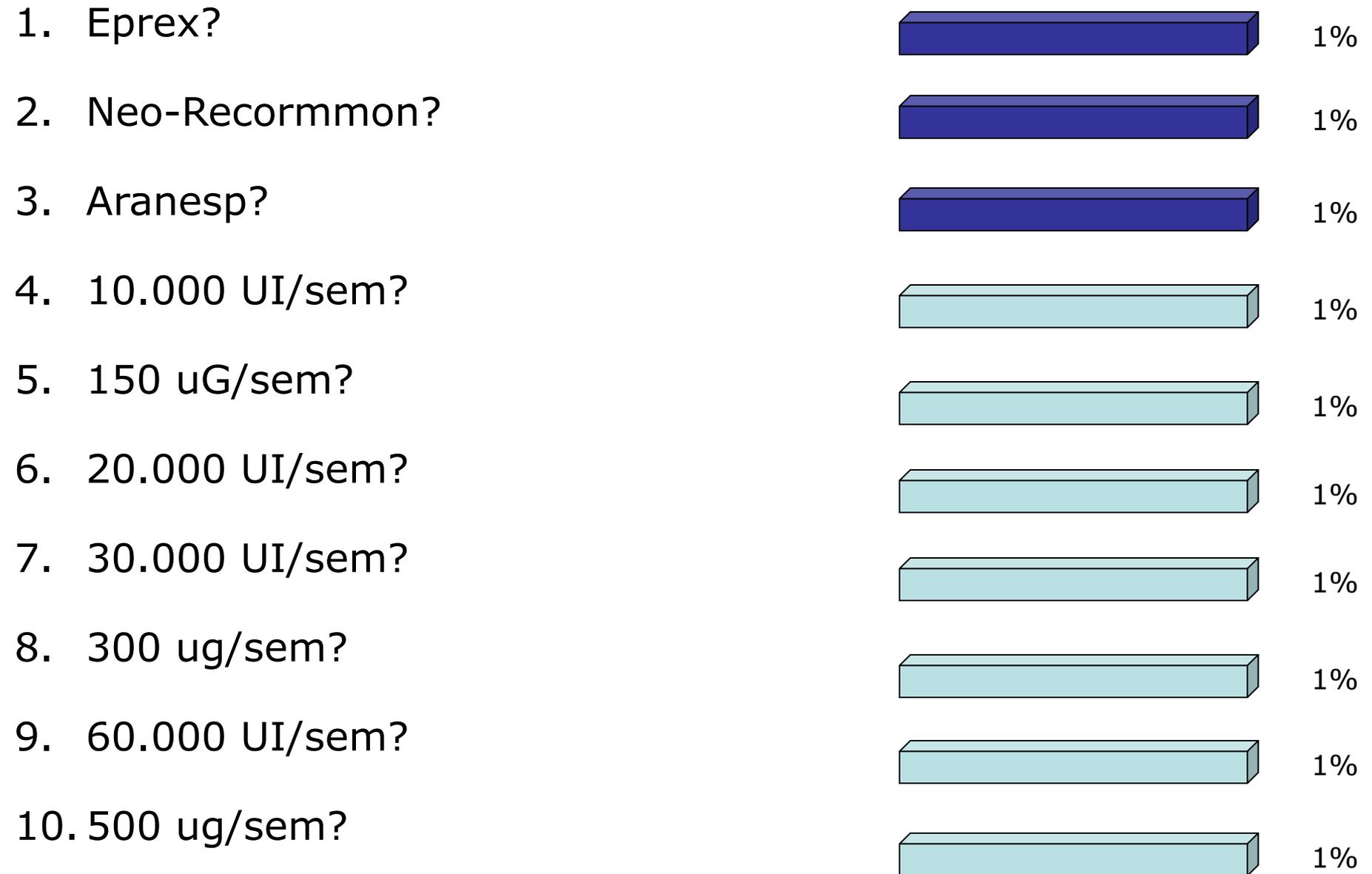
## Q5 Quel type d'EPO allez vous utiliser et à quelle dose?



00

1. Eprex?
2. Neo-Recormmon?
3. Aranesp?
4. 10.000 UI/sem?
5. 150 uG/sem?
6. 20.000 UI/sem?
7. 30.000 UI/sem?
8. 300 ug/sem?
9. 60.000 UI/sem?
10. 500 ug/sem?

# Q5 Quel type d'EPO allez vous utiliser et à quelle dose?



**Quel type d'EPO allez vous utiliser?**

**1.Eprex? OUI**

**2.Neo-Recormmon? OUI**

**3.Aranesp? OUI**

**A quelle dose?**

**1.10.000 UI/sem? NON**

**2.150 uG/sem? OUI**

**3.20.000 UI/sem? NON**

**4.30.000 UI/sem? OUI**

**5.300 ug/sem? OUI**

**6.60.000 UI/sem? OUI**

**7.500 ug/sem? NON**

**La patiente à reçu du NeoRecormmon(60.000 U/sem) et a obtenu une independence transfusionnelle au bout de 8 semaines. Apres 16 mois de traitement, La patiente est à nouveau transfusée.**

**NFS: 2.800/mm<sup>3</sup>, PNN 1.200 , Hemoglobine 8.2 g/dl Plaquettes 128.000**

## Q6 Quelles options choisissiez-vous?



00

1. Augmenter les doses d'EPO.
2. Ajouter du G-CSF à l'EPO
3. Myélogramme
4. Caryotype
5. Dosage de la ferritine

# Q6 Quelles options choisissiez-vous?



**Quelle option choisissez-vous?**

**2- Augmenter les doses d'EPO. NON**

**3- Ajouter du G-CSF à l'EPO. NON**

**4- Myélogramme. OUI**

**5- Caryotype. OUI**

**6- Dosage de la ferritine. OUI**



00

Resultats du myelogramme:

blastes (I+II) = 11%

caryotype = 47, XX; + 8

Q7: Quel est votre choix de traitement?

1- Chimiothérapie intensive

2- Transfusion seule

3- AraC à faible doses.

4- Agents hypomethylants

5- Essai de phase II..

Resultats du myelogramme:

blastes (I+II) = 11%

caryotype = 47, XX; + 8

Q7: Quel est votre choix de traitement?

1- Chimiothérapie intensive



20%

2- Transfusion seule



20%

3- AraC à faible doses.



20%

4- Agents hypomethylants



20%

5- Essai de phase II..



20%

Resultats du myelogramme:

Blastes (I+II) = 11%

caryotype = 47, XX; + 8

Quel est votre choix de traitement?

1- Chimiothérapie intensive. **NON**

2- Transfusion seule. **OUI** mais les hypomethylants ont l'AMM !!!! Et améliorent la survie, meme chez les sujets agès.

3- AraC à faible doses. **NON**

4- Agents hypomethylants. **OUI**, SMD de haut risque.

5- Essai de phase II. **OUI**

Vous avez finalement décidé de la traiter par Vidaza 75 mg/m<sup>2</sup>/d x 7 tous les 28 jours.

Les 4 premiers cycles sont bien tolérés mais la patients est transfusée en CG et Plq aux decours des 3 premiers cycles puis n'a plus été transfusée.

NFS après 4 cycles : 2.800/mm<sup>3</sup>, PNN 1.200 ,  
Hemoglobine 11.3 g/dl Plaquettes 128.000

Bone marrow aspiration : Blasts (I+II): 12%

Caryotype: Echec de culture à 24h.



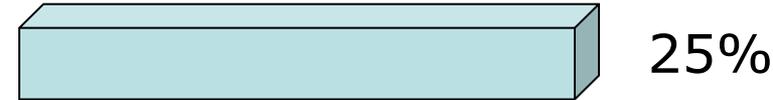
00

## Q7 Qu'en pensez vous?

- 1 – Trop de blastes, echec AZA, STOP.
- 2 – Super, ca marche, on continu
- 3 – Ca marche pas assez bien, j'augmente le dosage de la Vidaza.
- 4 – Aie, C'est trop toxique, je diminue le dosage de la Vidaza.

## Q7 Qu'en pensez vous?

1 – Trop de blastes, echec AZA, STOP.



2 – Super, ca marche, on continu



3 – Ca marche pas assez bien, j'augmente le dosage de la Vidaza.



4 – Aie, C'est trop toxique, je diminue le dosage de la Vidaza.

