



Actualités diagnostiques et thérapeutiques dans les syndromes myélodysplasiques

Thomas Boyer

MCU-PH, laboratoire d'Hématologie

CHU Amiens

Vendredi 08 avril 2022

Réunion du Collège d'Hématologie des Hôpitaux

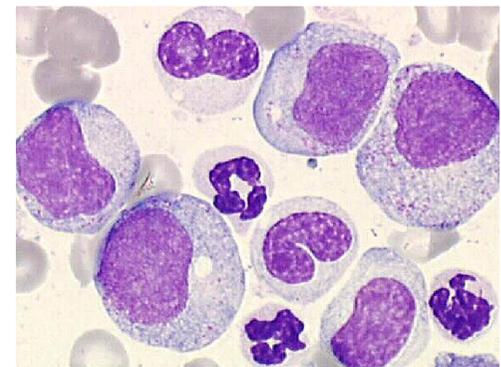
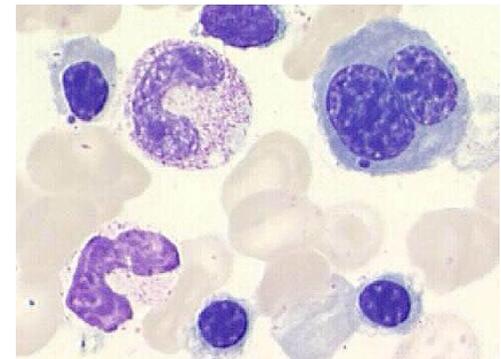
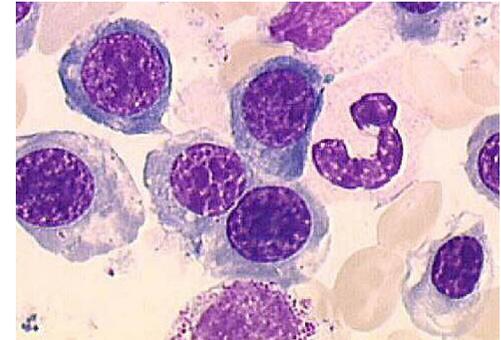
Les syndromes myélodysplasiques (SMD)

- **Groupe hétérogène d'hémopathies malignes myéloïdes**
- Atteinte **clonale et acquise** de la cellule souche hématopoïétique
 - Hématopoïèse inefficace (**dysmyélopoïèse**)
 - **Avortement intra-médullaire** des cellules hématopoïétiques
 - Défaut de production des cellules matures → cytopénies périphériques
 - **« Cytopénies à moelle riche »**
- Blastos sanguins et médullaires < 20% (par définition)
- **Etats « pré-leucémiques »**
 - **Evolution naturelle en LAM** à plus ou moins long terme (20-30% des cas)
 - Risque variable selon le type de SMD

Actualités diagnostiques

Diagnostic des SMD

- **Cytopénies**
- **Pourcentage de blastes médullaires et sanguins/corps d'Auer**
- **Nombre de lignées médullaires dysplasiques**
- Pourcentage de **sidéroblastes en couronne**/mutation du gène *SF3B1*
- **Anomalies cytogénétiques**



Diagnostic des SMD

Name	Dysplastic lineages	Cytopenias*	Ring sideroblasts as % of marrow erythroid elements	BM and PB blasts	Cytogenetics by conventional karyotype analysis
MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)	1	1 or 2	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)	2 or 3	1-3	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)					
MDS-RS with single lineage dysplasia (MDS-RS-SLD)	1	1 or 2	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-RS with multilineage dysplasia (MDS-RS-MLD)	2 or 3	1-3	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with isolated del(5q)	1-3	1-2	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	del(5q) alone or with 1 additional abnormality except -7 or del(7q)
MDS with excess blasts (MDS-EB)					
MDS-EB-1	0-3	1-3	None or any	BM 5%-9% or PB 2%-4%, no Auer rods	Any
MDS-EB-2	0-3	1-3	None or any	BM 10%-19% or PB 5%-19% or Auer rods	Any
MDS, unclassifiable (MDS-U)					
with 1% blood blasts	1-3	1-3	None or any	BM <5%, PB = 1%,‡ no Auer rods	Any
with single lineage dysplasia and pancytopenia	1	3	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any
based on defining cytogenetic abnormality	0	1-3	<15%§	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	MDS-defining abnormality
Refractory cytopenia of childhood	1-3	1-3	None	BM <5%, PB <2%	Any

*Cytopenias defined as: hemoglobin, <10 g/dL; platelet count, <100 × 10⁹/L; and absolute neutrophil count, <1.8 × 10⁹/L. Rarely, MDS may present with mild anemia or thrombocytopenia above these levels. PB monocytes must be <1 × 10⁹/L

†If *SF3B1* mutation is present.

‡One percent PB blasts must be recorded on at least 2 separate occasions.

§Cases with ≥15% ring sideroblasts by definition have significant erythroid dysplasia, and are classified as MDS-RS-SLD.

Anomalies cytogénétiques

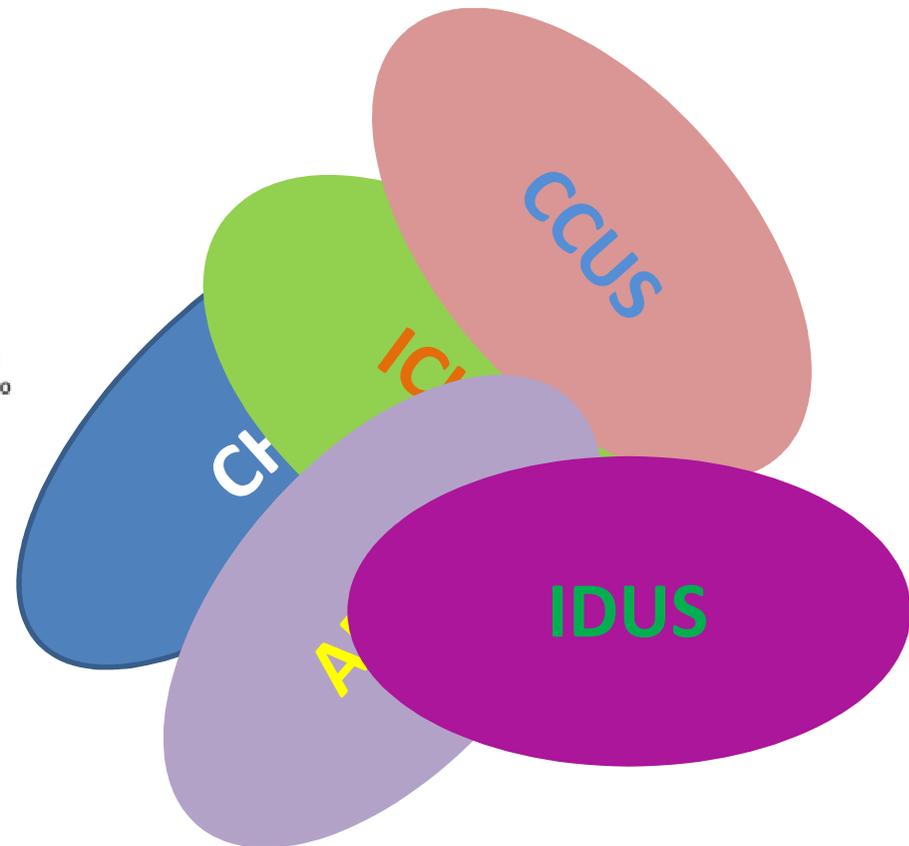
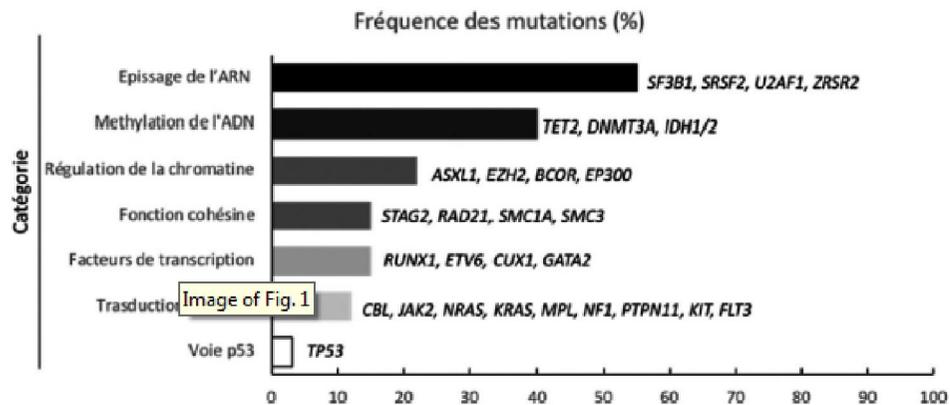
Unbalanced abnormalities	Balanced abnormalities
-7 or del(7q)	t(11;16)(q23;p13.3)
-5 or del(5q)	t(3;21)(q26.2;q22.1)
i(17q) or t(17p)	t(1;3)(p36.3;q21.1)
-13 or del(13q)	t(2;11)(p21;q23)
del(11q)	inv(3)(q21q26.2)
del(12p) or t(12p)	t(6;9)(p23;q34)
del(9q)	
idic(X)(q13)	

Complex karyotype (3 or more chromosomal abnormalities) involving one or more of the above abnormalities.

- **Anomalies cytogénétiques posant le diagnostic de SMD, même en l'absence de signes de dysplasie au myélogramme (OMS 2016)**
- **+8, -Y, -20q : insuffisants**
- Diagnostic, pronostic (R-IPSS) et thérapeutique (del5q et lenalidomide)

Anomalies moléculaires

- 80 à 90% des patients
- Définition de nouveaux stades précurseurs de SMD



D'après Kennedy, J Clin Oncol 2017

Etats précurseurs de SMD

- **Hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé (CHIP)**
 - Présence d'au moins une mutation somatique retrouvée dans les SMD ou dans les néoplasies myéloïdes, avec une VAF $\geq 2\%$
 - **Absence de cytopénie persistante**
 - Exclusion de toute hémopathie myéloïde sous-jacente pouvant expliquer la/les mutation(s) somatique(s)

Mutations retrouvées dans les CHIP

Gene Abbreviation	Gene Name	Chromosome Location	Frequency*	
			MDS	CHIP
<i>NRAS</i>	Neuroblastoma RAS oncogene	1p13.2	+/-	-
<i>DNMT3A</i>	DNA-methyltransferase 3 alpha	2p23	+	+
<i>SF3B1</i>	Splicing factor 3b, subunit 1	2q33.1	+	+/-
<i>IDH1</i>	Isocitrate dehydrogenase 1	2q33.3	+/-	-
<i>GATA2</i>	GATA binding protein 2	3q21.3	-	-
<i>KIT</i>	V-kit oncogene homolog	4q11-12	+/-	-
<i>TET2</i>	Tet methylcytosine deoxygenase 2	4q24	+	+
<i>NPM1</i>	Nucleophosmin	5q35.1	-	-
<i>EZH2</i>	Enhancer of zeste homolog 2	7q35-36	+/-	-
<i>JAK2</i>	Janus Kinase 2	9p24	+/-	+
<i>CBL</i>	CBL proto-oncogene	11q23.3	+/-	+/-
<i>KRAS</i>	Kirsten sarcoma viral oncogene	12p12-11	-	-
<i>ETV6</i>	Ets variant 6	12p13	-	-
<i>FLT3</i>	Fms-related tyrosine kinase 3	13q12	-	-
<i>IDH2</i>	Isocitrate dehydrogenase 2	15q26.1	-	-
<i>TP53</i>	Tumor protein p53	17p13.1	+/-	+/-
<i>PRPF8</i>	Pre-mRNA processing factor 8	17p13.3	-	-
<i>SRSF2</i>	Serine/arginine-rich splicing factor 2	17q25.1	+	+/-
<i>CEBPA</i>	CCAAT/enhancer-binding protein A	19q13.1	-	-
<i>ASXL1</i>	Additional sex combs like 1	20q11	+	+
<i>U2AF1</i>	U2s nuclear RNA auxiliary factor 1	21q22.3	+/-	-
<i>RUNX1</i>	Runt-related transcription factor 1	21q22.12	+/-	-
<i>BCOR</i>	BCL6 Corepressor	Xp11.4	-	-
<i>ZRSR2</i>	Zinc finger (CCCG type)	Xp22.1	+/-	-
<i>STAG2</i>	Cohesin complex factor	Xq25	+/-	-

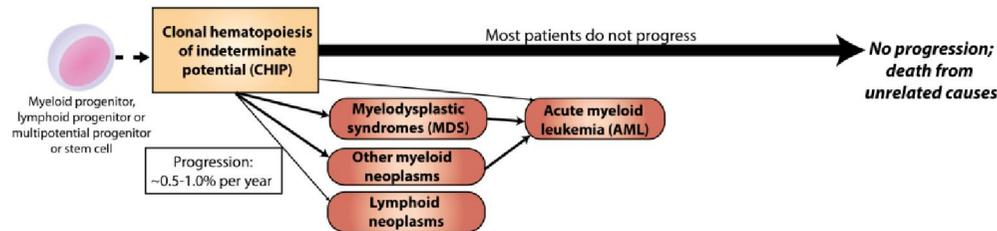
Gene names refer to standard nomenclature. MDS, myelodysplastic syndromes; CHIP, clonal hematopoiesis of indeterminate potential.

*Score of frequency: -, <1%; +/-, 1-10%; +, >10% of all patients.

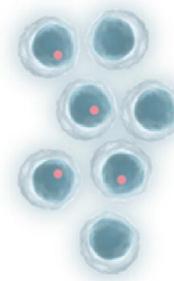
The presence of multiple mutations typically seen in MDS (e.g. *SF3B1*, *SRSF2*) increases the likelihood that the patient suffers from MDS or will develop MDS.

Evolution des CHIP

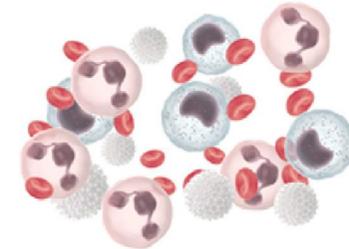
Risque x10 de développer une hémopathie myéloïde



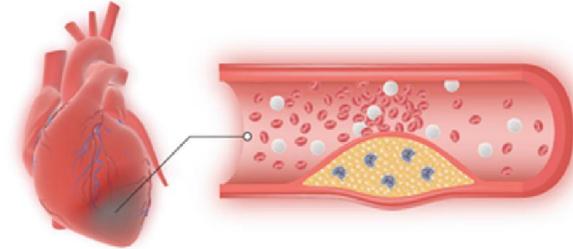
Clinical implications of clonal hematopoiesis



• Increased risk of hematologic cancer



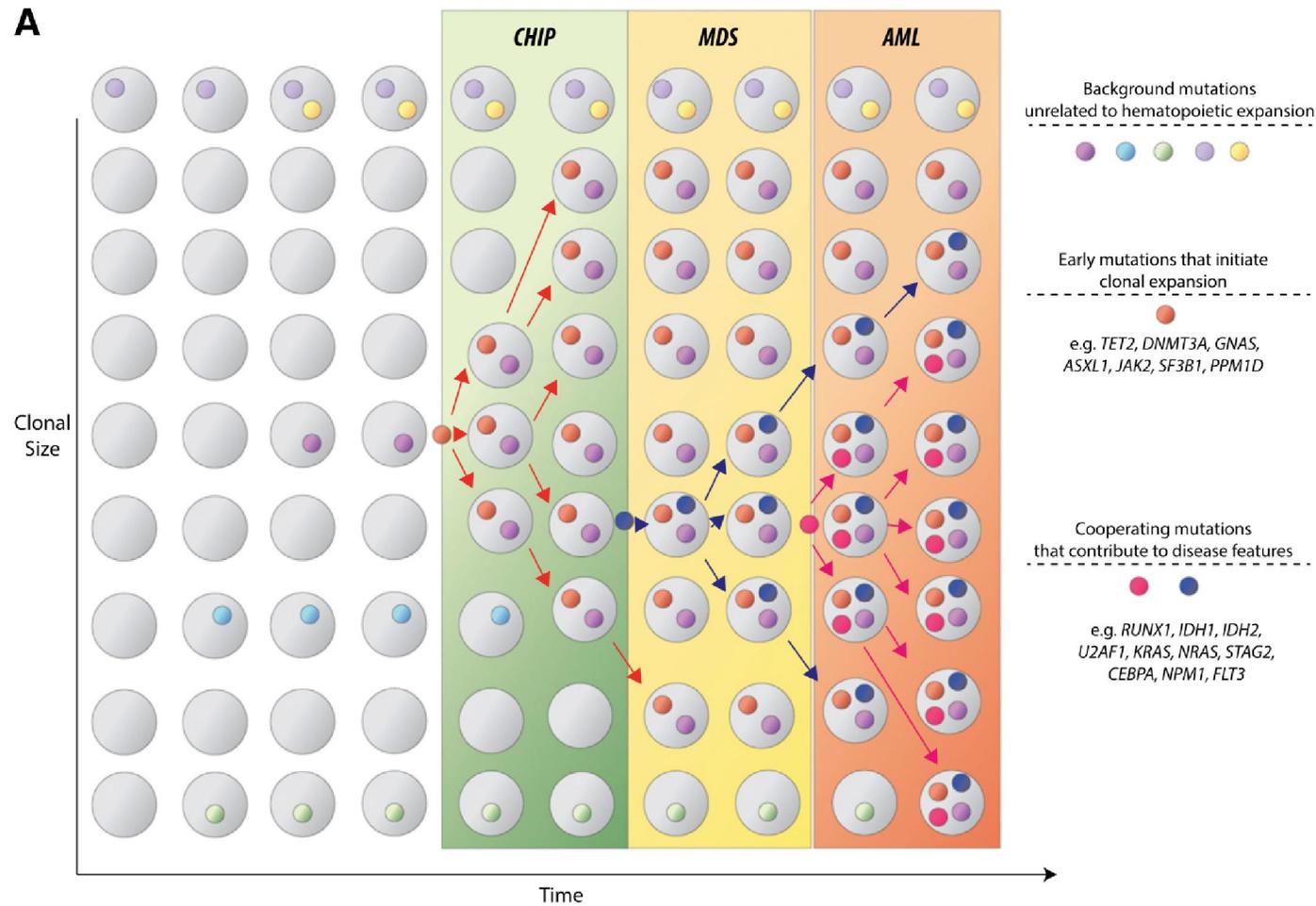
• Increased risk of atherosclerosis and cardiovascular mortality



• Increased risk of therapy-related myeloid neoplasm after exposure to radio/chemotherapy



Evolution des CHIP



Accumulation séquentielle de mutations : développement hémopathies myéloïdes

Steensma, Blood 2015

Etats précurseurs de SMD

- **Cytopénie clonale de signification indéterminée (CCUS)**
 - Présence d'au moins une mutation somatique retrouvée dans les SMD ou dans les néoplasies myéloïdes, avec une VAF $\geq 2\%$
 - **Cytopénie(s) persistante(s) (≥ 4 mois)**
 - Exclusion de toute hémopathie myéloïde sous-jacente pouvant expliquer la/les mutation(s) somatique(s)
 - Exclusion de toute autre cause pouvant expliquer la (les) cytopénie(s)
- Haut risque de progression en SMD si mutations *U2AF1*, *ZRSR2*, *SRSF2*, *JAK2* ou *RUNX1* (80-90% à 5 ans)
- Risque plus faible (50%) si mutations *TET2*, *DNMT3A* et *ASXL1*

Etats précurseurs de SMD

- **Cytopénie idiopathique de signification indéterminée (ICUS)**
 - Cytopénies persistantes depuis au moins 6 mois
 - Exclusion de toute autre cause pouvant expliquer la (les) cytopénie(s)
 - Exclusion de toute hémopathie myéloïde sous-jacente pouvant expliquer la (les) cytopénie(s)
- Evolution clinique des ICUS variable et non prévisible
- Présence d'une anomalie clonale de faible taille détectée par FISH au diagnostic : risque plus élevé de progression en SMD/LAM

R-IPSS moléculaire

Cohorte d'entraînement constituée de 2957 patients

Cohorte test sur 752 patients Japonais

Characteristic	n = 2,957
Median follow-up, years	3.8
Age at diagnosis, years (95th percentile range)	72 (39–88)
Median bone marrow blasts, % (95th percentile range)	3 (0–16)
Median hemoglobin, g/dL (range)	10 (6–14)
Platelet count $\times 10^9/L$ (range)	130 (13–542)

**Data adapted from Papaemmanuil E, 2021.¹*

R-IPSS moléculaire

124 gènes testés, 9254 mutations détectées (VAF > 2%)

TET2 muté chez 31% des patients

3 critères principaux : LFS, OS et le temps de transformation en LAM

Characteristic	All Patients (N = 2957)
Therapy-related MDS, %	8
Treated with disease-modifying agents according to guidelines, %	30
Median follow-up, yr	3.8
≥1 oncogenic lesion, %*	94
Median number oncogenic lesions per patient, n (range)	4 (0-20)

R-IPSS moléculaire

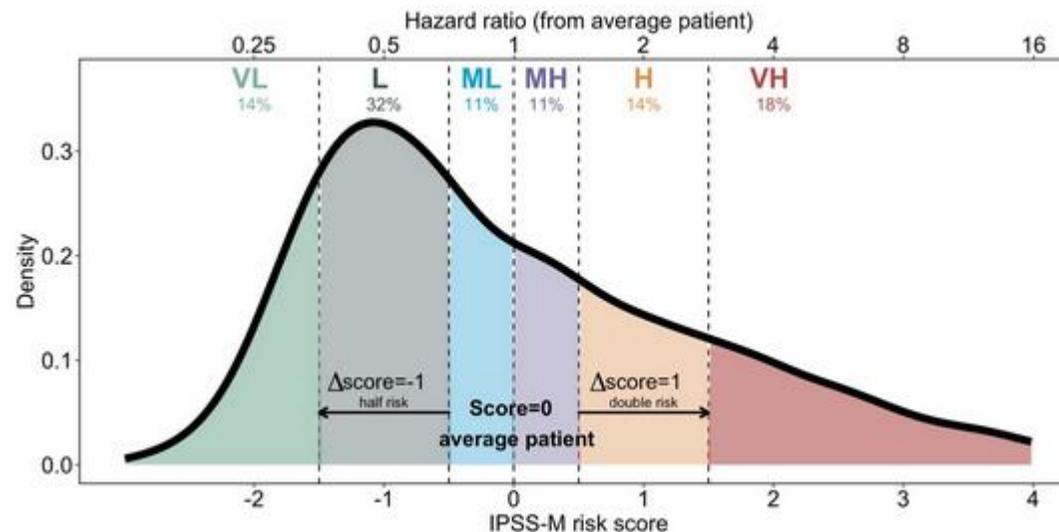
Score IPSS-M

- 1) Hémoglobine, taux de plaquettes et blastose médullaire
- 2) Catégorie cytogénétique R-IPSS
- 3) 22 altérations rencontrées chez 21 gènes
- 4) Nombre de mutations sur 17 gènes supplémentaires

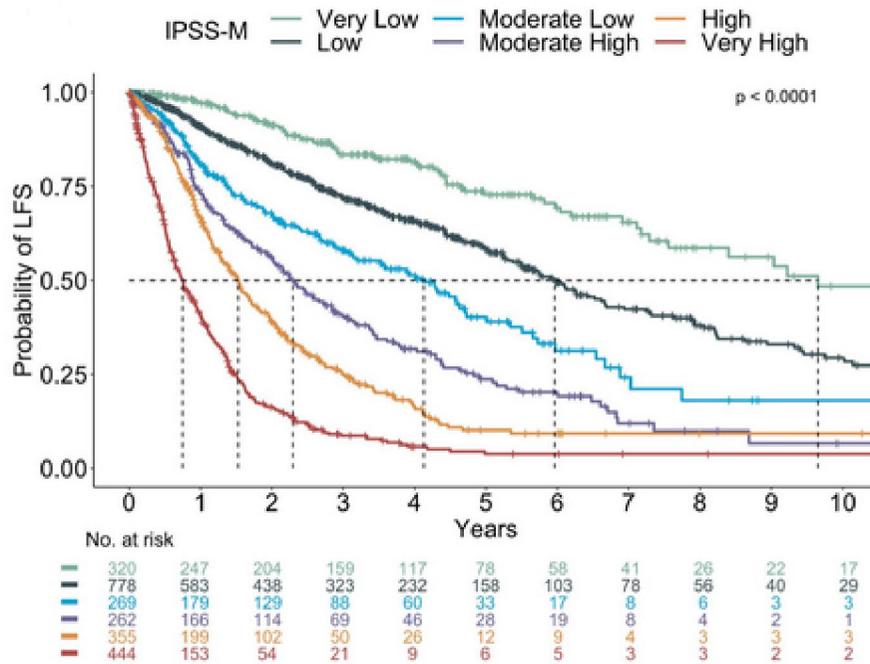
TP53 (7%)
MLL-PTD (2,5%)
FLT3 (1,1%)
Associations les plus fortes

SF3B1 : association avec une meilleure survie

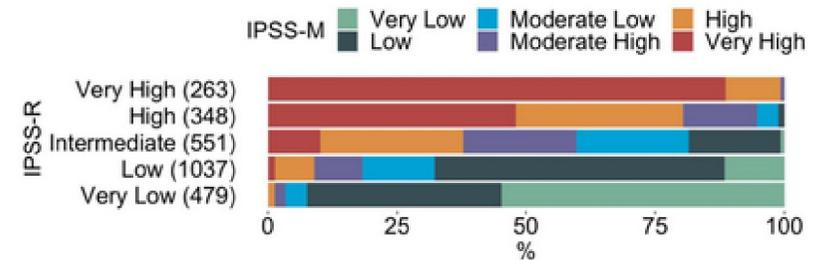
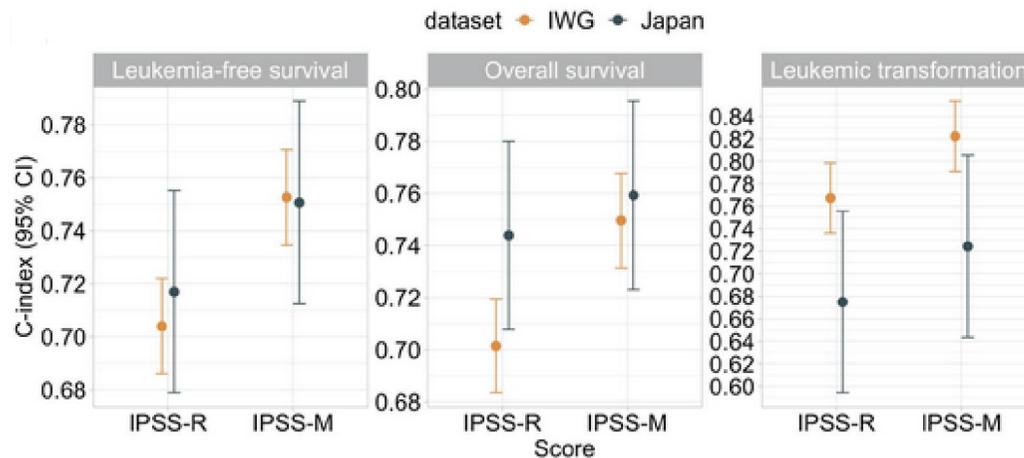
Patient moyen = 0



R-IPSS moléculaire



46% des patients reclassés (selon R-IPSS)

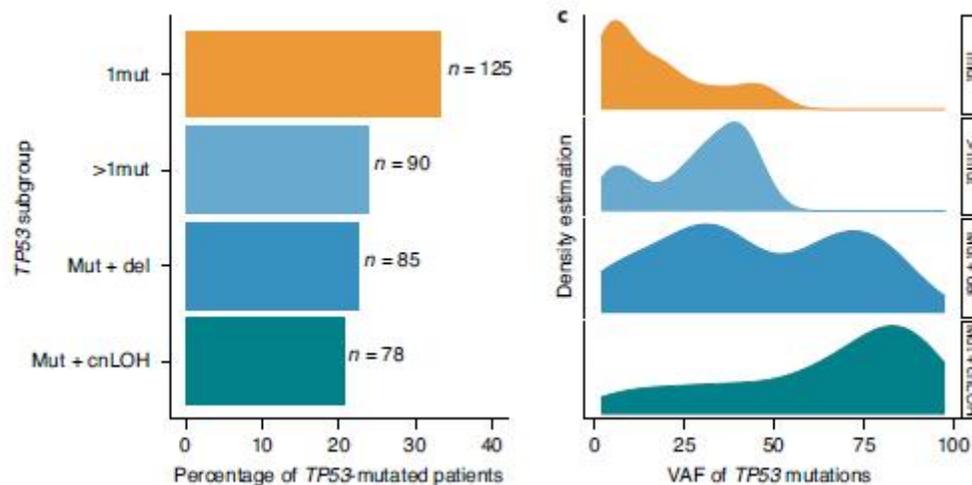


Bernard, ASH 2021

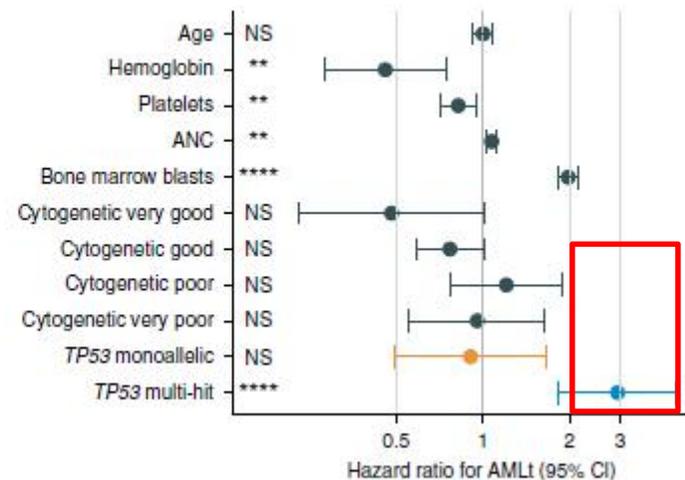
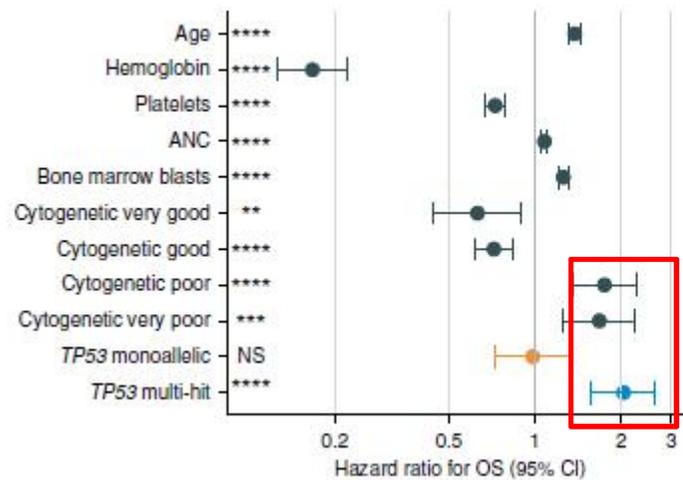
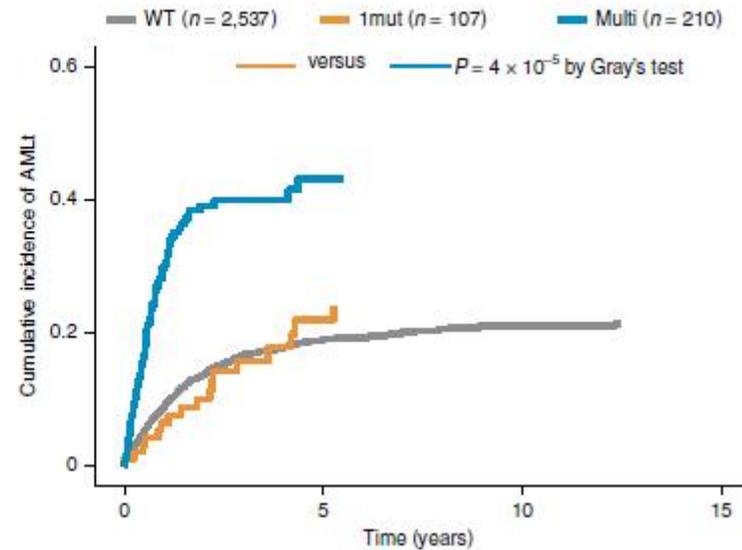
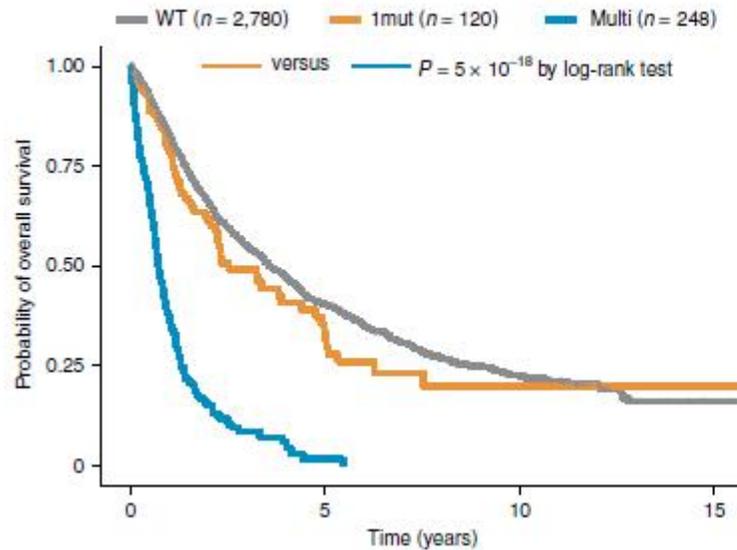
TP53

Implications of *TP53* allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes

3324 patients SMD et 378 avec altération de *TP53*



TP53



Bien distinguer *TP53* simple muté des mutations multiples!

Hémopathies myéloïdes familiales

Table 17. Classification of myeloid neoplasms with germ line predisposition

Myeloid neoplasm classification

Myeloid neoplasms with germ line predisposition without a preexisting disorder or organ dysfunction

AML with germ line *CEBPA* mutation

Myeloid neoplasms with germ line *DDX41* mutation*

Myeloid neoplasms with germ line predisposition and preexisting platelet disorders

Myeloid neoplasms with germ line *RUNX1* mutation*

Myeloid neoplasms with germ line *ANKRD26* mutation*

Myeloid neoplasms with germ line *ETV6* mutation*

Myeloid neoplasms with germ line predisposition and other organ dysfunction

Myeloid neoplasms with germ line *GATA2* mutation

Myeloid neoplasms associated with BM failure syndromes

Myeloid neoplasms associated with telomere biology disorders

JMML associated with neurofibromatosis, Noonan syndrome or

Noonan syndrome-like disorders

Myeloid neoplasms associated with Down syndrome*

Hémopathies myéloïdes
« pures »

Hémopathies myéloïdes avec
thrombopénie préalable

Hémopathies myéloïdes
« syndromiques »

*Lymphoid neoplasms also reported.

Hémopathies myéloïdes familiales

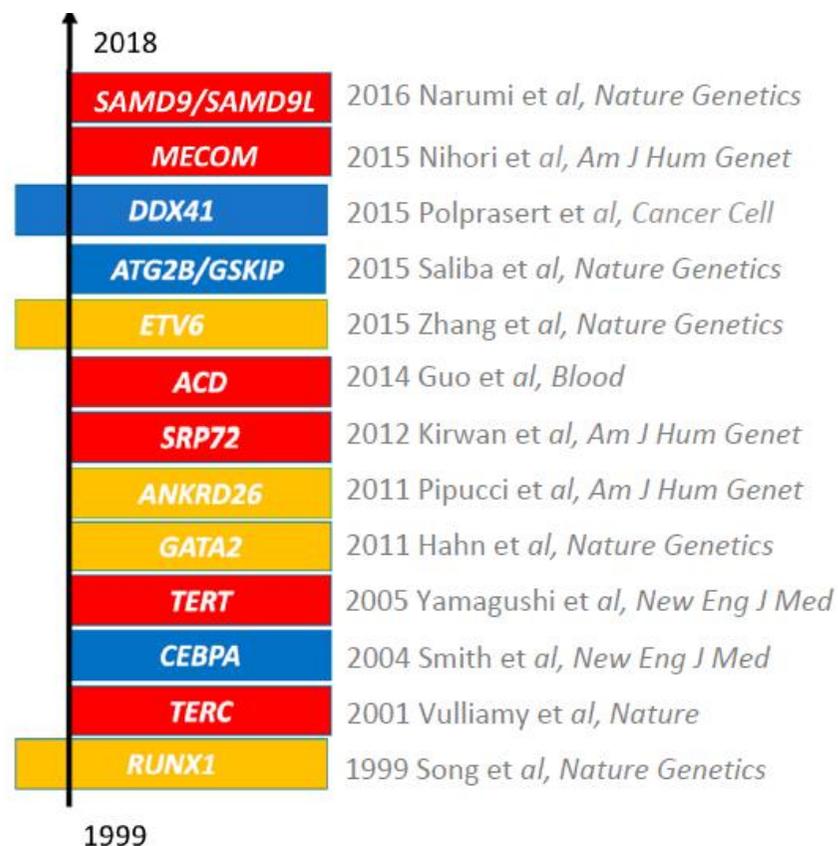
1951 : « **Familial leukemia**: a report of leukemia in five siblings »
(Anderson RC. AMA Am J Dis Child)

1978 : « A fatal myeloproliferative syndrome in a family with **thrombocytopenia** and platelet dysfunction »
(Luddy RE et al. Cancer)

1985 : « Studies of a **Familial Platelet Disorder (FPD)** »
(Downton SB et al. Blood)

1996 : « Linkage of a FPD with a propensity to develop myeloid malignancies to human **chromosome 21q22.1-22.2** »
(Ho CY, et al. Blood)

1999 : « **Haploinsufficiency of CBFA2** causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia »
(Song W-J et al. Nat Genet.)

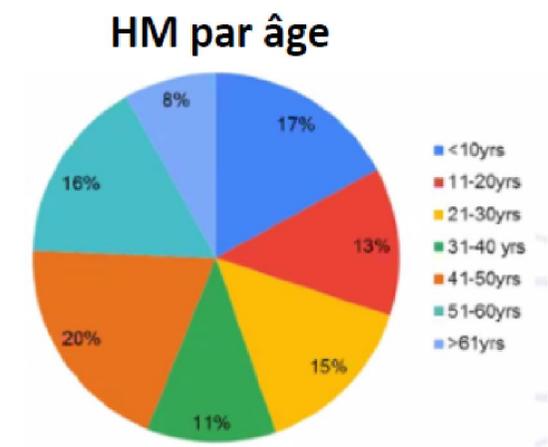
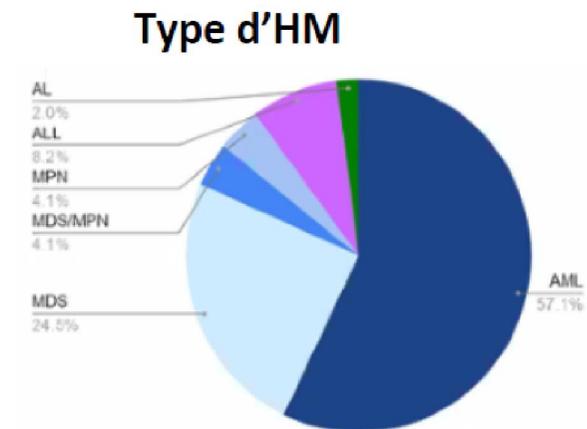


Lymphoid

Myeloid

Exemple : mutations germinales de *RUNX1*

- **RUNX1** : facteur de transcription et rôle épigénétique large
- **Thrombopénie modérée** : signe constant (60-150 G/L)
- **Hémopathies malignes** : **76%** (à 50 ans)
 - **SMD et LAM +++**
 - 1/4 des familles \geq 1 hémopathie lymphoïde
- **Age médian** : **30 ans** mais très variable



Cytométrie en flux et SMD

Diagnostic

-RED-score

-score d'Ogata } iFS
-score FCSS }

-IMDS-Flow
erythroid FC score

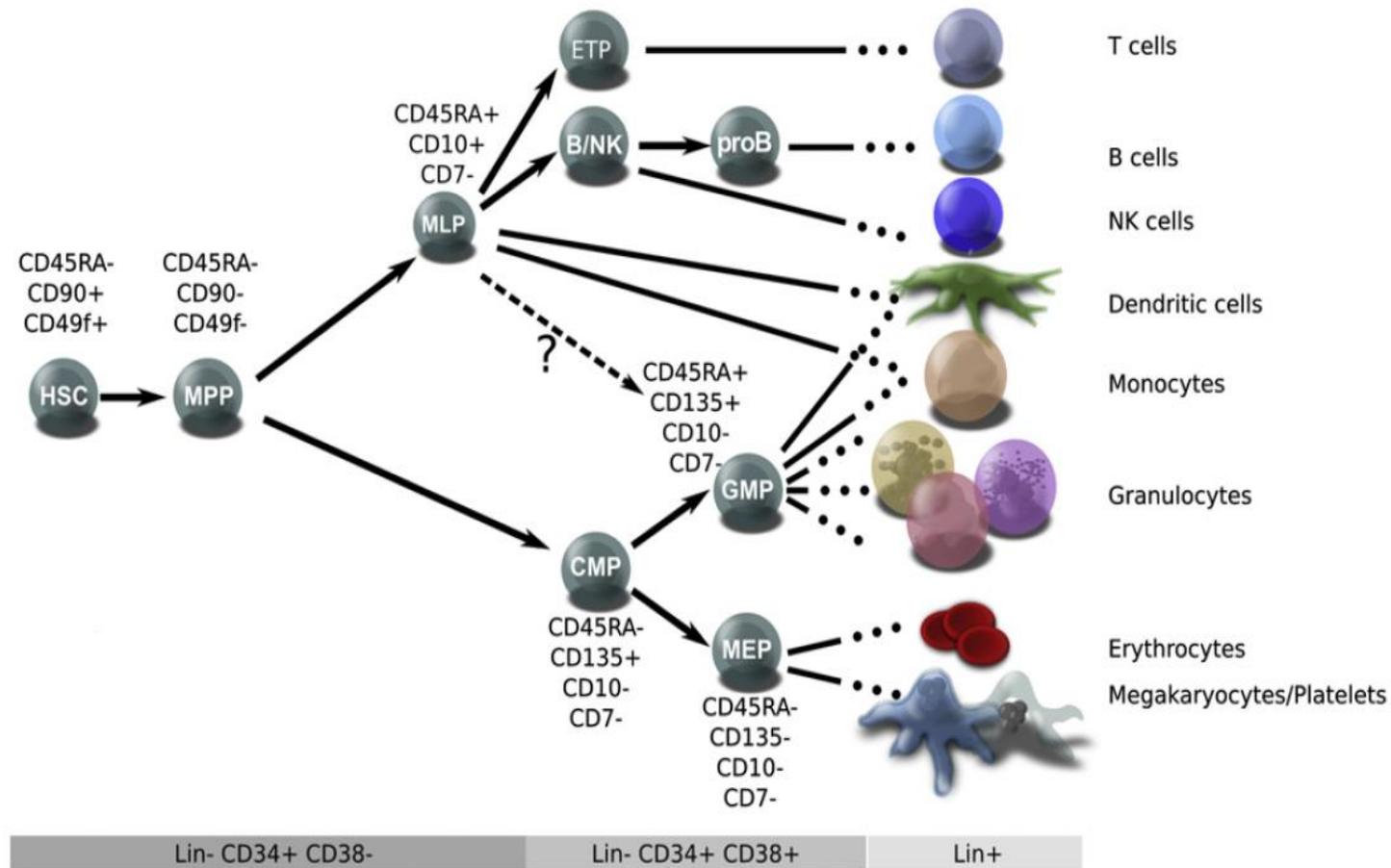
Pronostic

-score d'Ogata

-FCSS

-MFS

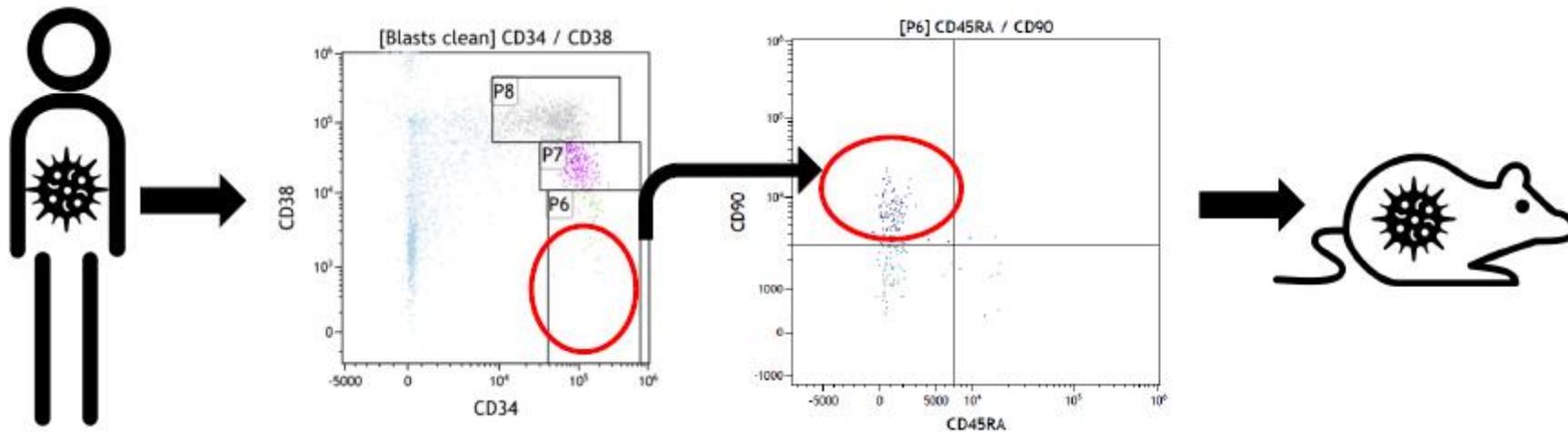
Cellules souches myélodysplasiques



↓
 Leucémogénèse (versant pathologique): CSL enrichies dans la sous fraction CD34+ CD38-

Cellules souches myélodysplasiques

- Cellules capables d'initier un SMD lors d'expériences de xénogreffes sériées

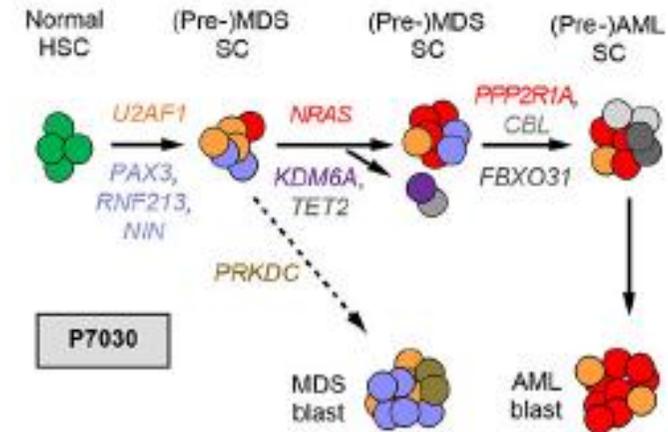
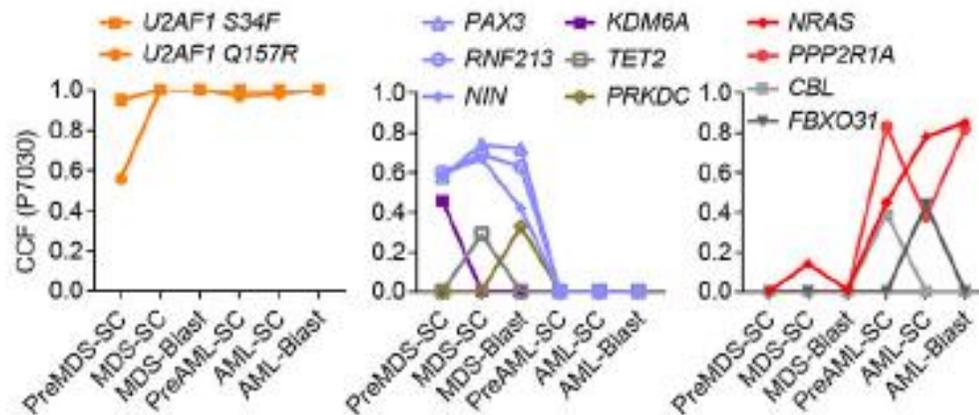


**CSMD enrichies dans le compartiment
CD34+CD38-CD90+ (= compartiment des HSCs)**

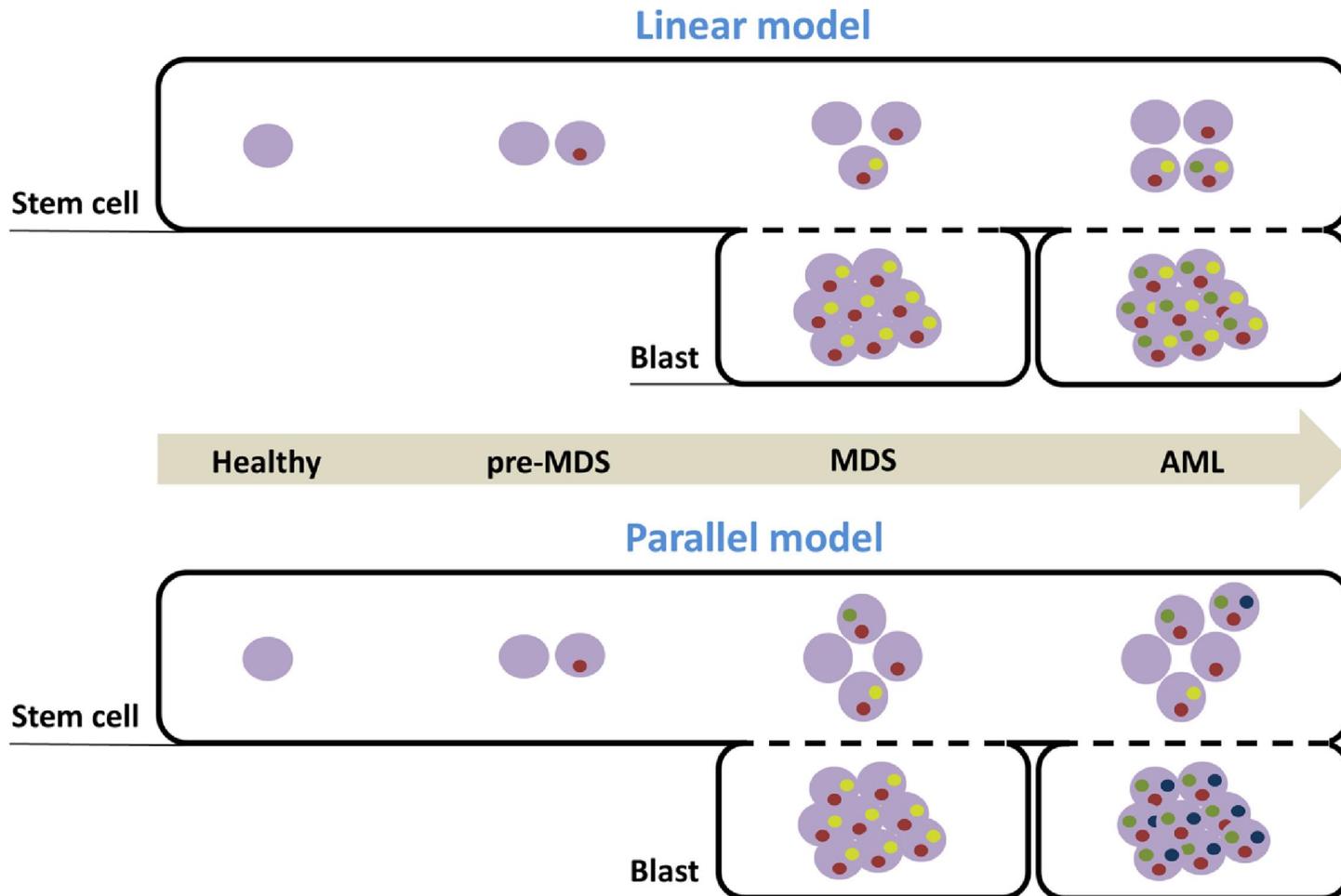
*Pang, PNAS 2013
Tehranchi, NEJM 2010
Woll, Cancer Cell 2014*

Cellules souches myélodysplasiques

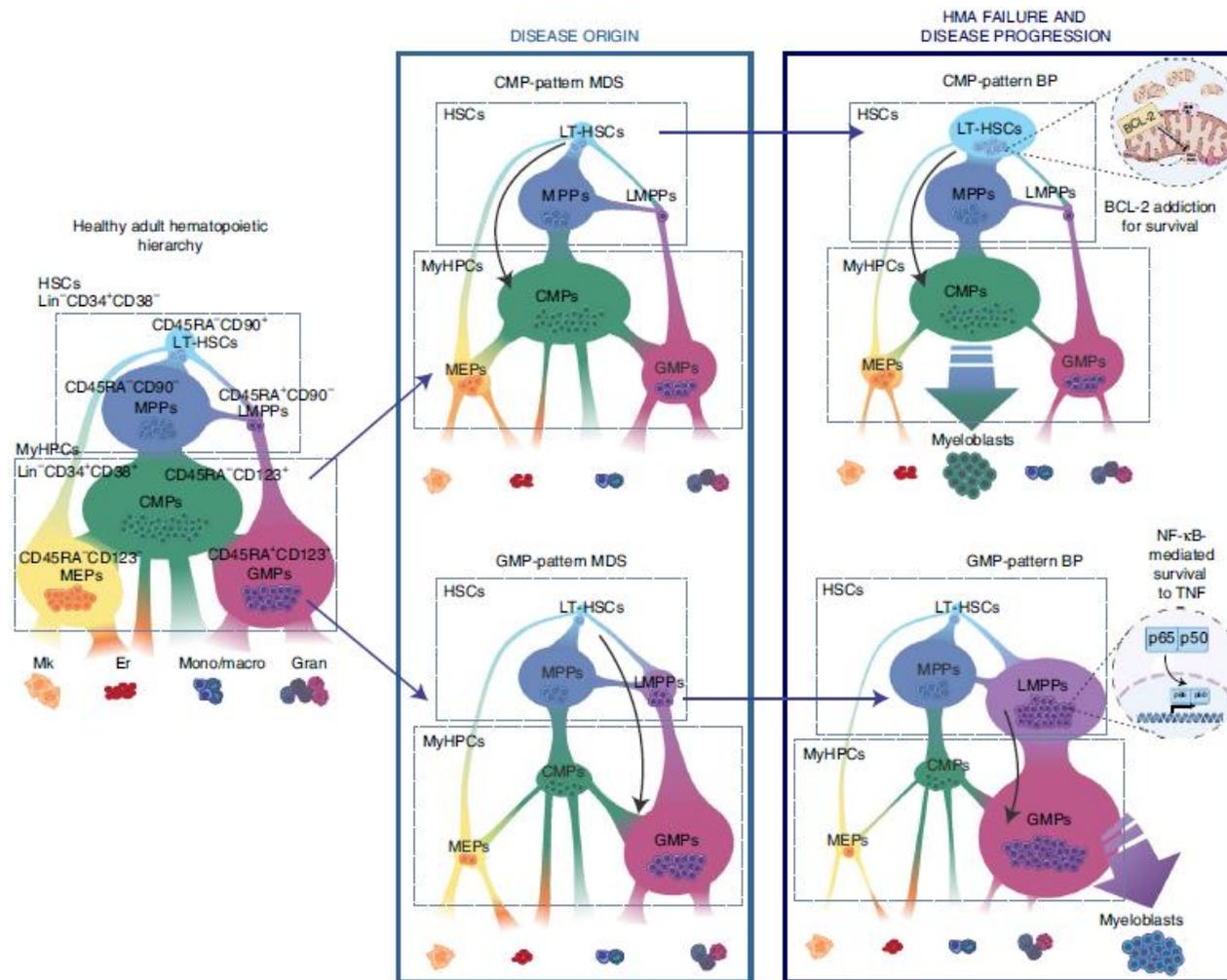
- Evolution naturelle des SMD en LAM
- Quels évènements conduisent les CSM à se transformer en CSL?
- Etude des anomalies moléculaires des CSM, CSL à l'échelle unicellulaire
 - Evolution parallèle à partir de cellules souches pré-SMD en CSM ou CSL selon deux branchements différents



Cellules souches myélodysplasiques



Cellules souches myélodysplasiques

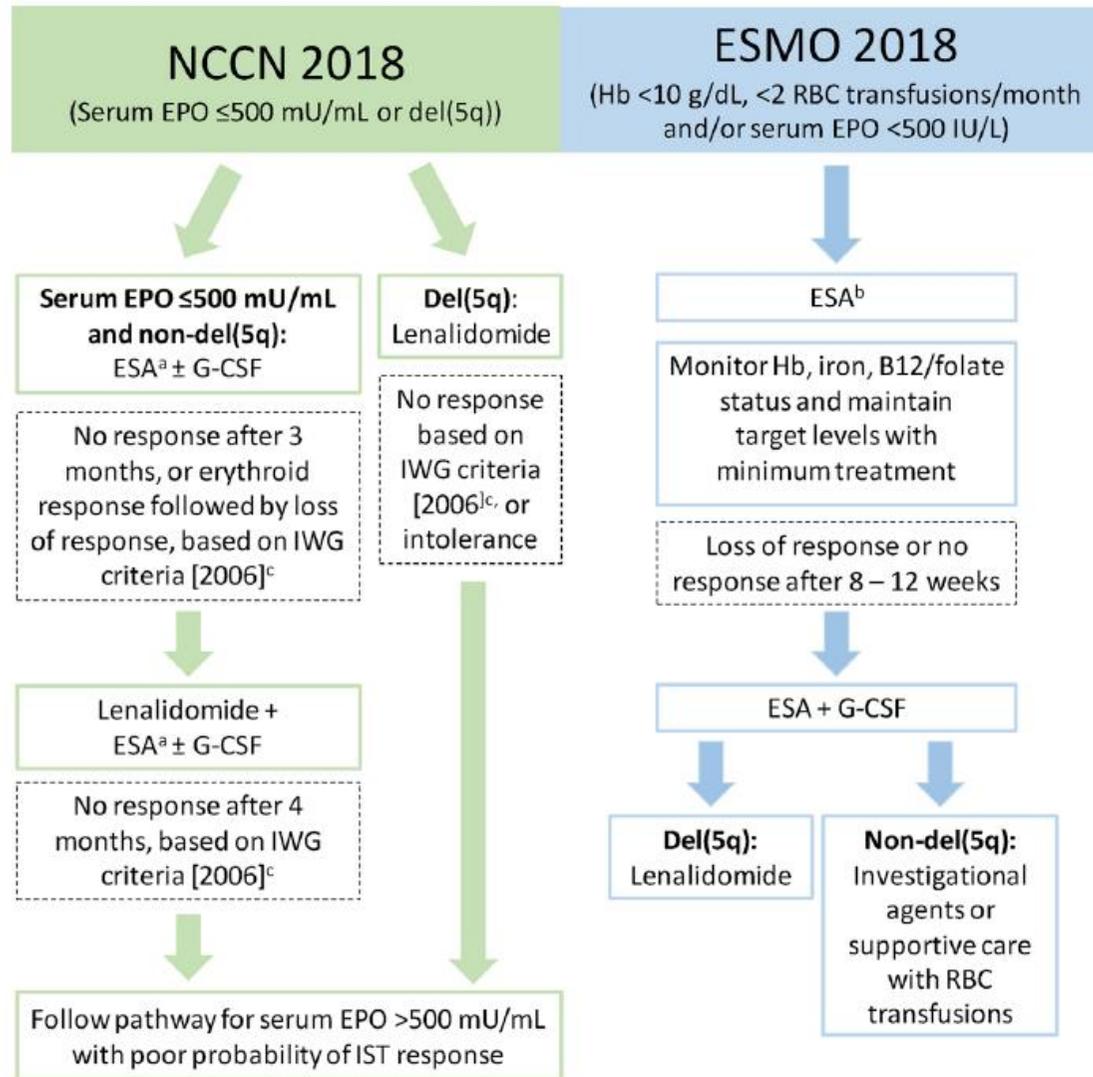


Actualités thérapeutiques

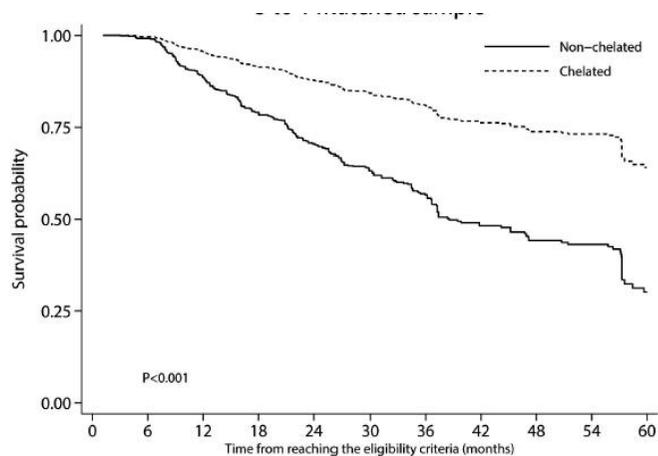
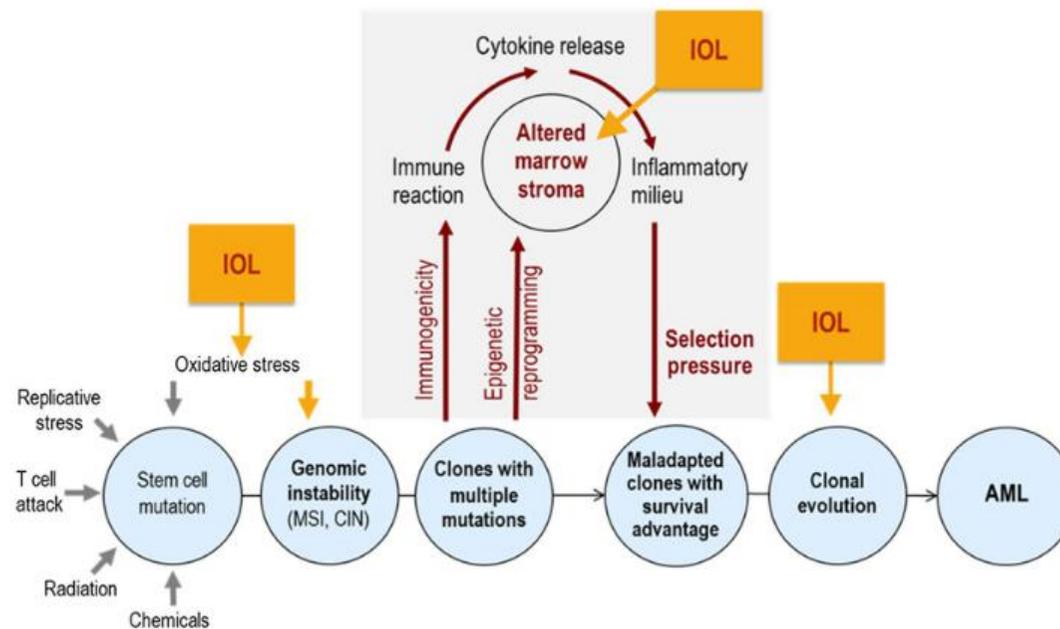
Le traitement des SMD

- **SMD de faible risque**
 - EPO
 - Chélation fer
 - Luspatercept
- **SMD de haut risque**
 - HMA
 - Nouveaux traitements
 - Venetoclax
 - Rigosertib
 - Inhibiteur *TP53*
 - Anti *IDH*

SMD faible risque



Chélation du fer

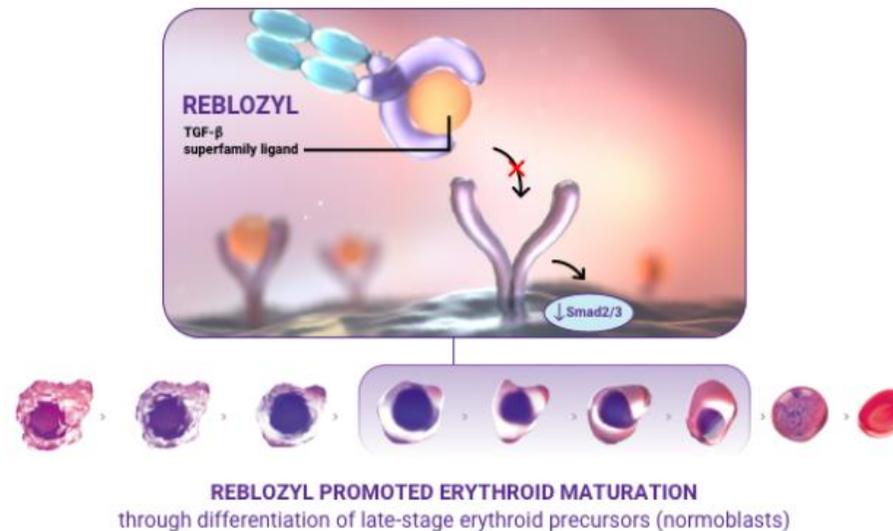


Importance de la chélation du fer sur la survie des SMD de faible risque

Gattermann, *Int J Hematol* 2017
Hoeks, *Haematologica* 2020

Luspatercept

- 1^{re} molécule agissant directement sur la maturation érythroïde



- Inhibition de Smad2/3 : **promotion de l'érythropoïèse tardive**

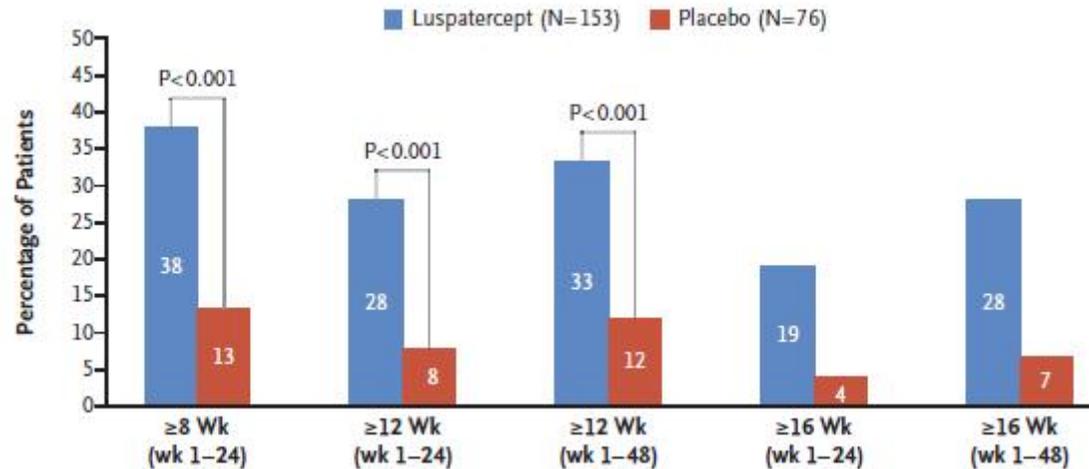
Etude MEDALIST

Etude randomisée en double aveugle, placebo vs luspatercept
SMD faible risque avec sidéroblastes en couronne

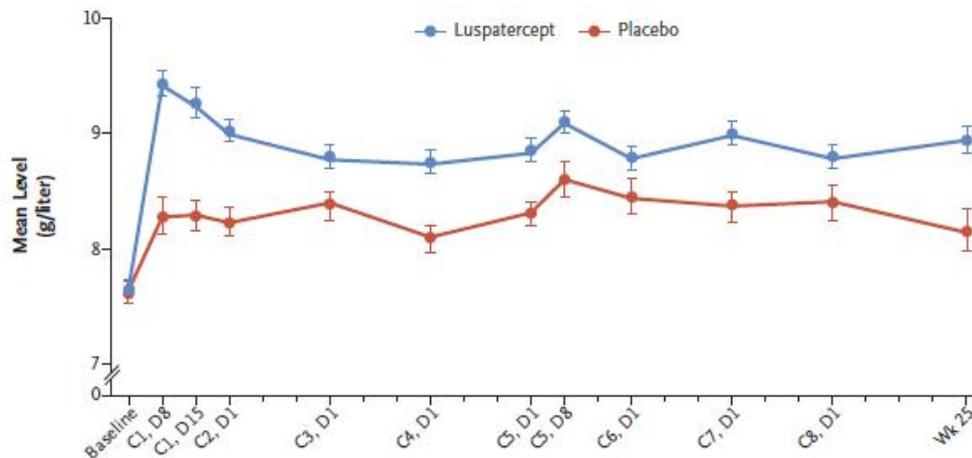
Characteristic	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)	Total (N=229)
Median age (range) — yr	71 (40–95)	72 (26–91)	71 (26–95)
Male sex — no. (%)	94 (61)	50 (66)	144 (63)
Median time since original diagnosis of MDS (range) — mo	44.0 (3–421)	36.1 (4–193)	41.8 (3–421)
WHO classification of MDS — no. (%) [†]			
MDS with refractory anemia with ring sideroblasts	7 (5)	2 (3)	9 (4)
MDS with refractory cytopenia with multilineage dysplasia [‡]	145 (95)	74 (97)	219 (96)
IPSS-R risk category — no. (%) [§]			
Very low	18 (12)	6 (8)	24 (10)
Low	109 (71)	57 (75)	166 (72)
Intermediate	25 (16)	13 (17)	38 (17)
Median serum erythropoietin level (range) — U/liter [¶]	156.9 (12–2454)	130.8 (29–2760)	153.2 (12–2760)
Serum erythropoietin level category — no. (%)			
<100 U/liter	51 (33)	31 (41)	82 (36)
100 to <200 U/liter	37 (24)	19 (25)	56 (24)
200 to 500 U/liter	43 (28)	15 (20)	58 (25)
>500 U/liter	21 (14)	11 (14)	32 (14)
Missing data	1 (1)	0	1 (<1)
Mutated <i>SF3B1</i> — no./total no. (%)	138/148 (93)	64/74 (86)	202/222 (91)
Median red-cell transfusion burden (range) — no. of units/8 wk over period of 16 wk**	5 (1–15)	5 (2–20)	5 (1–20)
Red-cell transfusion-burden category — no. (%)			
≥6 units/8 wk	66 (43)	33 (43)	99 (43)
4 to <6 units/8 wk	41 (27)	23 (30)	64 (28)
<4 units/8 wk	46 (30)	20 (26)	66 (29)
Median pretransfusion hemoglobin level (range) — g/dl ^{††}	7.6 (6–10)	7.6 (5–9)	7.6 (5–10)
Received ESA previously — no. (%)	148 (97)	70 (92)	218 (95)
Disease refractory to ESA — no./total no. (%)	144/148 (97)	69/70 (99)	213/218 (98)
Discontinued previous ESA-containing regimen owing to an adverse event — no./total no. (%)	4/148 (3)	1/70 (1)	5/218 (2)
Previous iron chelation therapy — no. (%)	71 (46)	40 (53)	111 (48)
Median platelet count (range) — 10 ⁹ /liter	235.0 (59–892)	222.5 (60–689)	234.0 (59–892)

Fenaux, *N Engl J Med* 2020

Etude MEDALIST



95% des patients sous luspatercept atteignent une **indépendance transfusionnelle d'au moins 8 semaines**



2,5g d'Hb chez les patients répondeurs au luspatercept

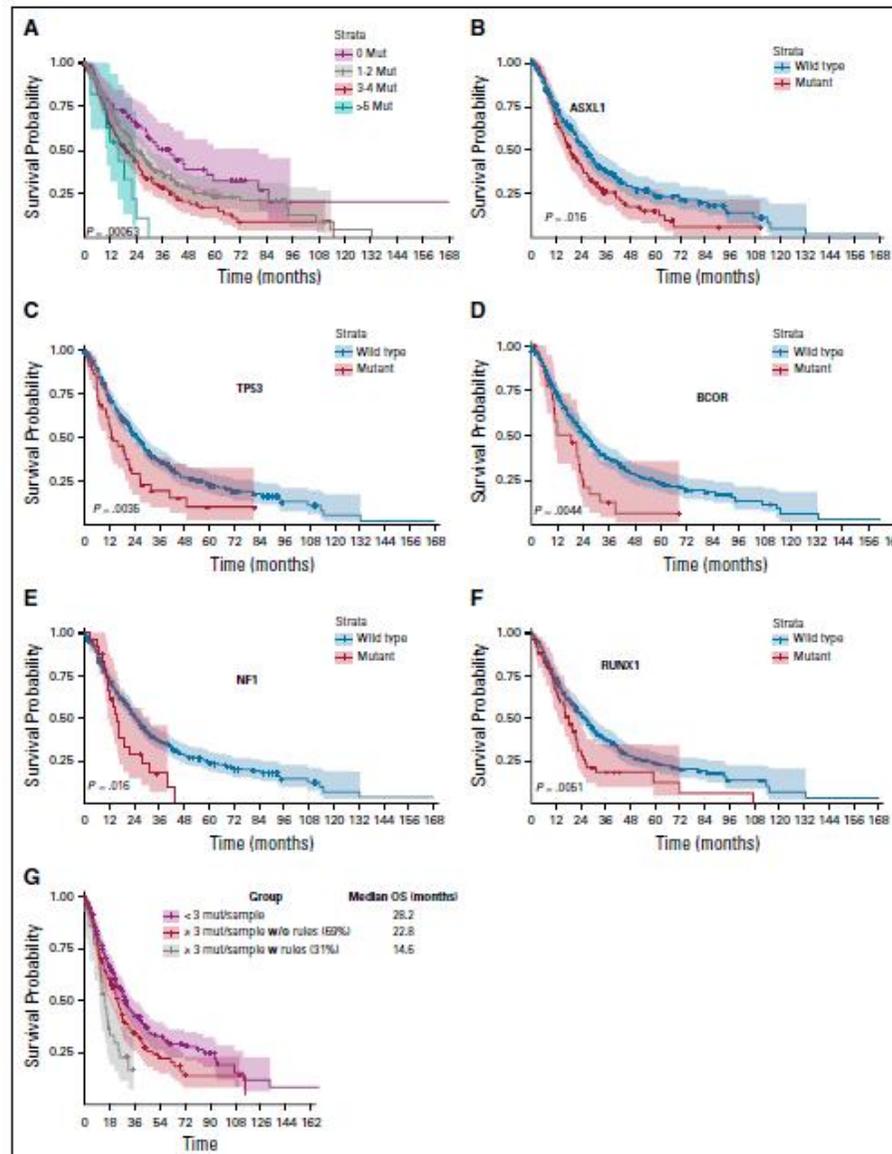
SMD de haut risque : agents hypométhylants

TABLE 3. Genomic Biomarkers Defined by the Recommender System
Association Rules for Resistance to HMAs

<i>ASXL1, NF1</i>
<i>ASXL1, EZH2, TET2</i>
<i>ASXL1, EZH2, RUNX1</i>
<i>EZH2, SRSF2, TET2</i>
<i>ASXL1, EZH2, SRSF2</i>
<i>ASXL1, RUNX1, SRSF2</i>
<i>ASXL1, TET2, SRSF2</i>
<i>ASXL1, BCOR, RUNX1</i>

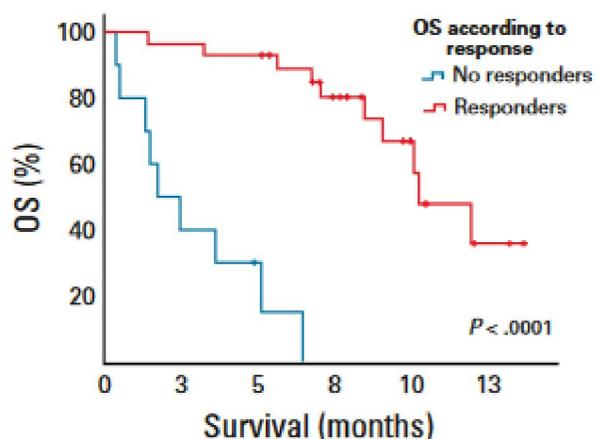
433 patients, 29 gènes
45% azacitidine, 40% decitabine, 15% combinaison

SMD de haut risque : agents hypométhylants



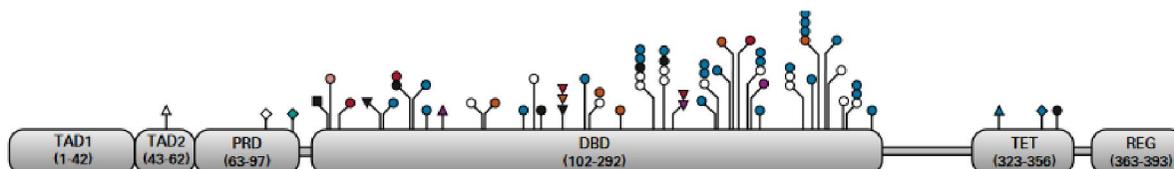
SMD de haut risque : eprenetapopt (APR-246)

Eprenetapopt Plus Azacitidine in *TP53*-Mutated Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia: A Phase II Study by the Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)



52 patients SMD/LAM *TP53* mutés
62% de réponses avec RC chez 47% des patients

Survie médiane : 10,4 mois

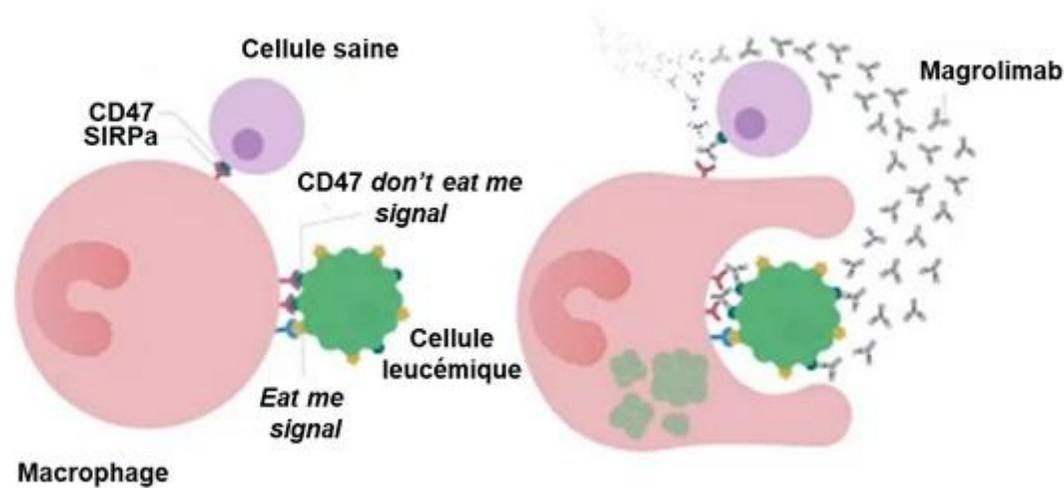


SMD de haut risque : venetoclax

Table 1. Selection of current clinical trials with venetoclax in MDS (Table view)

Study	Phase	Estimated Enrollment	Regimen	Disease	Criteria	Status
1 M15-531 (NCT02942290)	1	137	Venetoclax, Azacitidine	HR- MDS	Treatment naive	Recruitment completed, final results pending
2 M15-522 (NCT02966782)	1	70	Venetoclax, Azacitidine	MDS	r/r	Recruitment completed, final results pending
3 2019-0368 (NCT04160052)	1/2	116	Venetoclax, Azacitidine	MDS	Treatment naive, r/r	Recruiting
4 M15-954 (NCT04401748)	3	500	Venetoclax or Placebo + Azacitidine	HR- MDS	Treatment naive	Recruiting
5 STIMULUS-MDS3 (NCT04812548)	2	76	Sabatolimab (TIM-3 Monoclonal Antibody), Venetoclax, Azacitidine	HR- MDS	Treatment naive or nHSCT/niCTX	Not yet recruiting

SMD de haut risque : magrolimab



Essai phase Ib (AZA + magrolimab), 52 patients (65% mutés *TP53*)
44% de RC (48% chez patients mutés *TP53*)

Essai de phase 3 en cours (ENHANCE)

Conclusion

- Diagnostic biologique des SMD en 2022
 - Hémogramme
 - Myélogramme
 - Cytogénétique
 - Biologie moléculaire
- **Développement des CSMD à partir des HSC...**
- **... mais développement des SMD aux dépends des différents progéniteurs physiologiques (CMP et GMP ++)**
- **Nouvelles drogues prometteuses ++ (Luspatercept, APR-246)**

Remerciements

Collège d'Hématologie des Hôpitaux (V.Estève, O.Crépin)

Laboratoire Hématologie CHU Amiens (L.Garçon)

Service d'Hématologie Clinique CHU Amiens (JP. Marolleau)



Merci pour votre attention