

Les syndromes myélodysplasiques en 2014

Pierre FENAUX,
Hopital St Louis Université Paris 7 et GFM
Bastia



SMD: généralités

Hémopathie clonale des cellules souches médullaires caractérisées par:

- une hématopoïèse inefficace, avec des **cytopénies** contrastant avec une moelle riche
- **1/3 d'évolution en LAM**
- Maladie du sujet âgé (médiane d'âge 65-70 ans)

SMD en 2014

- Epidémiologie
- Biologie
- diagnostic
- Classification
- Facteurs pronostiques
- traitement

SMD en 2012

- Epidémiologie
- Biologie
- diagnostic
- Classification
- Facteurs pronostiques
- traitement

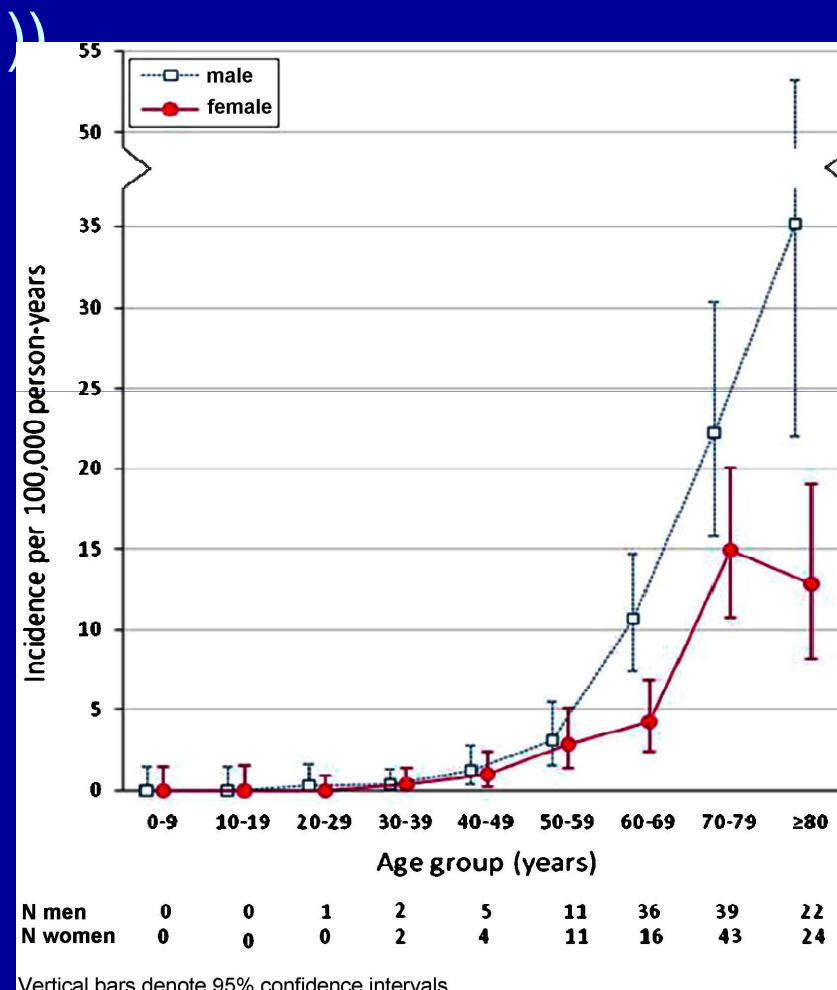
SMD: épidémiologie

- 4/100000 nouveaux cas/ an (environ 2500 nouveaux cas par an en France)
- Age moyen 65-70 ans, <10% des cas de moins de 50 ans

Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: Düsseldorf MDS-registry. (Neukirchen J, 2011)

incidence rate
4.15/100,000/year

point prevalence 7 per 100,000
persons



SMD: étiologie (connue dans 15% des cas)

- **Maladies constitutionnelles**: trisomie 21, Fanconi, neurofibromatose,

- **mutations germinales**: GATA2, RUNX 1

- **Expositions** : chimio (alkylants), radiothérapie, benzène

- **associations avec maladies immunologiques**

polychondrite atrophiante

arthrites séronégatives

vascularites, PR, Crohn...


Association between myelodysplastic syndromes and inflammatory bowel diseases. Report of seven new cases and review of the literature.

Leukemia. 1997

Association of myelodysplastic syndrome and relapsing polychondritis: further evidence.

Hebbar M, Leukemia. 1995



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Manifestations systémiques et auto-immunes des syndromes myélodysplasiques

Systemic and autoimmune manifestations in myelodysplastic syndromes

O. Fain^{a,*}, T. Braun^b, J. Stirnemann^a, P. Fenaux^b

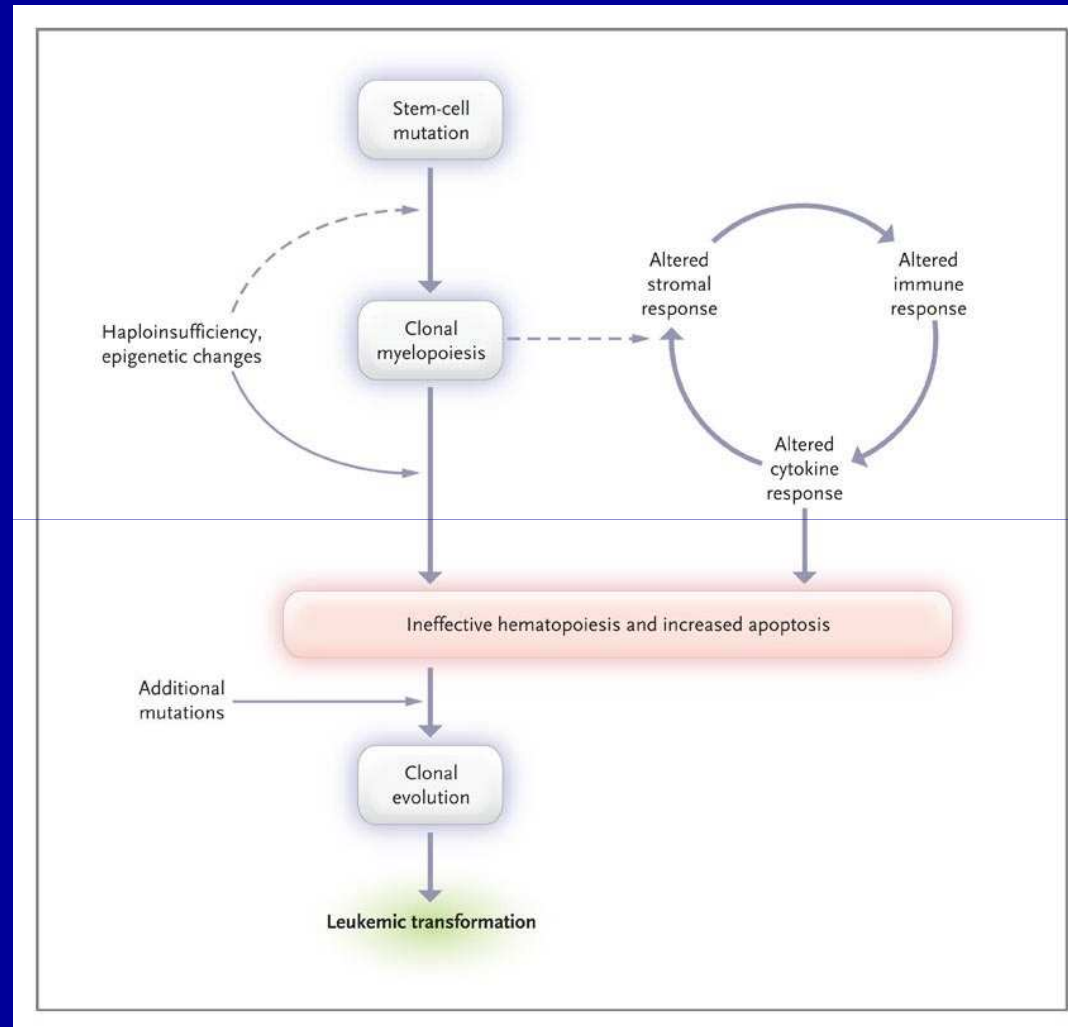
[Inflammatory arthritis in patients with myelodysplastic syndromes: a multicenter retrospective study and literature review of 68 cases.](#)

Mekinian A; Medicine 2014

SMD en 2014

- Epidémiologie
- **Biologie**
- diagnostic
- Classification
- Facteurs pronostiques
- traitement

Physiopathologie des SMD



Tefferi A, Vardiman J. N Engl J Med 2009;361:1872-1885

Physiopathologie des SMD

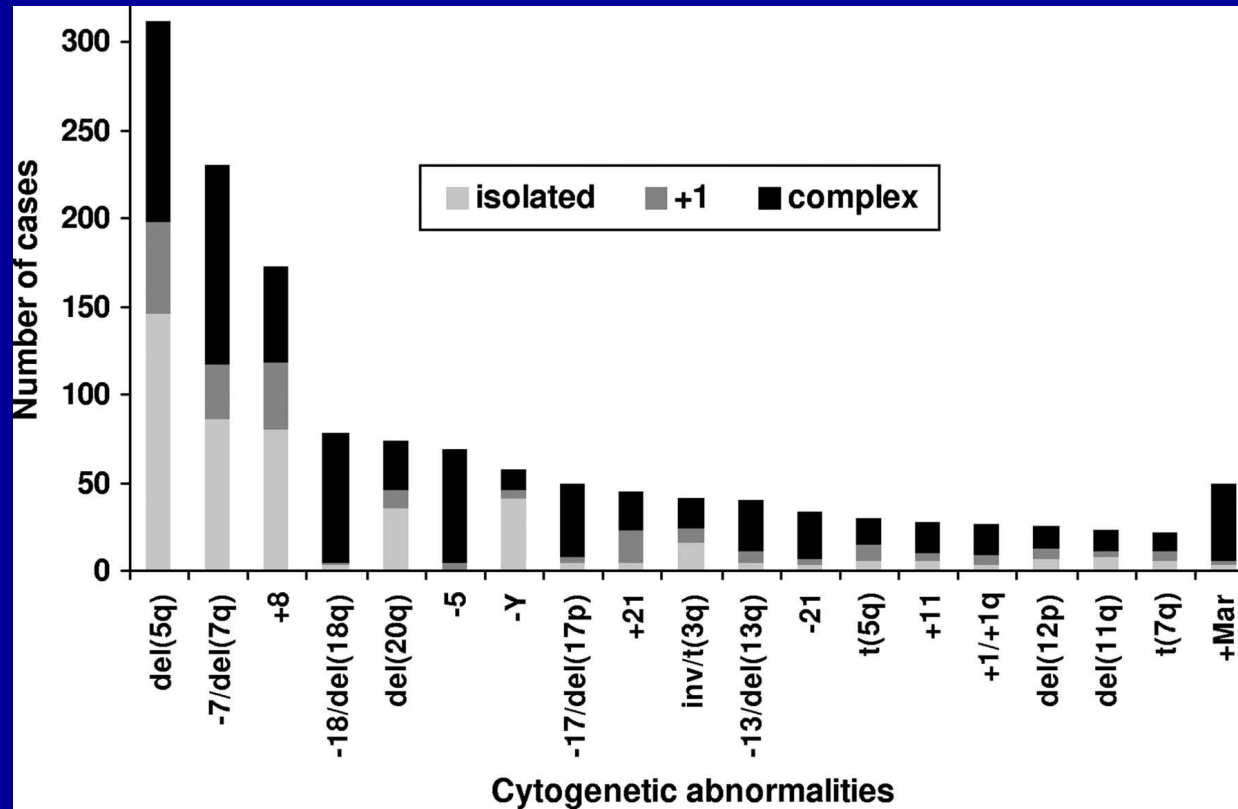
- **Clone anormal:**

- Anomalies Cytogénétiques
- Mutations géniques
- Anomalies Epigénétiques (hyperméthylation)

- **Anomalies du Microenvironnement :**

- Anomalies immunologiques
- Anomalies du stroma

Figure 1 Frequencies of most common cytogenetic anomalies subdivided into isolated, with 1 additional anomaly, and complex anomalies



Haase, D. et al. Blood 2007;110:4385-4395

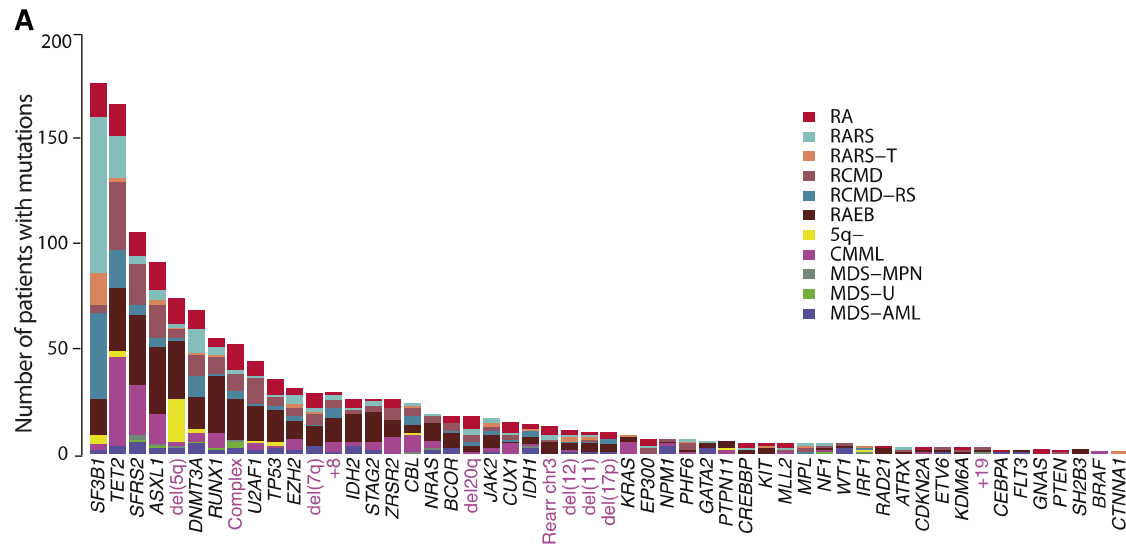
Mutations somatiques et SMD

- Gènes impliqués dans l'épigénétique: ASXL1, TET2, DNMT3a
- Gènes d'épissage: SF3B1, SRSF2
- Gènes facteurs de transcription: RUNX 1, TP 53
- Peu ou pas mutés: JAK 2, CAL R, FLT3, NPM1

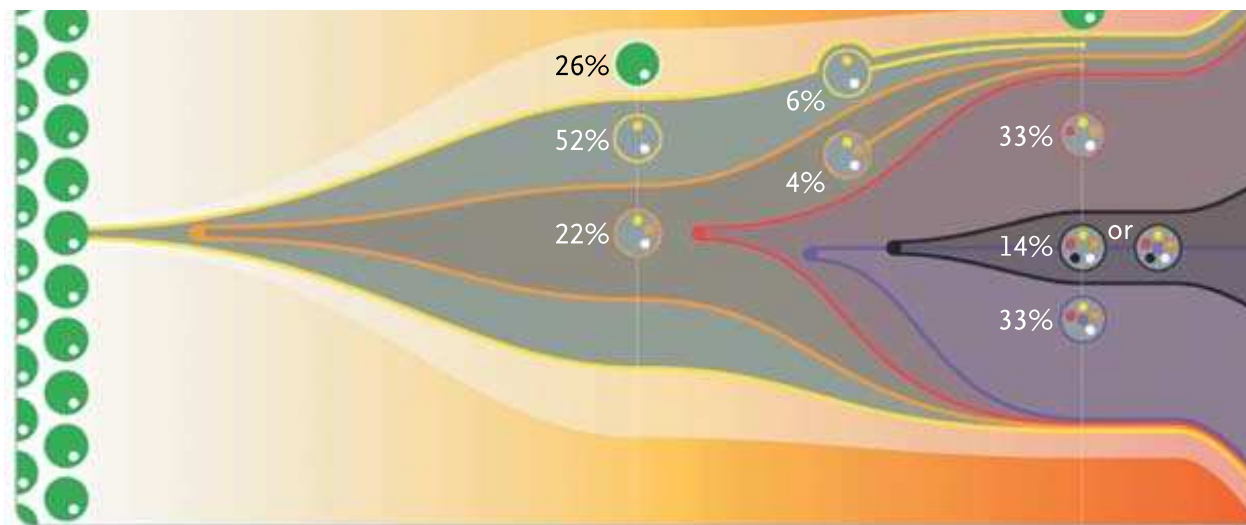
Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes

Elli Papaemmanuil, Moritz Gerstung, Luca Malcovati, Sudhir Tauro, Gunes Gundem, Peter Van Loo, Chris J. Yoon, Peter Ellis, David C. Wedge, Andrea Pellagatti, Adam Shlien, Michael John Groves, Simon A. Forbes, Keiran Raine, Jon Hinton, Laura J. Mudie, Stuart McLaren, Claire Hardy, Calli Latimer, Matteo G. Della Porta, Sarah O'Meara, Ilaria Ambaglio, Anna Galli, Adam P. Butler, Gunilla Walldin, Jon W. Teague, Lynn Quek, Alex Sternberg, Carlo Gambacorti-Passerini, Nicholas C. P. Cross, Anthony R. Green, Jacqueline Boulwood, Paresh Vyas, Eva Hellstrom-Lindberg, David Bowen, Mario Cazzola, Michael R. Stratton and Peter J. Campbell

- We sequenced 111 genes across 738 patients with MDS (including CMML)
- 78% of patients had 1 or more oncogenic mutations



Evolution clonale dans les SMD



Immune defects in MDS

- hypergammaglobulinémie, monoclonal Ig
- Autoantibodies
- **Early MDS:**
 - increased levels of pro-apoptotic cytokines, dysfunctional B cells
 - low T reg numbers, increased Th17 cell numbers
 - T cell- mediated inhibition of hematopoiesis
- **Advanced MDS**
 - dysfunctional NK cells
 - increased Tregs

SMD en 2014

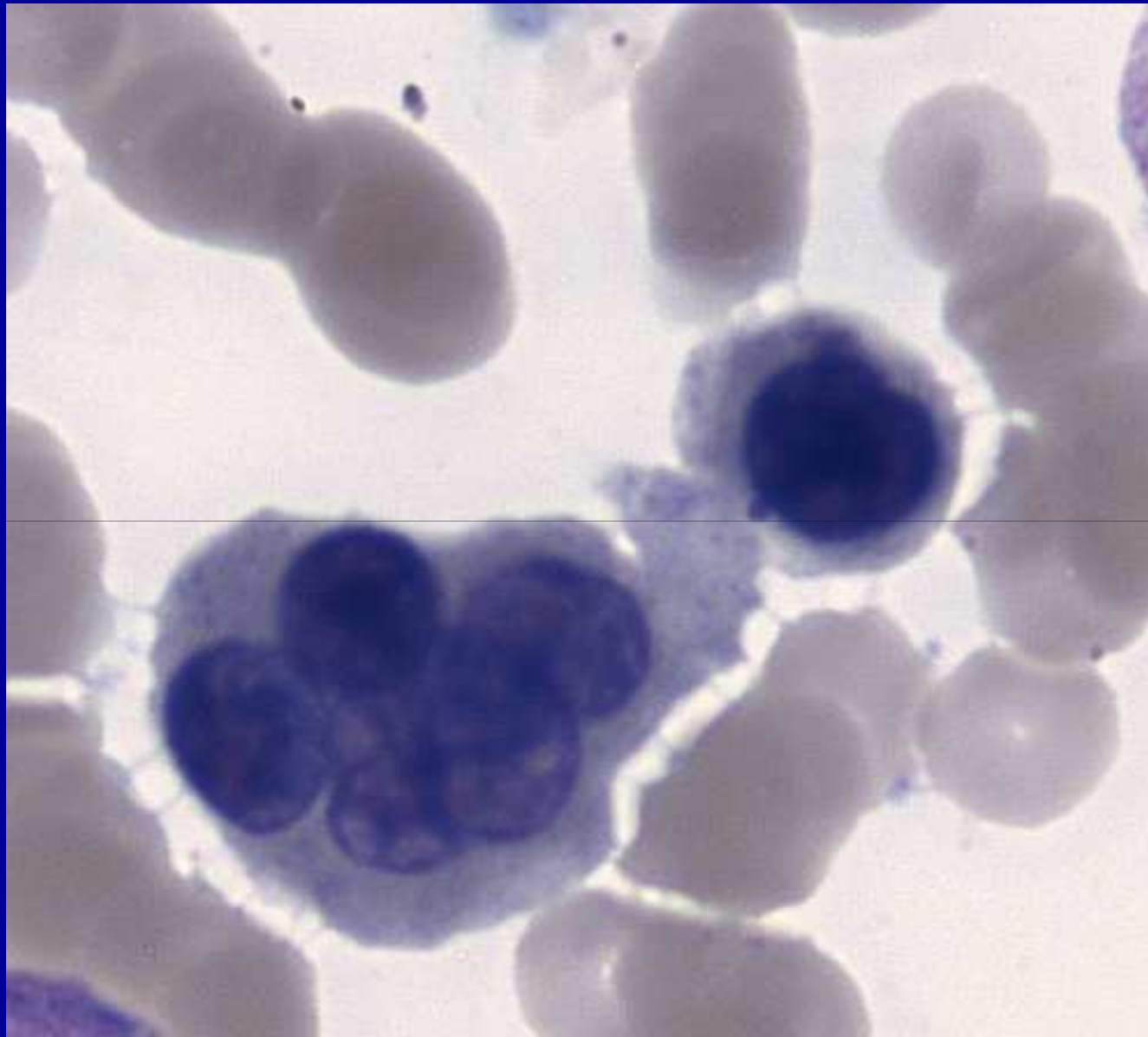
- Biologie
- diagnostic
- Classification
- Facteurs pronostiques
- traitement

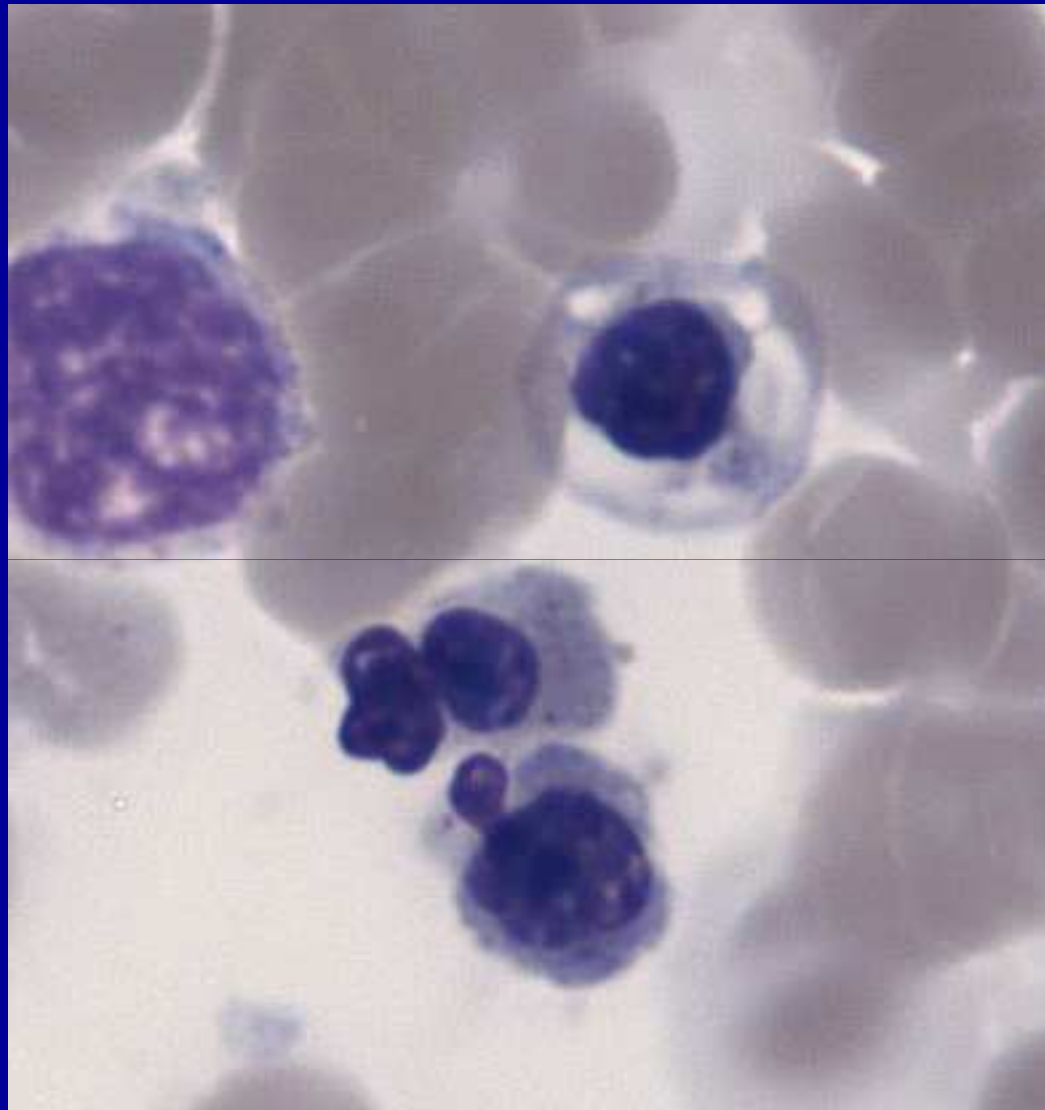
SMD:diagnostic positif

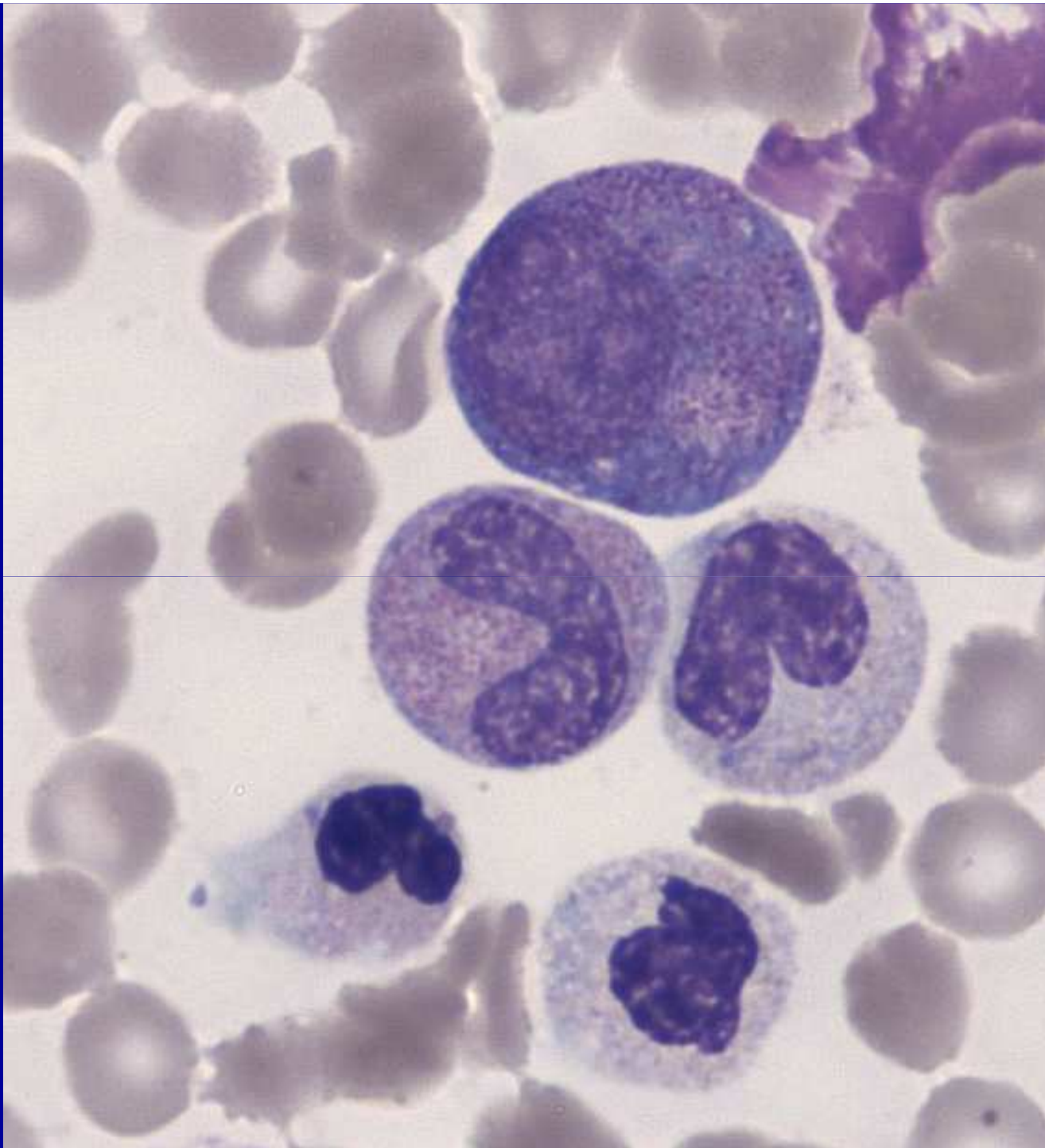
- Clinique: conséquence des cytopénies
- Hémogramme: cytopénies
 - Anémie (macrocytaire arégénérative)
 - Neutropénie
 - Thrombopénie
 - monocytose
 - +++ dysmyélopoïèse

SMD diagnostic positif

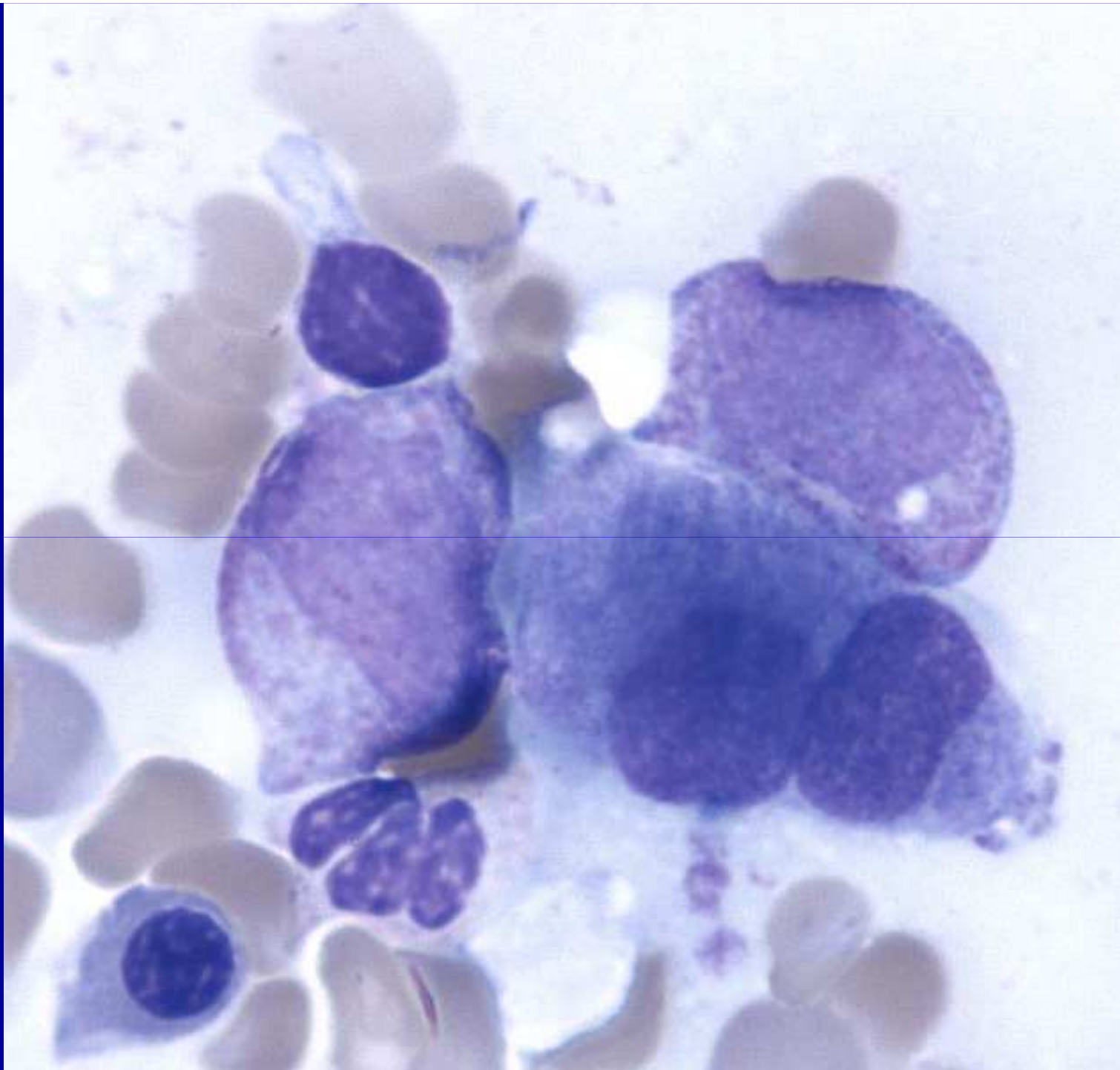
- Myélogramme
 - Richesse médullaire élevée
 - Dysmyélopoïèse sur un nombre variable de lignées
 - Évaluer % blastes (B1, B2, B3)
 - Evaluer % sidéroblastes en couronne











Diagnostic des SMD: autres tests?

- **Caryotype**: *del 5q, -7, +8, del 20q*
- **Mutations somatiques**
- **Cytométrie de flux**

SMD en 2014

- Biologie
- diagnostic
- **Classification**
- Facteurs pronostiques
- traitement

SMD: classification OMS

- Anémie (ou cytopénie) réfractaire simple (AR)
- Anémie réfractaire sidéroblastique (ARSI) :
- AR ou ARSI avec dysplasie multilignée
- Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)
 - AREB1 (<10%blastes)
 - AREB 2(10- 20 % blastes)
- SMD avec del 5q

L'OMS n'inclut plus dans les SMD

- Leucémies myélomonocytaires chroniques
- Formes avec 20% à 30% de blastes (AREB-T)

SMD en 2014

- Biologie
- diagnostic
- Classification
- **Facteurs pronostiques**
- traitement

SMD: facteurs pronostiques

Score IPSS associant:

- Pourcentage de blastes (B1+ B2+B3) médullaire
- Nombre de cytopénies
- caryotype médullaire

International Prognostic Scoring System

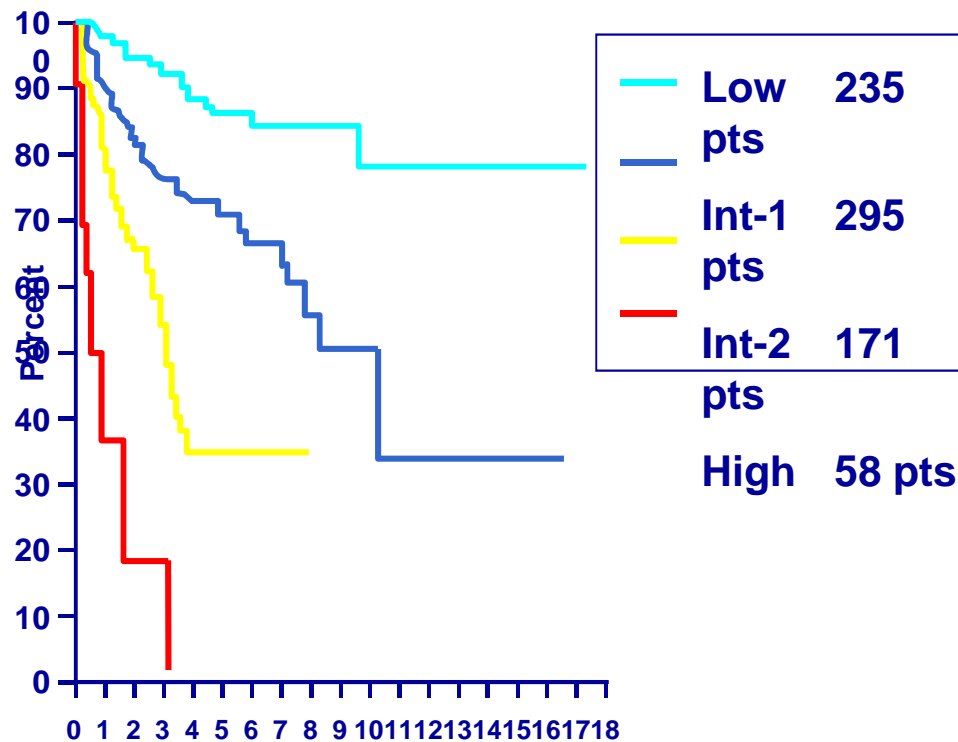
	Score Value				
Prognostic variable	0	0.5	1.0	1.5	2.0
blastes MO, %	<5	5–10	—	11–20	21–30
caryotype*	Good	Interm.	Poor		
Cytopenies	0/1	2/3	—		

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

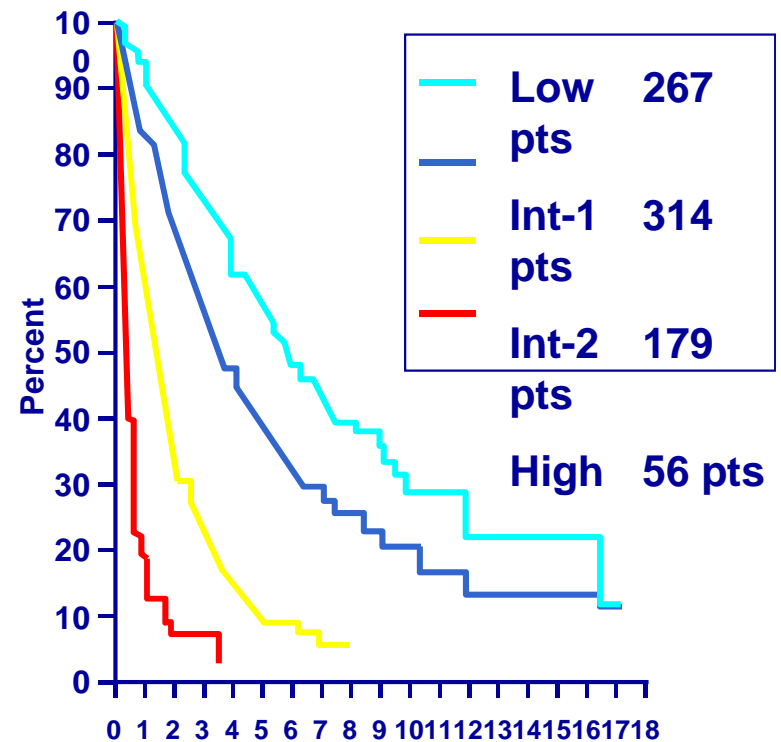
Cytogenetics	
FAV	Normal
	–y del(5q) del(20q)
	DEFAY Complex
	chrom 7 abn
INT	Other

International MDS Risk Classification

AML Evolution



Survival



Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for Myelodysplastic Syndromes (Blood, 2012)

Peter L. Greenberg¹, Heinz Tuechler², Julie Schanz³, Guillermo Sanz⁴, Guillermo Garcia-Manero⁵, Francesc Solé⁶, John M. Bennett⁷, David Bowen⁸, Pierre Fenaux⁹, Francois Dreyfus¹⁰, Hagop Kantarjian⁵, Andrea Kuendgen¹¹, Alessandro Levis¹², Luca Malcovati¹³, Mario Cazzola¹³, Jaroslav Cermak¹⁴, Christa Fonatsch¹⁵, Michelle M. Le Beau¹⁶, Marilyn L. Slovak¹⁷, Otto Krieger¹⁸, Michael Luebbert¹⁹, Jaroslaw Maciejewski²⁰, Silvia Magalhaes²¹, Yasushi Miyazaki²², Michael Pfeilstoecker², Mikkael Sekeres²⁰, Wolfgang R. Sperr¹⁵, Reinhard Stauder²³, Sudhir Tauro²⁴, Peter Valent¹⁵, Teresa Vallespi²⁵, Arjan van de Loosdrecht²⁶, Ulrich Germing¹¹, and Detlef Haase³

IPPS-R: Cytogenetic Prognostic Subgroups

- Very Good: del(11q),-Y
- Good:NI, del(20q), del(5q) alone and double, del(12p)
- Intermediate: +8, 7q-, i(17q),+19,+21, any other single or double, independent clones
- Poor: der(3)q21/q26,-7, double including 7q-, Complex (3 abnormalities)
- Very Poor: Complex (>3 abnormalities)

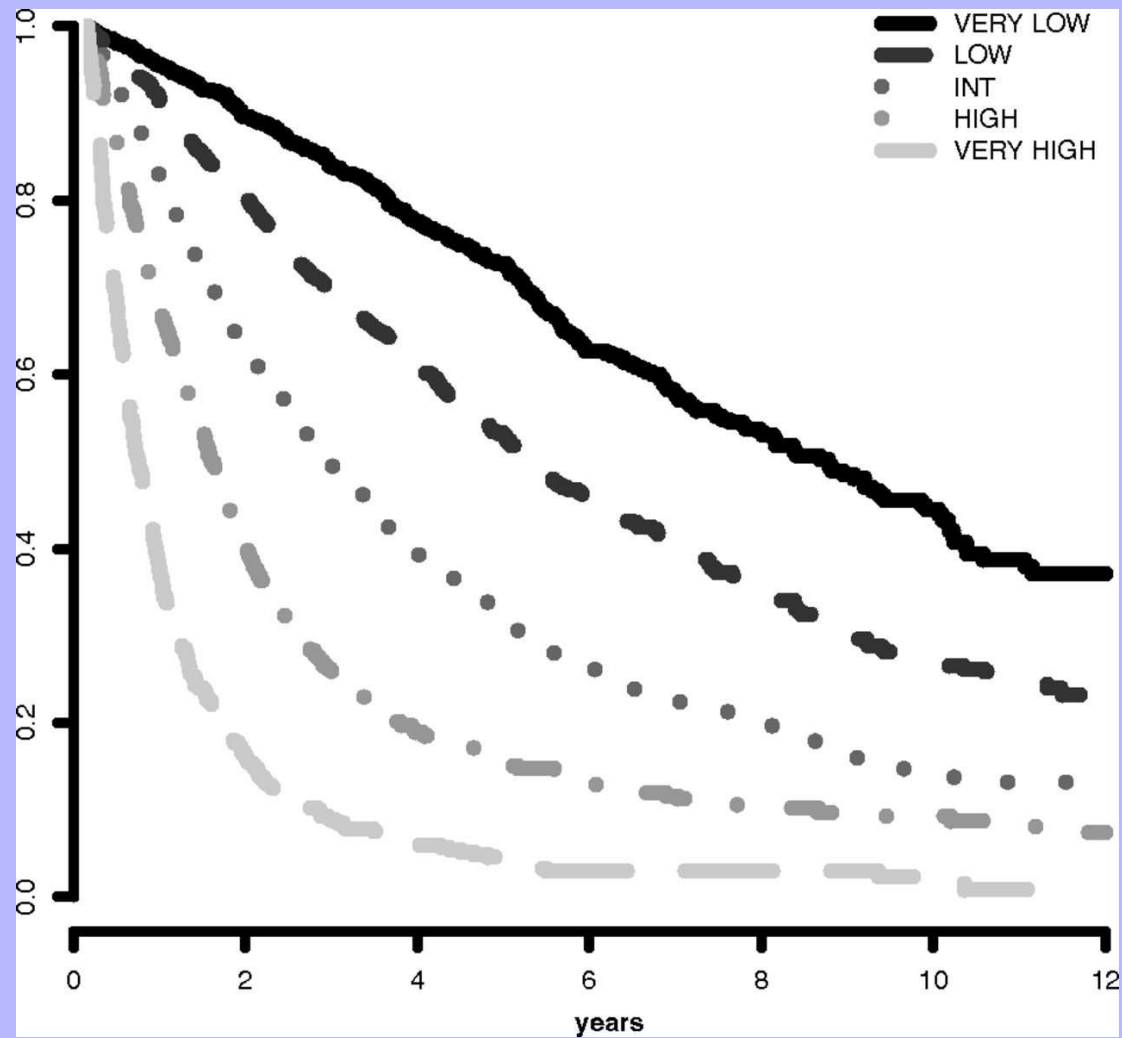
Table 3. IPSS-R Prognostic Score Values

Prognostic variable	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetics	Very Good		Good		Intermediate	Poor	Very Poor
BM Blast %	≤2		>2-<5%		5-10%	>10%	
Hemoglobin	≥10		8-<10	<8			
Platelets	≥100	50-<100	<50				
ANC	≥0.8	<0.8					

Table 4. IPSS-R Prognostic Risk Categories/Scores

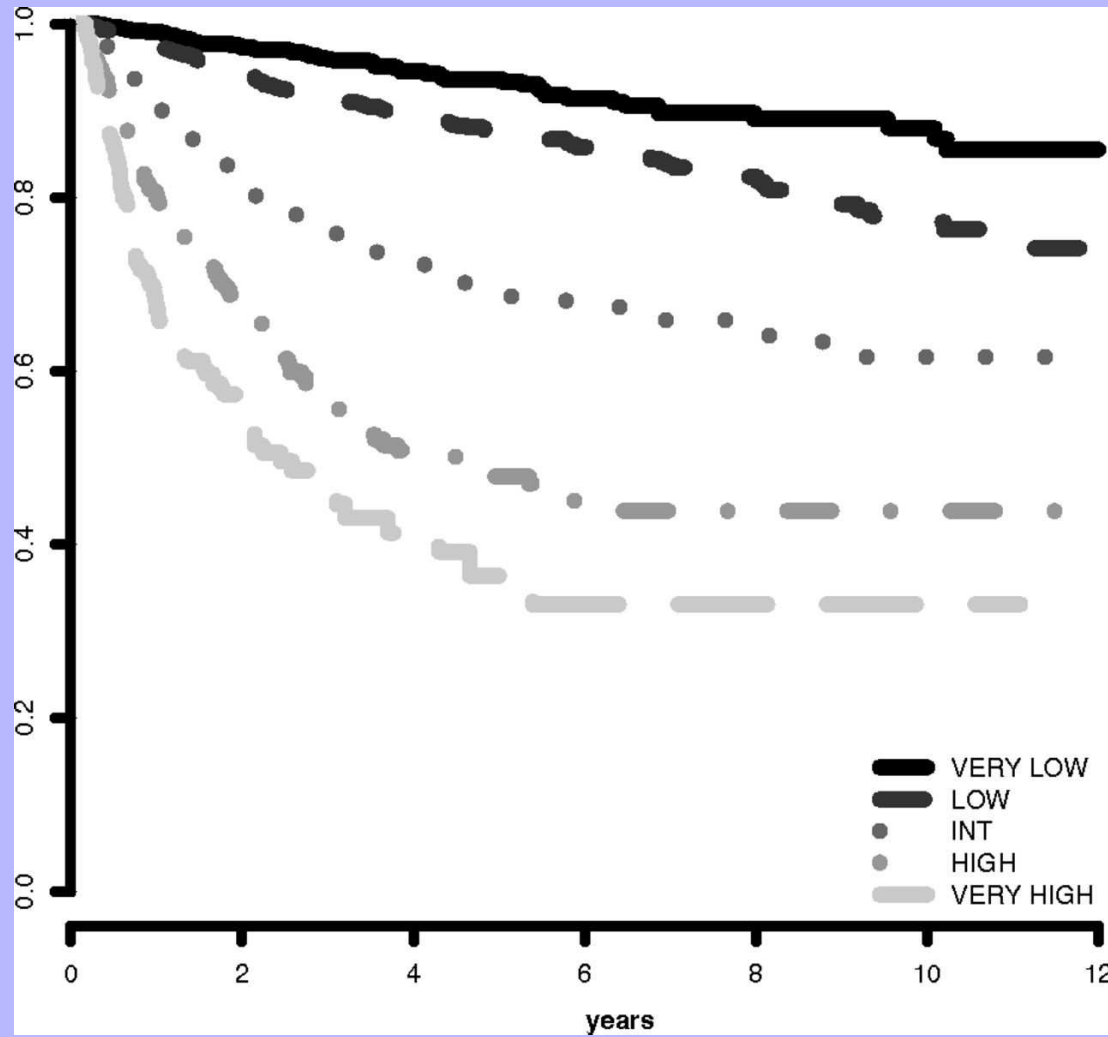
RISK GROUP	RISK SCORE
Very Low	≤1.5
Low	>1.5-3
Intermediate	>3-4.5
High	>4.5-6
Very High	>6

Survival based on IPSS-R prognostic risk-based categories.



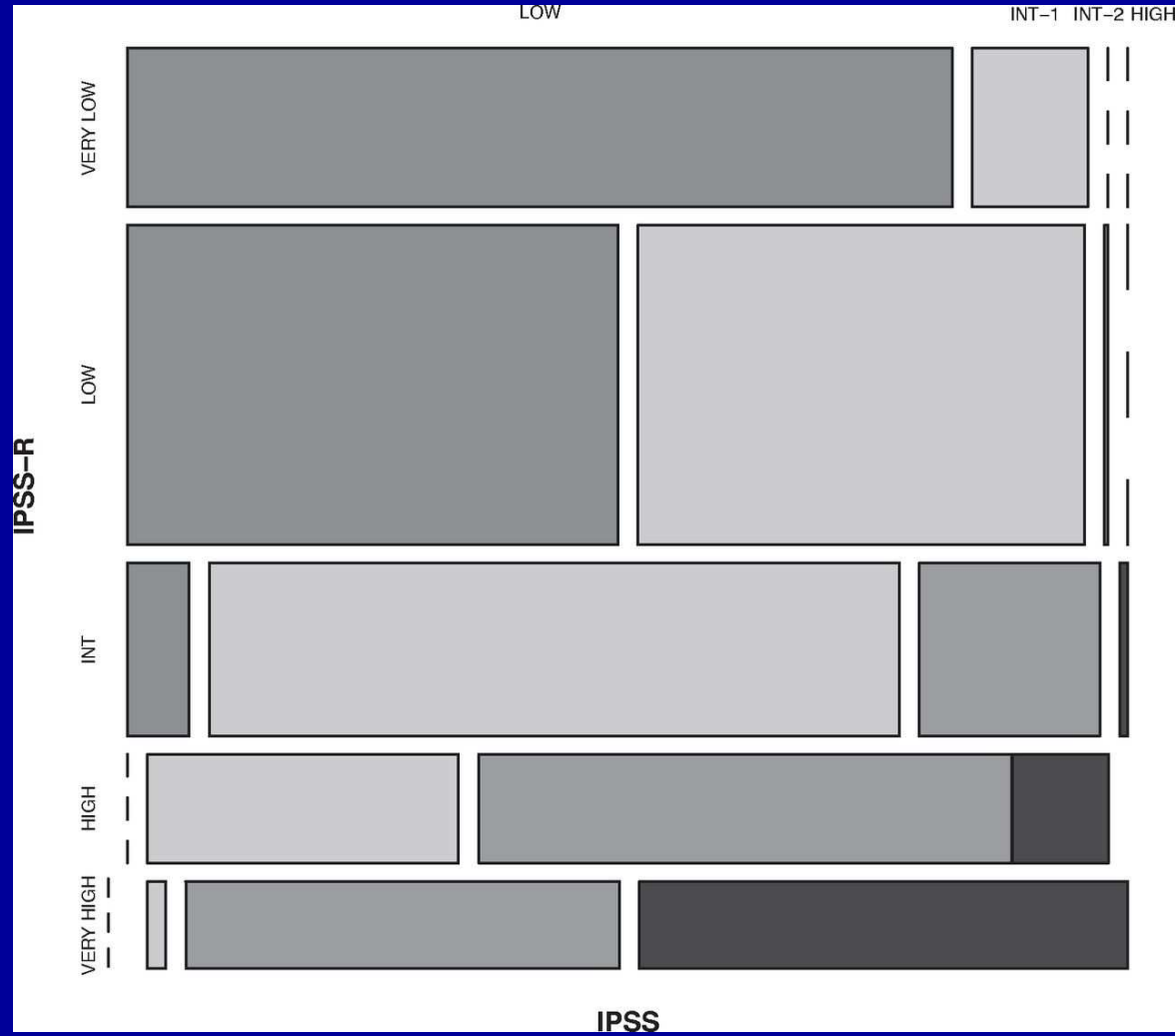
Greenberg P L et al. Blood 2012;120:2454-2465

AML evolution based on IPSS-R prognostic risk-based categories.

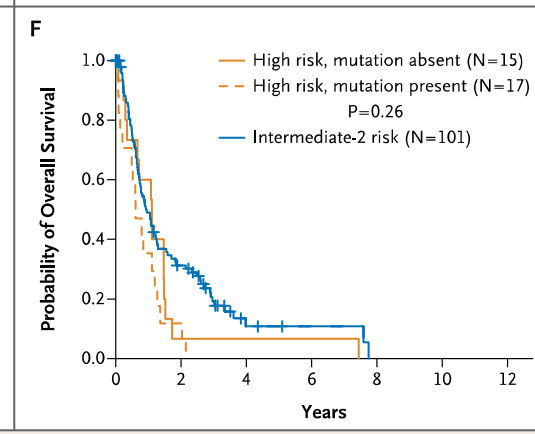
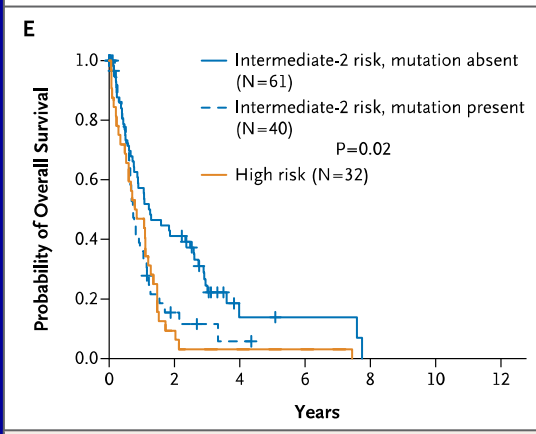
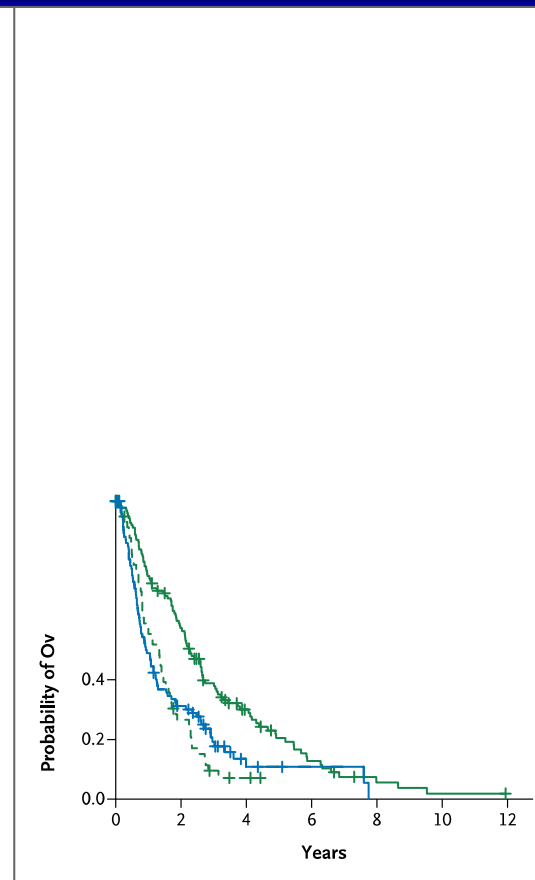
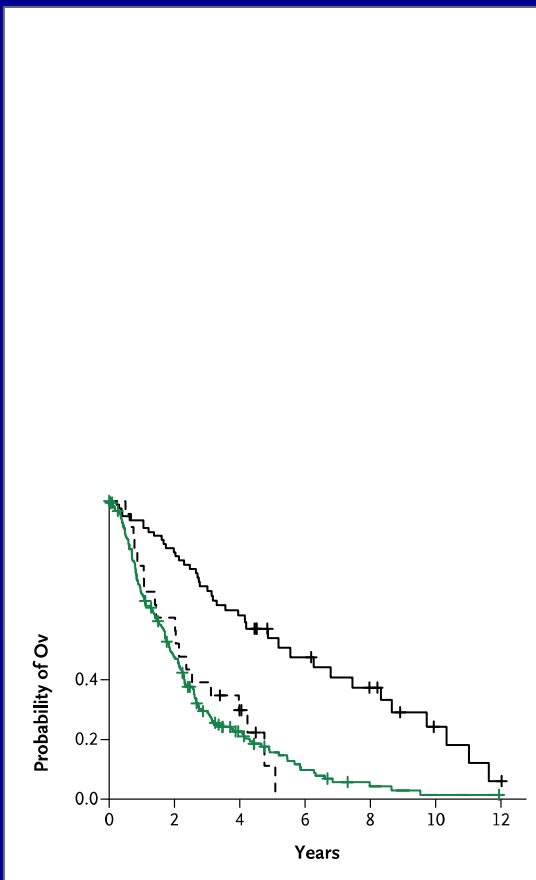


Greenberg P L et al. Blood 2012;120:2454-2465

Comparison of IPSS-R and IPSS subgroups within the IWG-PM database patient cohort.



Greenberg P L et al. Blood 2012;120:2454-2465



SMD en 2014

- Biologie
- diagnostic
- Classification
- Facteurs pronostiques
- **traitement**

2 grands types de SMD

- **SMD de faible risque:**
 - IPSS faible ou int 1

- **SMD de risque élevé**
 - IPSS int 2 ou élevé

SMD: buts du traitement

- Éviter l'évolution en LAM
- Prolonger la survie
- Corriger les cytopénies
- Améliorer la qualité de vie

SMD: buts du traitement (haut risque)

- Éviter l'évolution en LAM
- Prolonger la survie
- Corriger les cytopénies
- Améliorer la qualité de vie

SMD:buts du traitement (faible risque)

- Éviter l'évolution en LAM
- Prolonger la survie
- Corriger les cytopénies
- Améliorer la qualité de vie

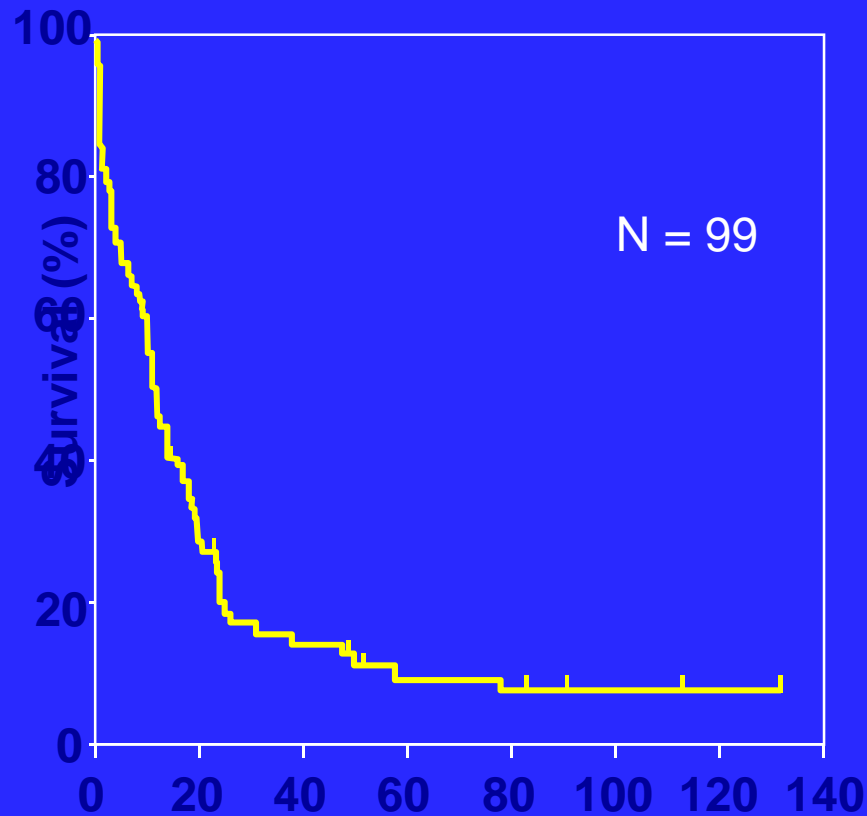
Traitement des SMD de haut risque

- Allogreffe de moelle
- Chimiothérapie
- Agents hypométhylants

Traitement des SMD de haut risque

- Allogreffe de moelle
- Chimiothérapie
- Agents hypométhylants

Chimiothérapie Anthracycline-AraC



Wattel E. et al.



Br J Haematology. 1997;98:983-991.

Traitement des SMD de haut risque

- Allogreffe de moelle
- Chimiothérapie
- Agents hypométhylants

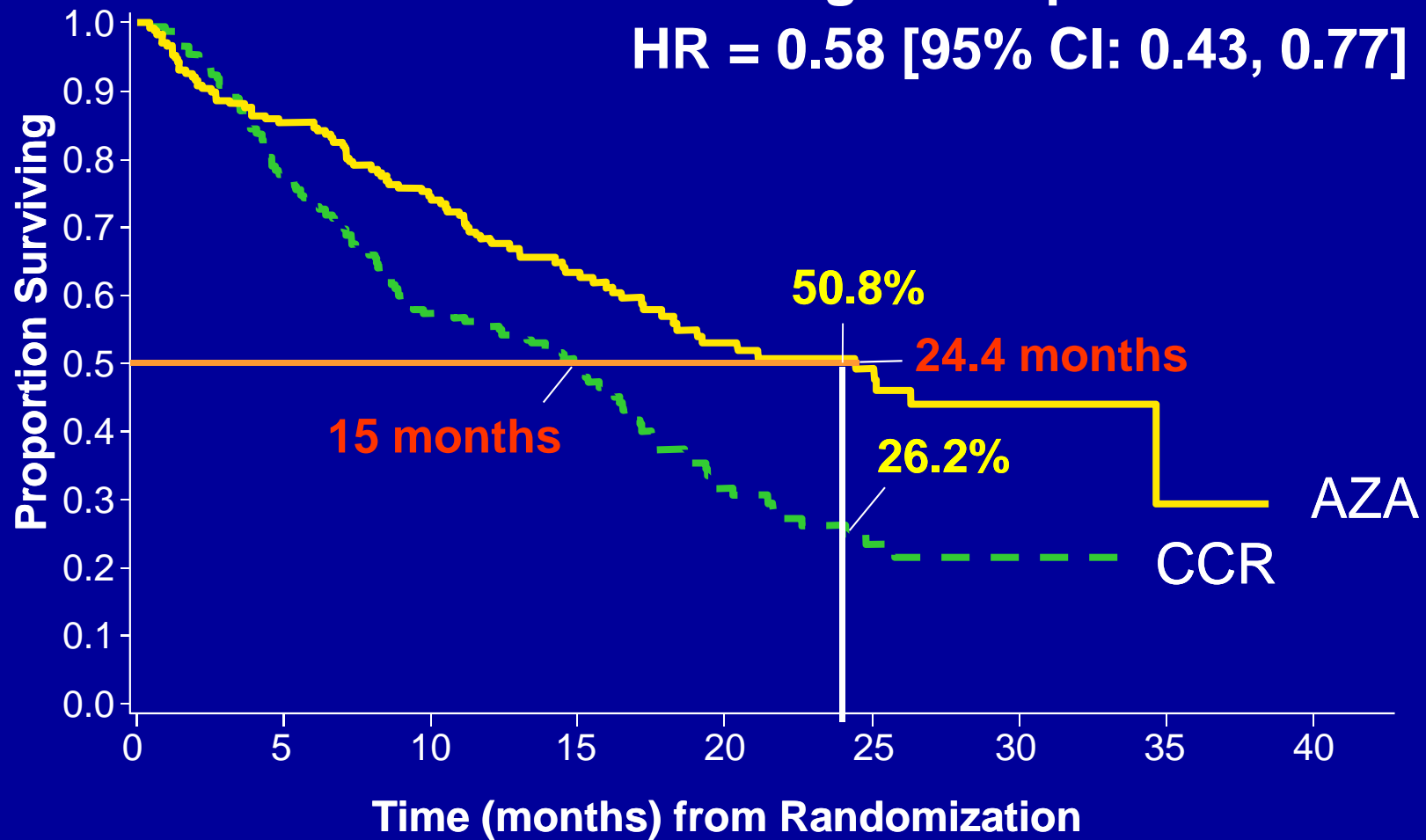
Agents hypométhylants

- Azacytidine et décitabine
 - Agissent sur la « méthylation » qui inactive les gènes (donc « déblocage »),
- En Europe: Autorisation de mise sur le marché pour l'azacytidine (Vidaza*)

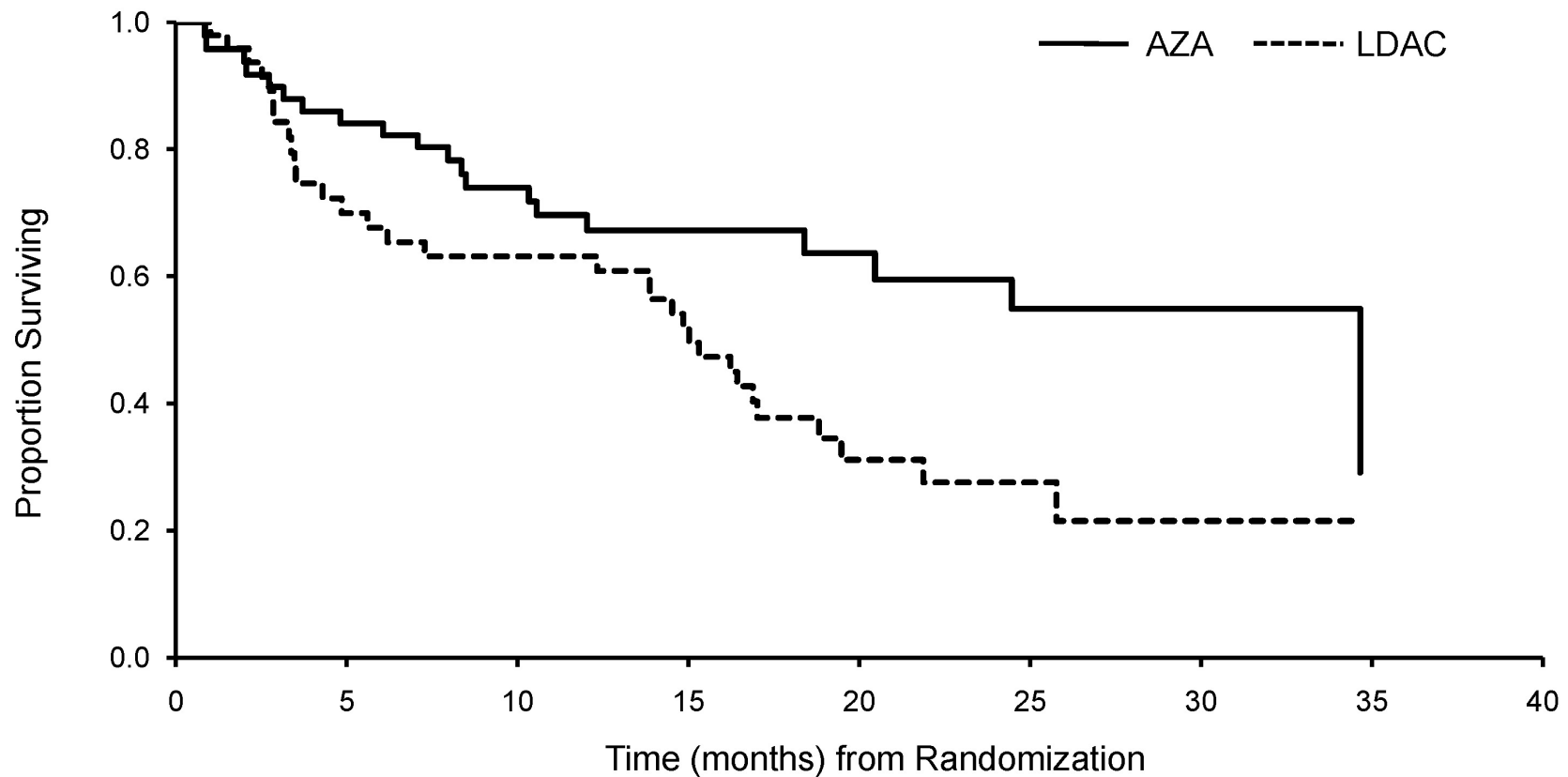
Azacitidine contre autres traitements

Log-Rank $p=0.0001$

HR = 0.58 [95% CI: 0.43, 0.77]

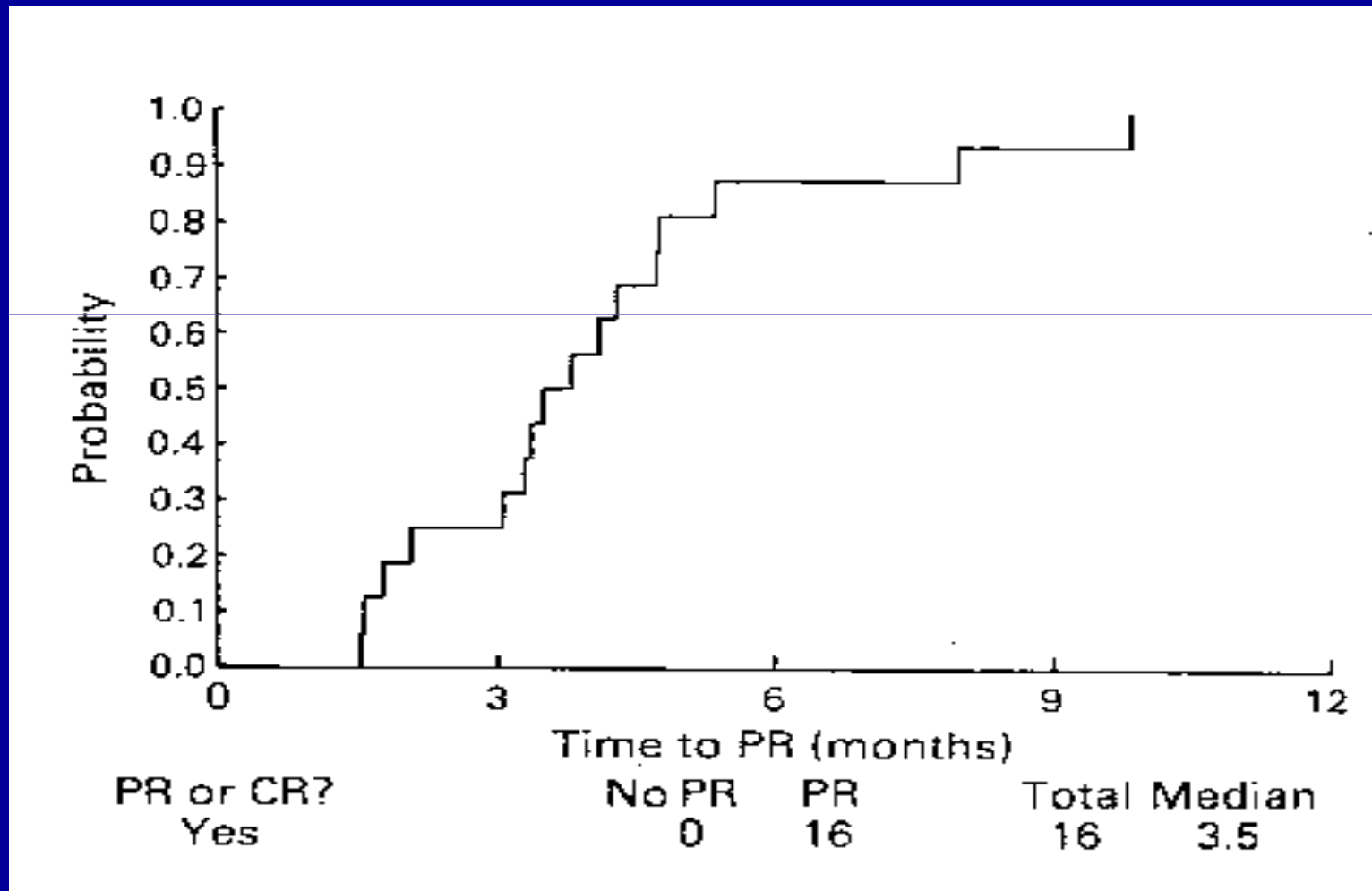


AZA-001: OS – azacitidine ctre AraC à faibles doses (Brit J Haematol, 2010)



<u>No. of pts</u>									
AZA	45	37	31	20	12	6	2	0	0
LDAC	49	35	31	22	8	4	1	0	0

Les agents hypométhylants agissent lentement !

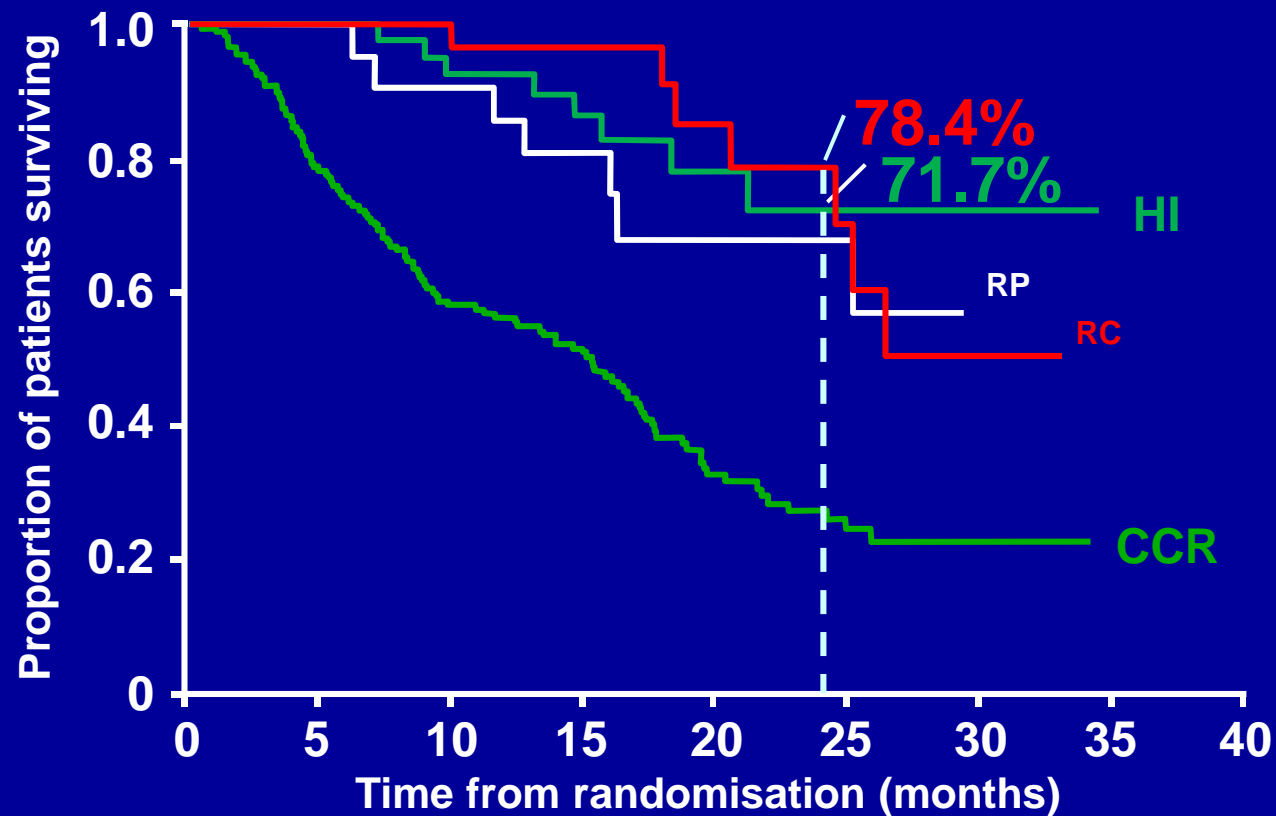


(Silverman et al. 1993)

AZA 001: réponses

	AZA n=179 (%)
RC+RP	29
RC	17
RP	12
Amélioration des cytopénies (HI)	49
globules rouges	40
plaquettes	33
neutrophiles	19

AZA-001: survie à 2 ans selon la réponse

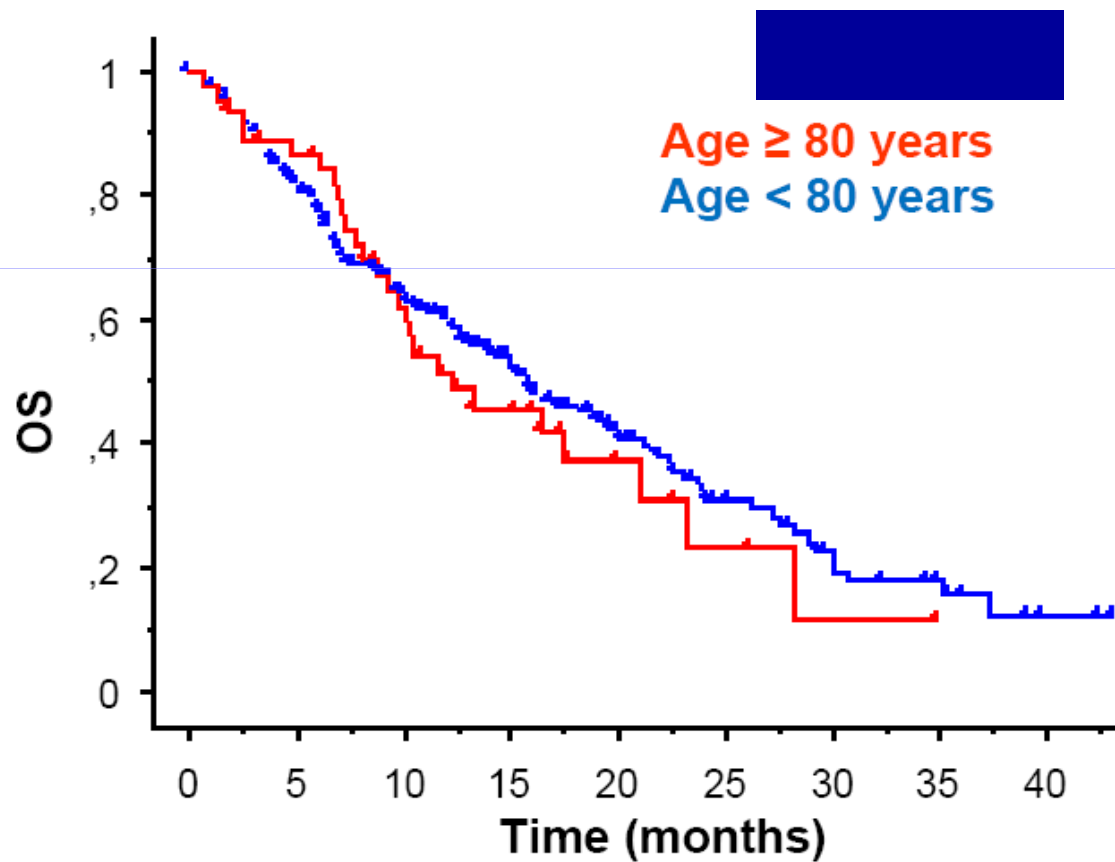


IWG = International Working Group; HI = haematological improvement
PR = partial response; CR = complete response

Adapted from List AF, et al. Oral presentation at
ASCO 2008, Chicago, IL [abstract 7006]

ATU française : Survie selon l'âge

OS did not differ from pts <80 years ($p=0.6$) (Itzykson, Blood, 2011)



Median OS was 12.1 months

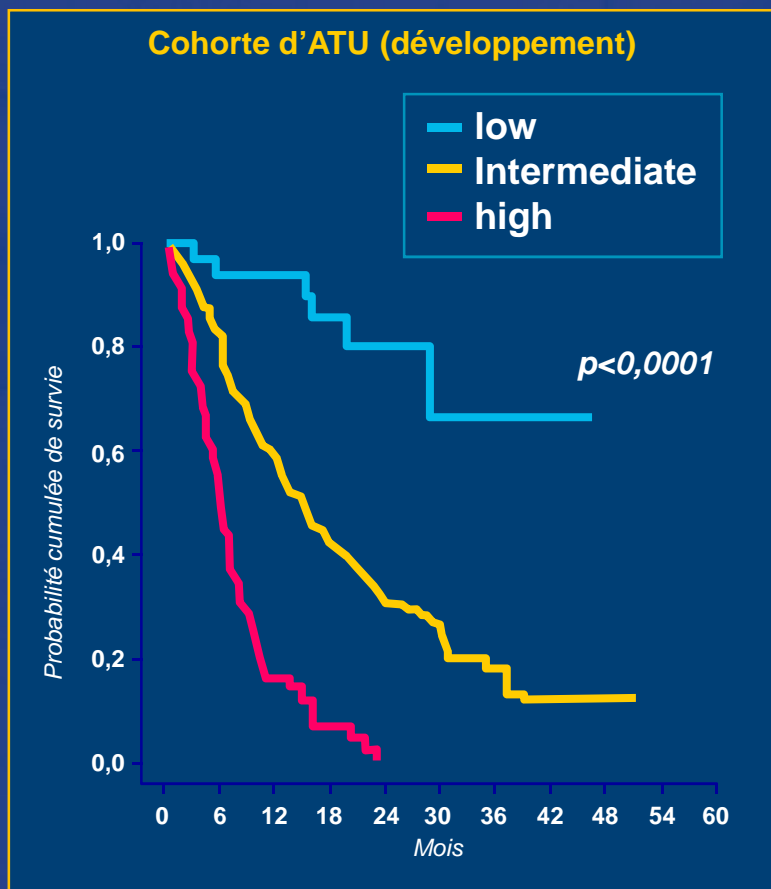
1 year-OS was of 50.0%

2-year-OS was of 23.2%

Facteurs pronostiques du traitement par AZA? (Itzykson, Blood, 2011)



- French ATU program 282 patients
-



Multivariate Analysis	HR [95% CI]	p	point
Performance status	2,0 [1,4-2,9]	$<10^{-4}$	1
≥ 4 RBC units/ 8w	1,9 [1,4-2,6]	$<10^{-4}$	1
Presence of circulating blasts	2,0 [1,5-2,7]	$<10^{-4}$	1
Cytogenetics (IPSS)		$<10^{-4}$	
intermediate risk	1,4 [0,8-2,3]		1
unfavorable	3,0 [2,0-4,3]		2

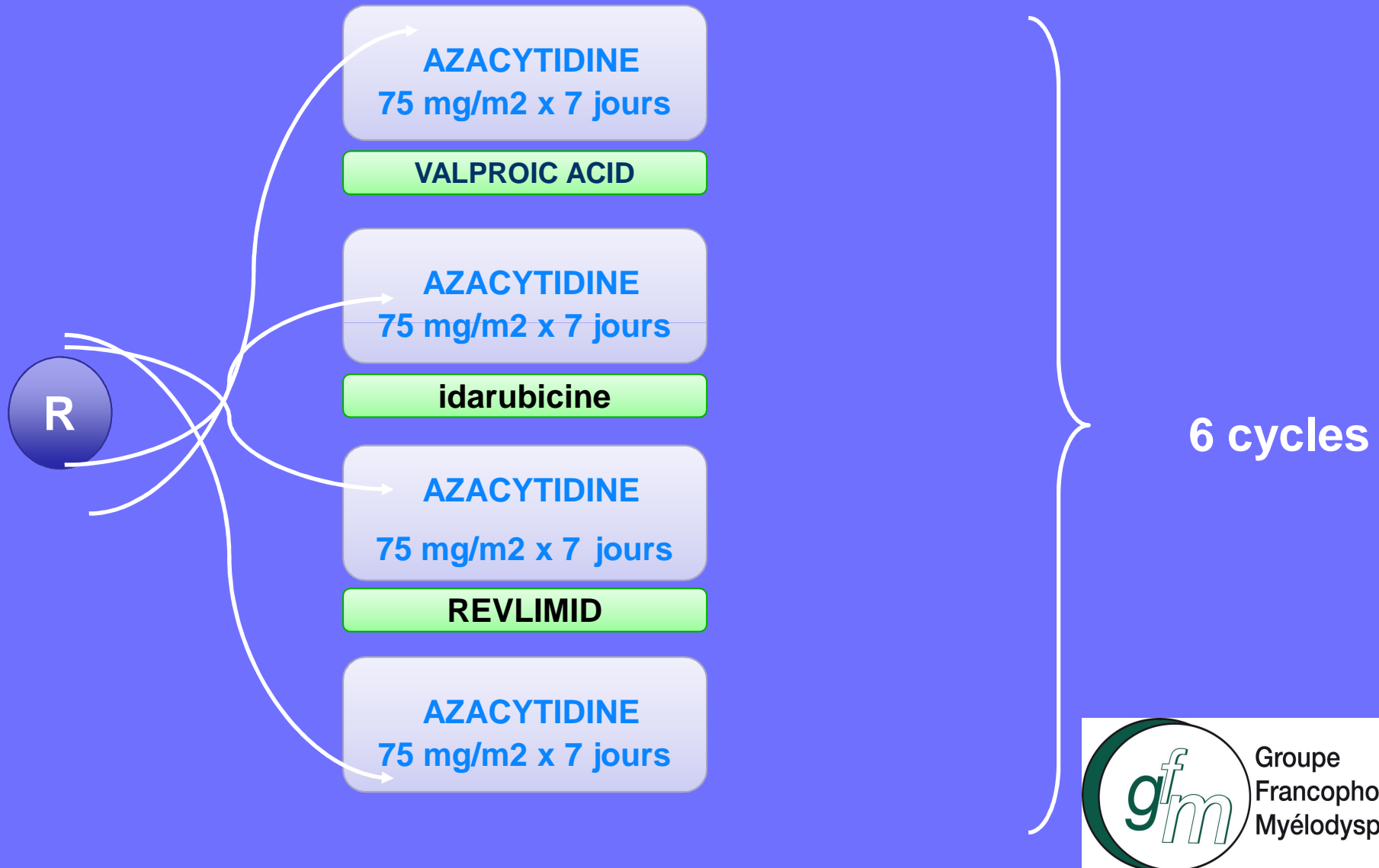
Grupo, de riesgo	Score	ATU (n=269)		AZA-001 (n=152)	
		(N,%)	Survie médiane globale (mois)	(N,%)	Survie médiane globale (mois)
low	0	30 (11%)	NR	23 (15%)	NR
Intermediate	1-3	191 (71%)	15,0	114 (75%)	21,4
high	4-5	48 (18%)	6,1	15 (10%)	9,3

R. Itzykson et al., Blood, 2011

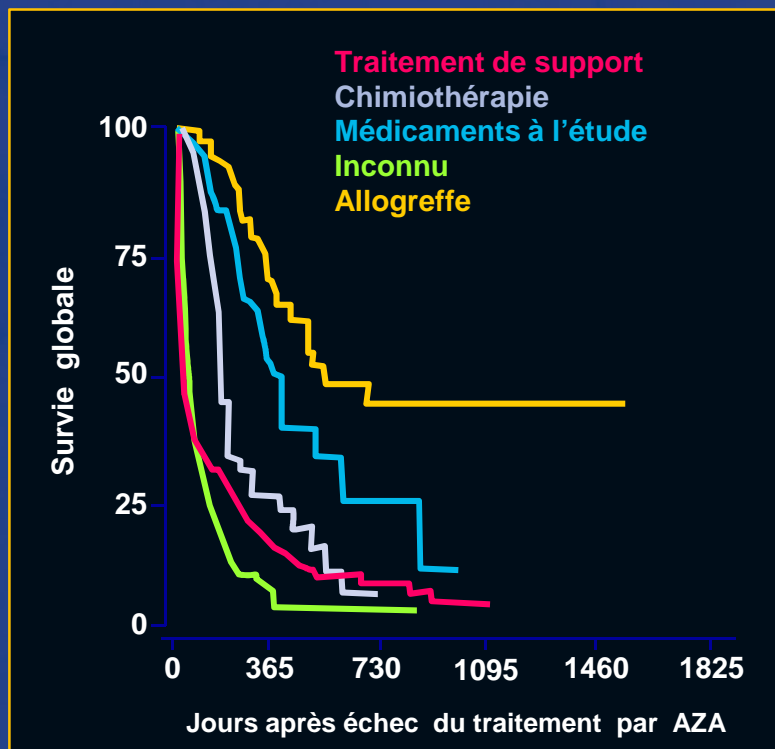
Mutations génétiques et résultats de l'AZA

- Mutation favorable : **TET2**
- Mutation défavorable: **p53**

« choisir un gagnant » avec Azacytidine



Prognosis of higher risk MDS after failure of AZA is poor



Treatment	N =	ORR	Median OS (months)
unknown	215	NA	3.6
support	160	NA	3.3
CT	84	1/25 et 5/33	7.6
New drugs	56	4/39	13.2
Allo SCT	50	17/25	18.3

*
*
*

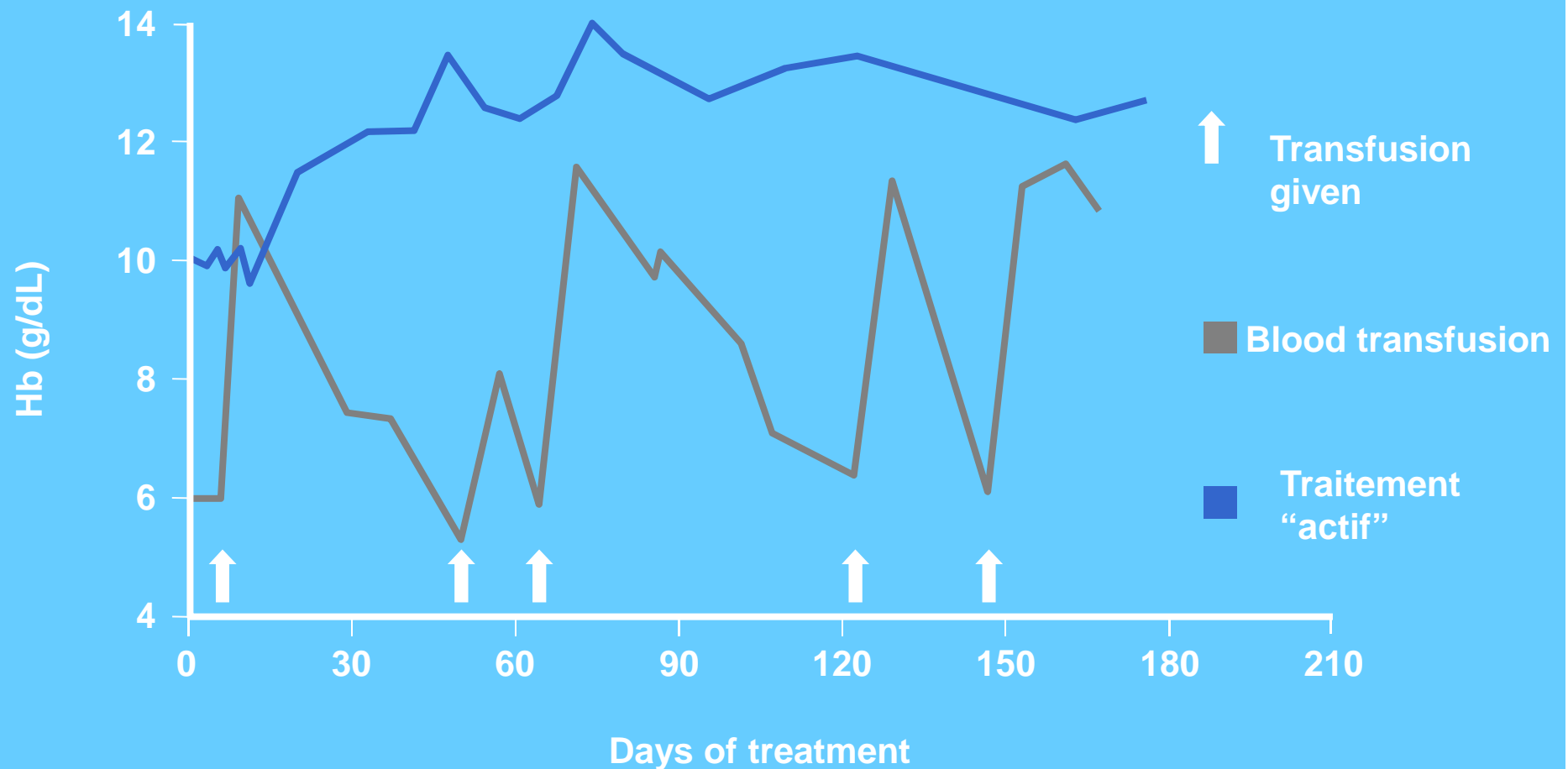


T. Prébet *et al.*, JCO, 2011

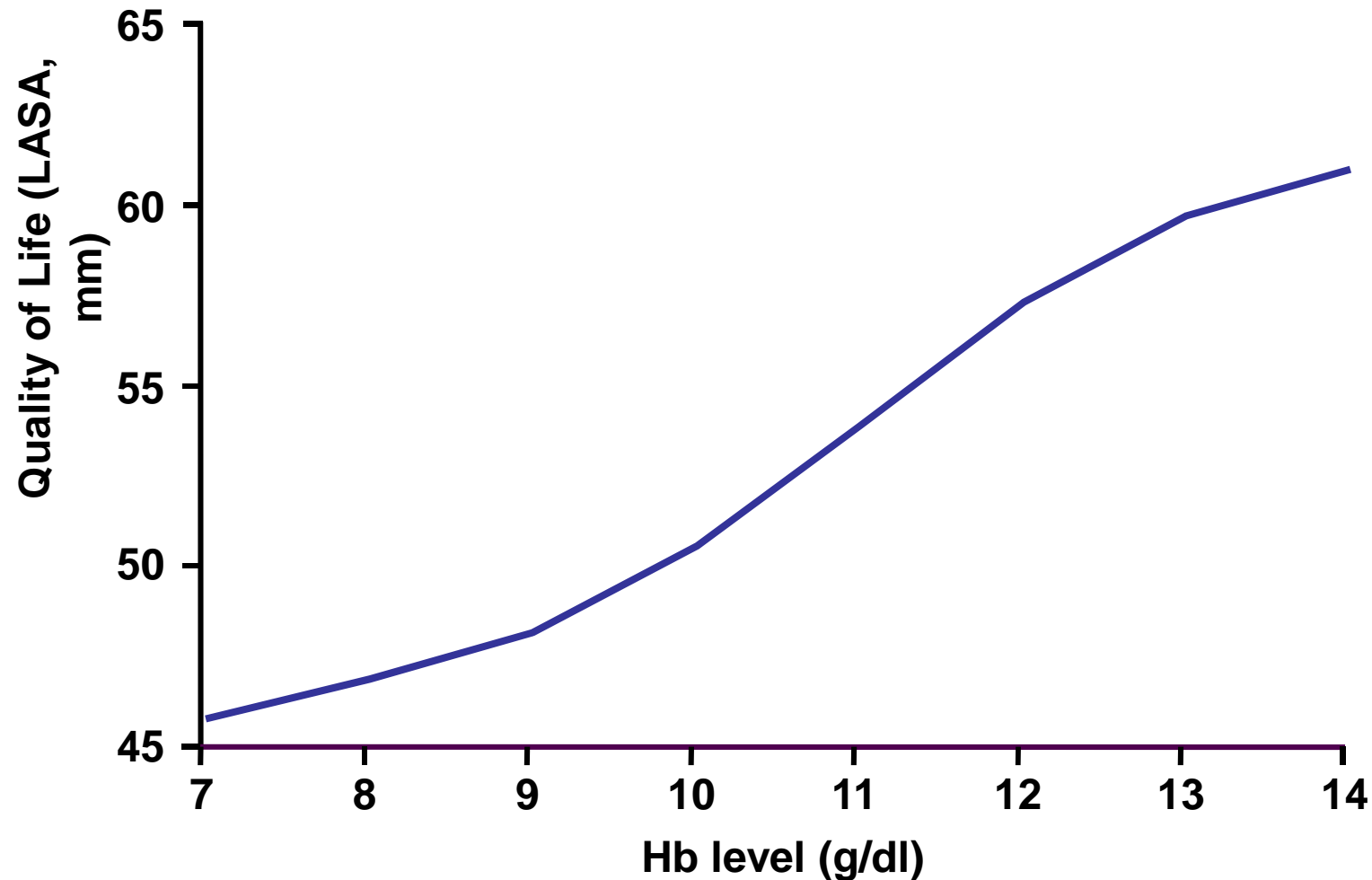
Traitement des SMD de faible risque

- Anémie
- Neutropénie
- Thrombopénie

Taux d'hémoglobine maintenu contre transfusions



La qualité de vie est corrélée au taux d'hémoglobine



LASA: Linear Analog Scale Assessment

Crawford et al. *Cancer* 2002; 95: 888–95

Traitement de l'anémie des SMD

- Première ligne
 - Erythropoïétine (Néorecormon, Eprex, Aranesp)
 - Lenalidomide (Revlimid)

- Traitements de 2ème ligne
 - Lenalidomide (Revlimid)
 - agents hypométhylants
 - Sérum anti lymphocytaire

Traitement de l'anémie des SMD

- Première ligne
 - Erythropoïétine (Néorecormon, Eprex, Aranesp)
 - Lenalidomide (Revlimid)
- Traitements de 2ème ligne
 - Lenalidomide (Revlimid)
 - agents hypométhylants
 - Sérum anti lymphocytaire

EPO +/- G-CSF dans les SMD

(Park , Kelaidi, Blood 2007)



Groupe
Français des
Myelodysplasies

- N= 403 pts ou EPO+/- G-CSF or Darbépoetine
- Hb<10g/dl (54% transfusés)
- 63% réponses
- durée médiane de réponse : 24 mois

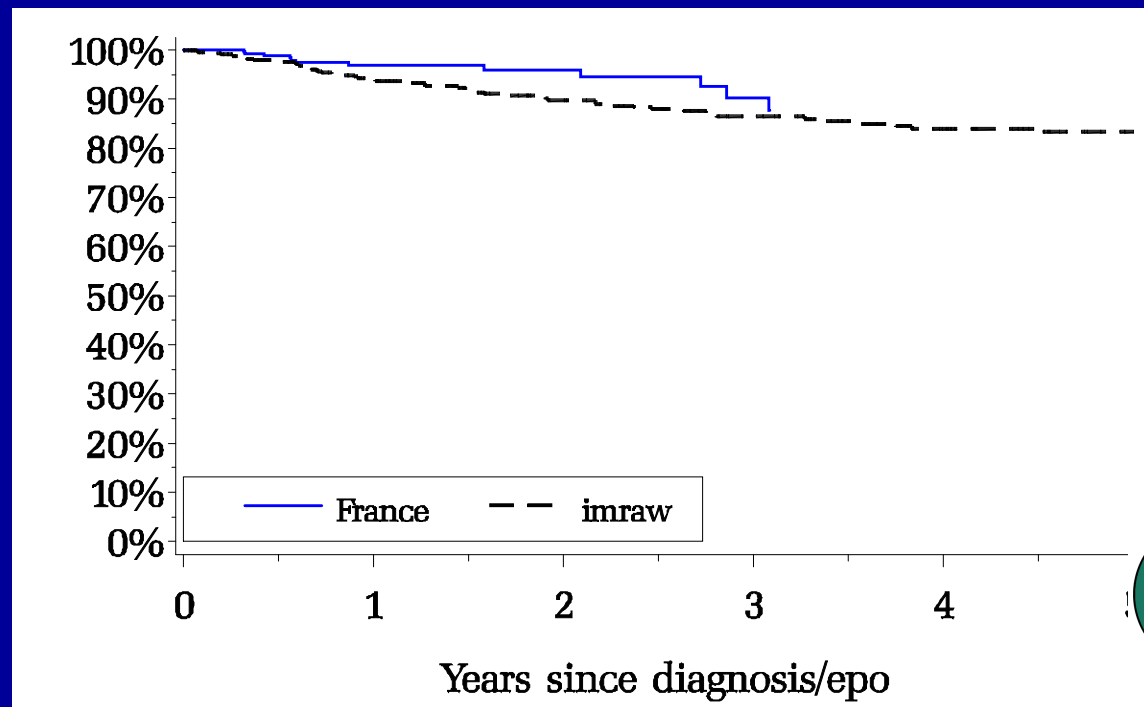
EPO +/- G-CSF facteurs de la réponse (Park , Kelaidi, Blood 2007)



taux de réponse plus élevé

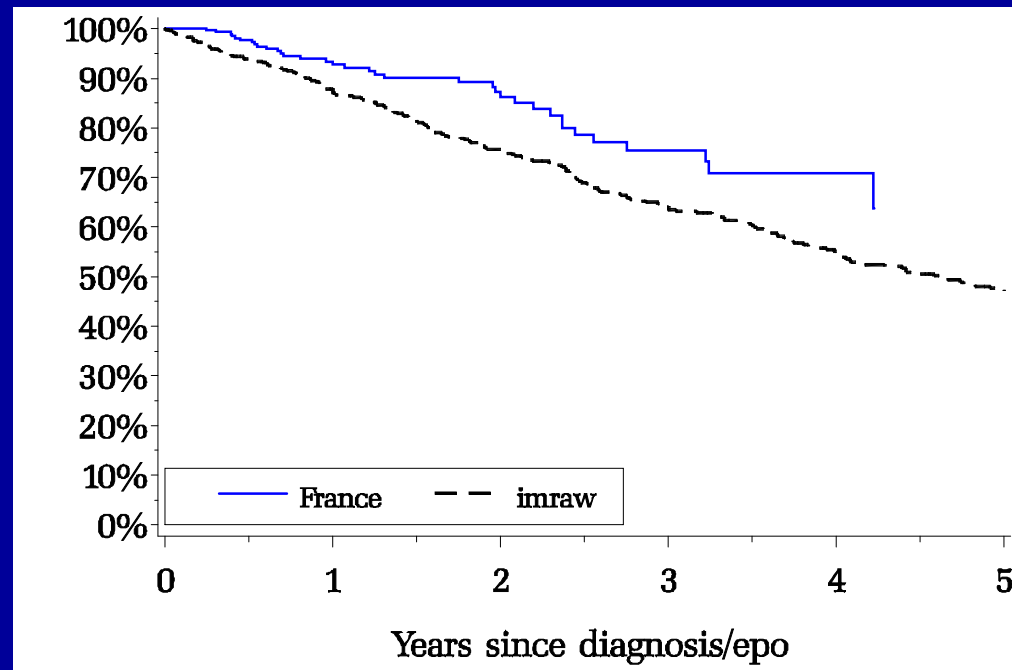
- EPO <500 U/l
- Transfusion < 2 concentrés /mois

EPO contre transfusion : évolution en LAM (Park ,Blood 2008)



Groupe
Français des
Myelodysplasies

EPO contre transfusions: survie (Park, Blood 2008)



Traitement de l'anémie des SMD

- Première ligne
 - Erythropoïétine (Néorecormon, Eprex, Aranesp)
 - Lenalidomide (Revlimid)
- Traitements de 2ème ligne
 - Lenalidomide (Revlimid)
 - Thalidomide
 - agents hypométhylants
 - Sérum anti lymphocytaire

Lénalidomide et SMD de faible risque avec del 5q

- 65% d'indépendance transfusionnelle
- 40 à 50% de réponse cytogénétique complète
- Durée médiane de réponse 2,5 ans

Effets secondaires

Effet secondaire	Tous Grades	≥Grade 3 (%)
Thrombopénie	58%	54%*
Neutropénie	57%	55%**
Prurit	32%	2%
Rash	28%	7%
Diarrhee	24%	2%
Fatigue	12%	3%

*

Traitement de l'anémie des SMD

- Première ligne
 - Erythropoïétine (Néorecormon, Eprex, Aranesp)
 - Lenalidomide (Revlimid)

- Traitements de 2ème ligne
 - agents hypométhylants
 - Sérum anti lymphocytaire
 - Lenalidomide (Revlimid)

GFM Len-Epo 2008



Groupe
Francophone des
Myélodysplasies

INCLUSION CRITERIA

- **Lower risk MDS**
Low and Int-1 IPSS
- **Without del 5q**
- **Transfusion dependency**
≥ 4 RBC units during 8 wks
before randomization
- **ESA failure**
≥ 12 consecutive wks
≥ 60 000 UI or 250µg /w
or relapse after response

RANDOMIZATION

Arm LEN

LEN
10 mg/d x 21d
every 28 days

x 4 cycles of 28
days

Arm LEN + EPO

LEN 10 mg/d
x 21days
every 28 days
+
EPO beta
60 000 U/Week

RESPONDERS
(IWG 2006)

LEN

10 mg/day
x 21days
every 28 days

Until relapse

LEN

10 mg/day
x 21days
every 28 days
+
EPO beta
60 000 U/Week

Evaluation after the 4th cycle

A Toma and F Dreyfus, ASCO 2013

Erythroid response and RBC-TI (patients who received ≥ 4 cycles n= 99)

	LEN + EPO N = 50	LEN N = 49	
Erythroid response (IWG 2006)	52%	30.6%	RR = 1.7 p= 0.03
RBC - Transfusion independency	32%	18.4%	RR = 1.7 p= 0.12

Traitement de la thrombopénie

- Androgènes (danatrol)
- Parfois thrombopénie à composante périphérique
- Facteurs « thrombopoiétiques »
 - Romiplostin (N Plate) (Amgen)
 - Eltrombopag (GSK)

Les transfusions de GR entraînent une surcharge en fer

Besoin transfusionnel modéré

2 CGR / mois

24 CGR / an

~ 100 CGR / **4** ans

Besoin transfusionnel élevé

4 CGR / mois

48 CGR / an

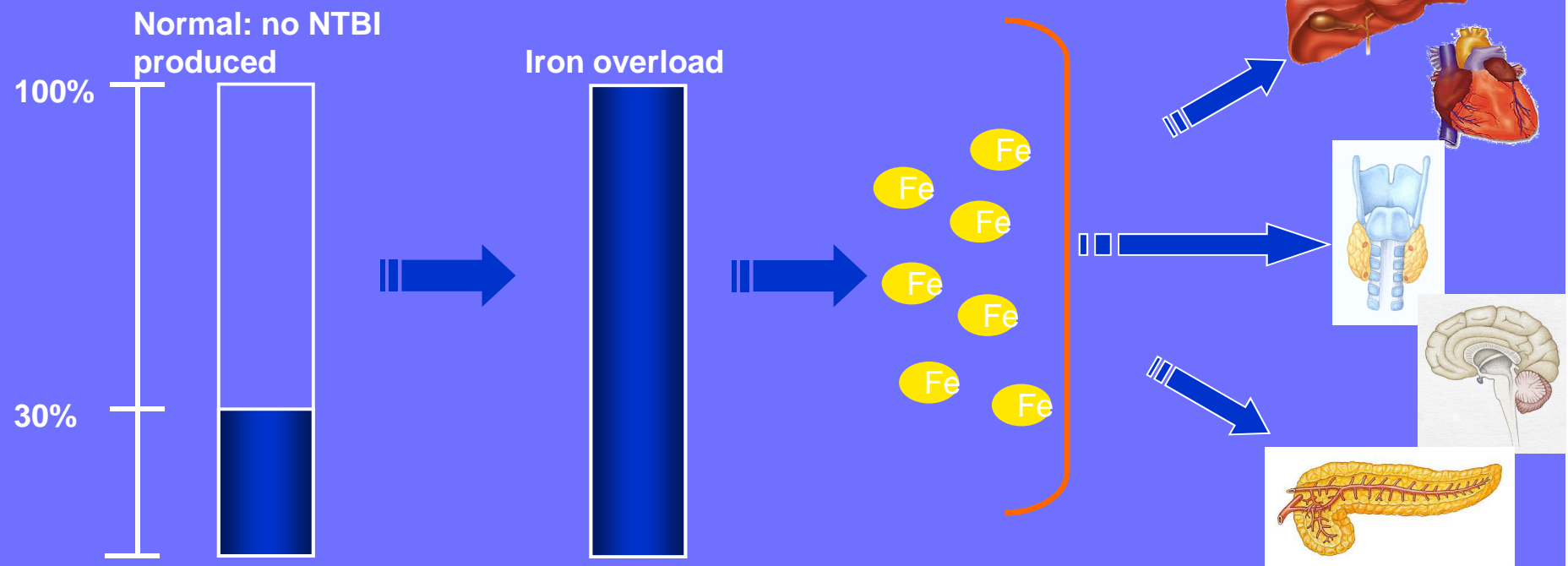
~ 100 CGR / **2** ans

100 CGR \geq 20 g FER

Quantité normale
de fer: dans l'organisme 3-4 g



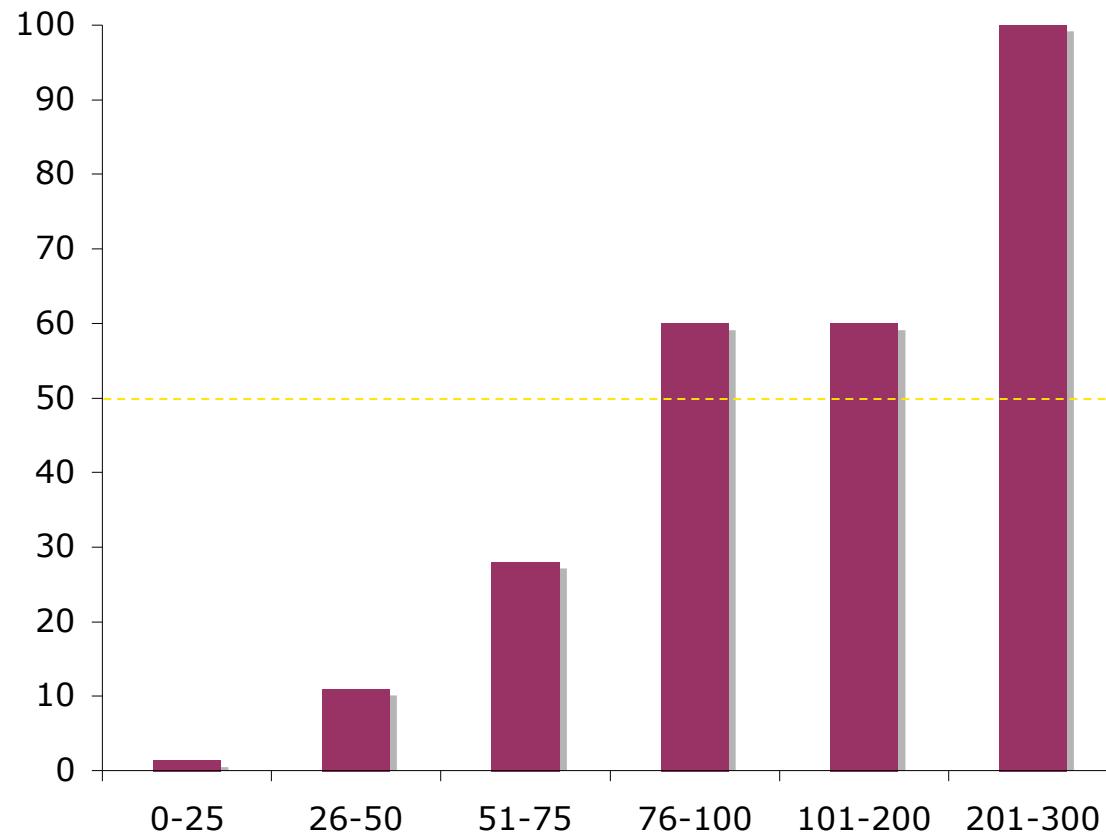
Accumulation de fer non lié à la transferrine (NTBI ou LPI) dans les organes



NTBI=non-transferrin bound iron.

Corrélation entre nombre de transfusions de CG et surcharge en fer dans le coeur

Patients with Cardiac Iron (%)

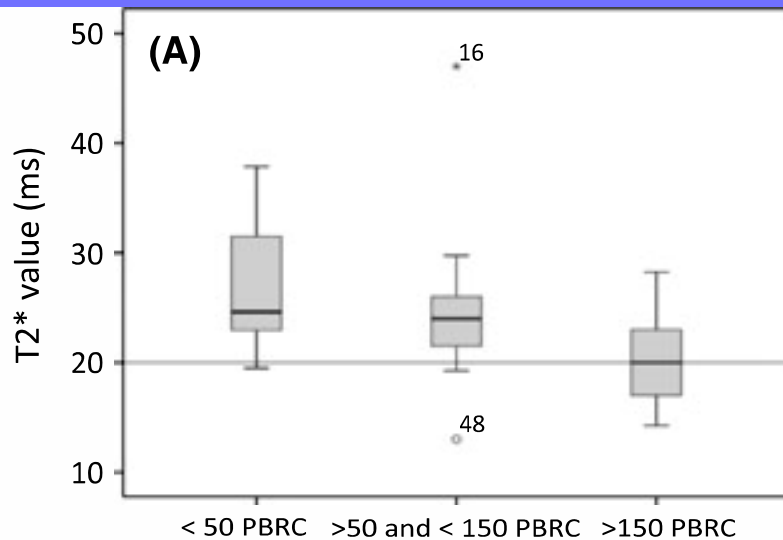


Units of Blood Transfused

Cardiac iron overload assessed by T2* MRI and cardiac function in regularly transfused MDS patients

- N= 72
- Cardiac T2* <20 ms in 14 pts (18.6%), who had received a median number of 202 PRBC units
- T2* 20 ms in 4.5% pts in the low transfusion group, 10.8% in the int group, and 52.9% in the highly transfused group (P = 00002)

3 pts had T2* <10 ms and had received 66, 290 and 396 PRBC units resp.



	Myocardial Iron Overload (Cardiac T2*≤20ms)		Total
	Yes	No	
Severe cardiac dysfunction (LVEF ≤35%)	Yes	8	
	No	45	
Total	4	53	57

Fisher's test p = 0.002

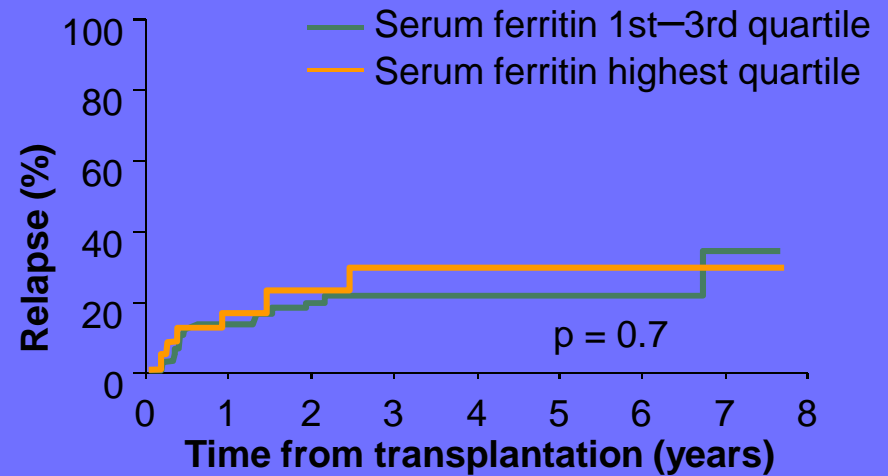
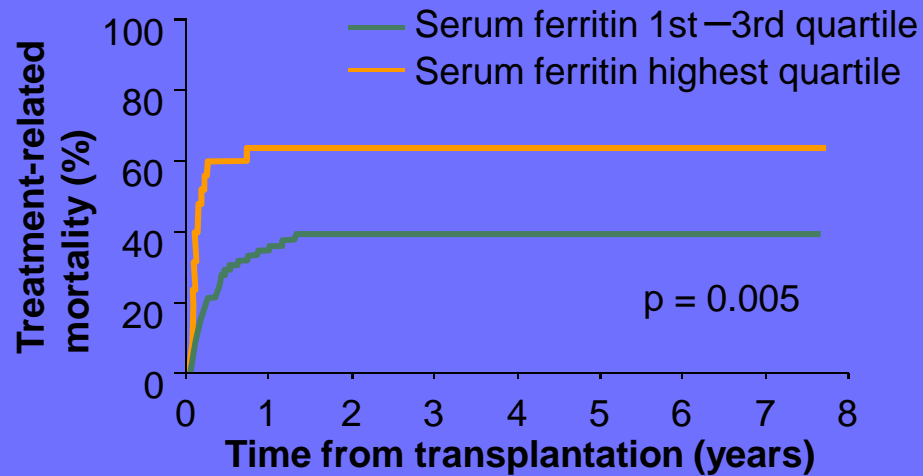
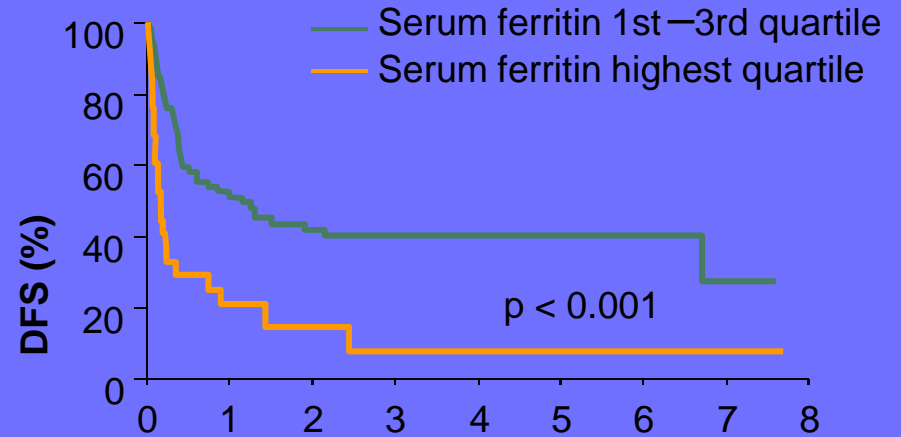
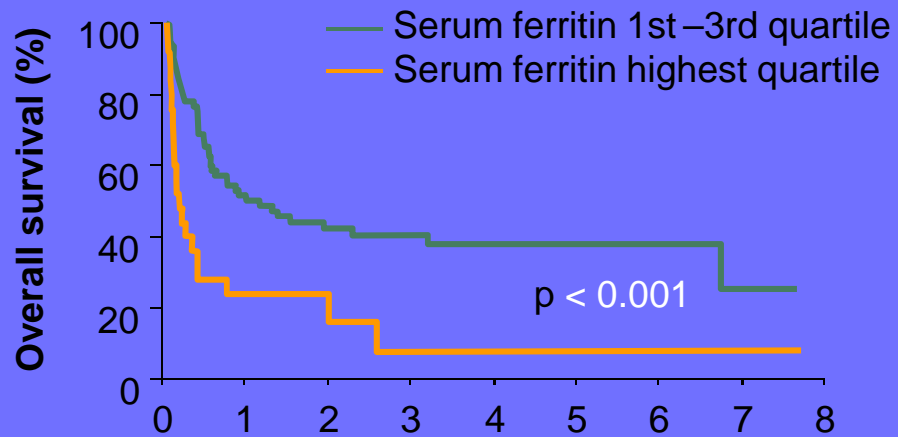
Diapositive 80

MH1

Removed picture of the journal and included title into the header

Hemmi Mirja; 17/06/2013

Résultat de l'allogreffe en fonction de la ferritinémie



Indications du Traitement chélateur du fer

- **Indications:**

- CERTAINES

- Avant allogreffe
 - IPSS faible et int 1 + 50-70 concentrés, ou Ferritine > 2000-2500

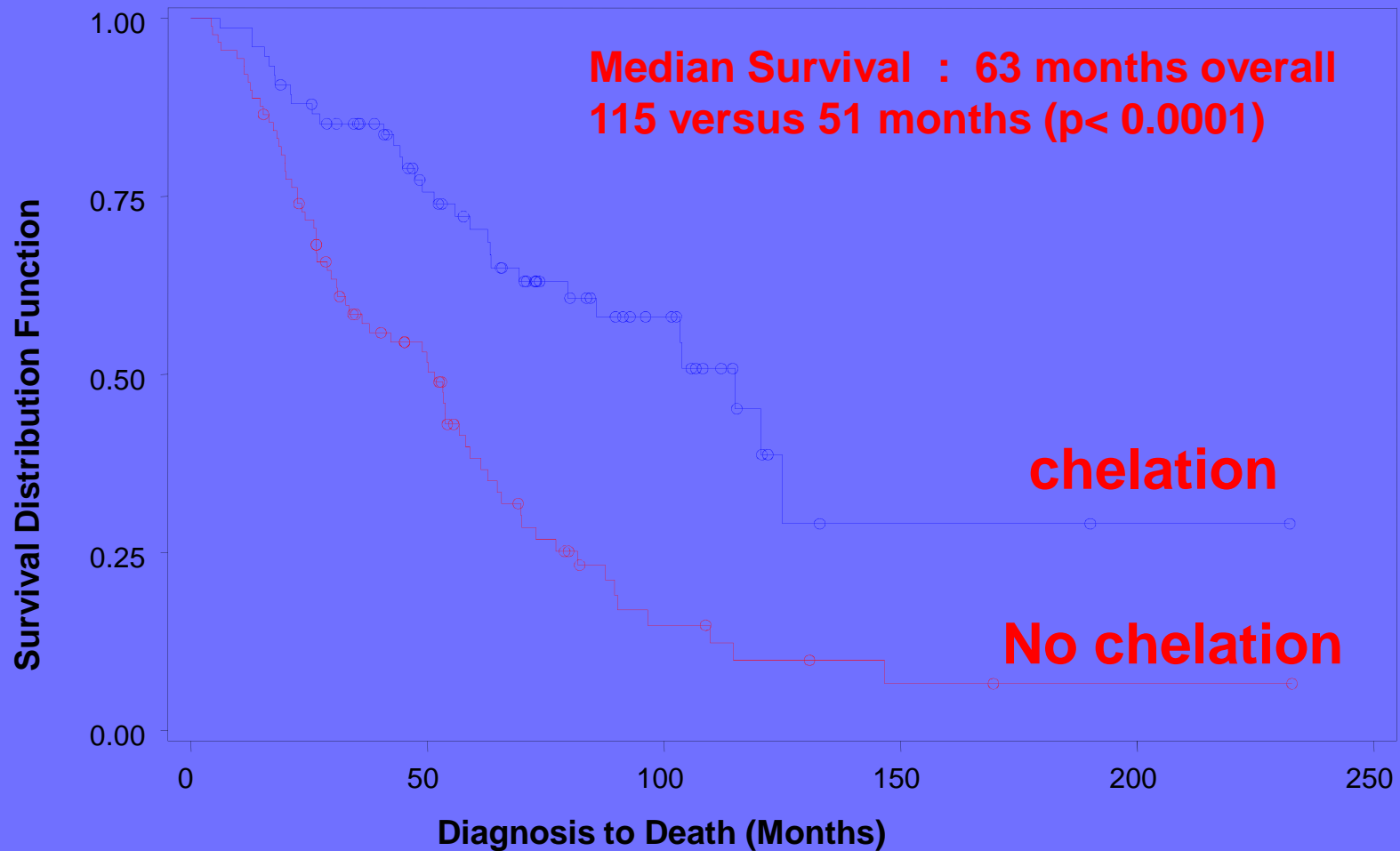
- PLUS DISCUTÉES

- > 20-30 concentrés ou ferritine > 1000

- modalités:**

- desferoxamine (SC, IV)
 - Deferiprone (oral)
 - Deferasirox(oral)

Etude du GFM survie en fonction de la chélation du fer (n= 165) (Rose, Leuk Res, 2010)



Groupe francophone des myélodysplasies (GFM)

- Centres en France, Belgique, Suisse, Tunisie
- Activation d'essais cliniques
- Registre des SMD
- Liens avec les autorités de santé (HAS, CNAM)
- Liens avec les groupes internationaux
 - MDS Foundation
 - European Leukemia Net
- Liens avec CCM

