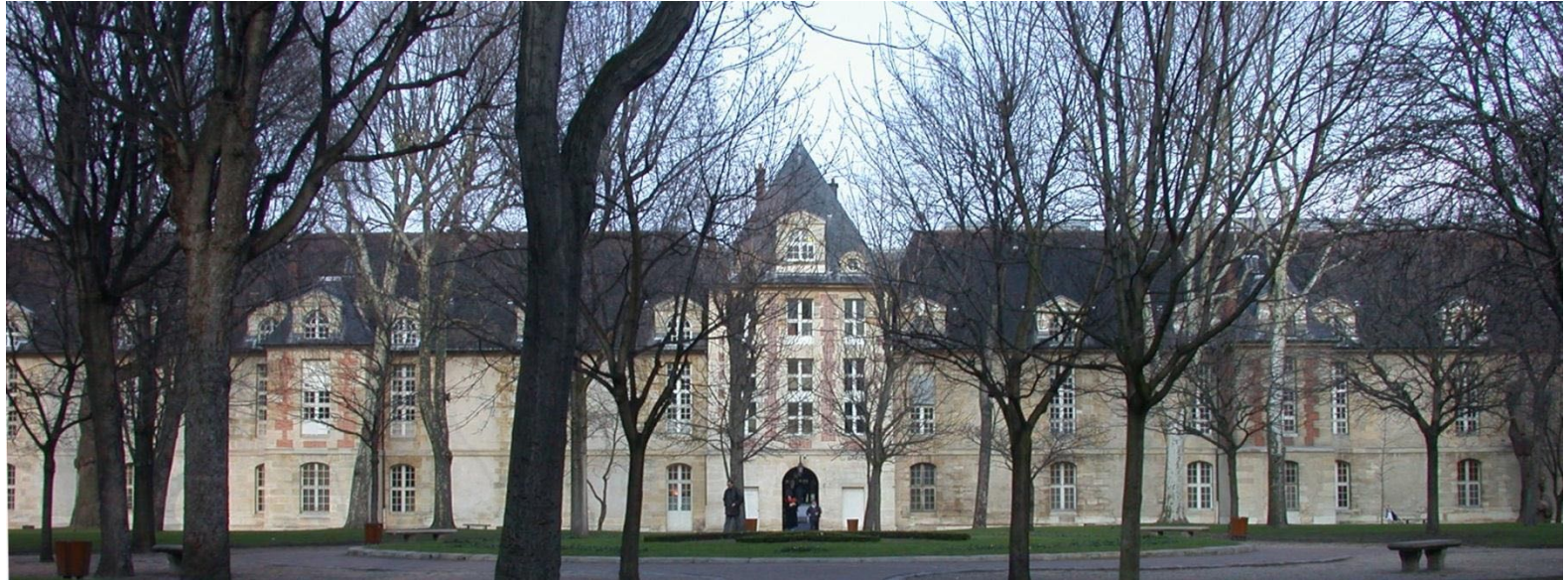


Leucémies Myélomonocytaires Chroniques et autres SMD/SMP



Raphaël Itzykson, Hôpital Saint-Louis, Paris
Cours Phase Socle DES 24 Novembre 2020

- Contrats de Recherche : Janssen, Novartis, Oncoethix (Merck)
- Honoraires: Sanofi, Celgene (BMS), Novartis, Otsuka Pharma, Jazz Pharmaceuticals, Karyopharm, StemLine

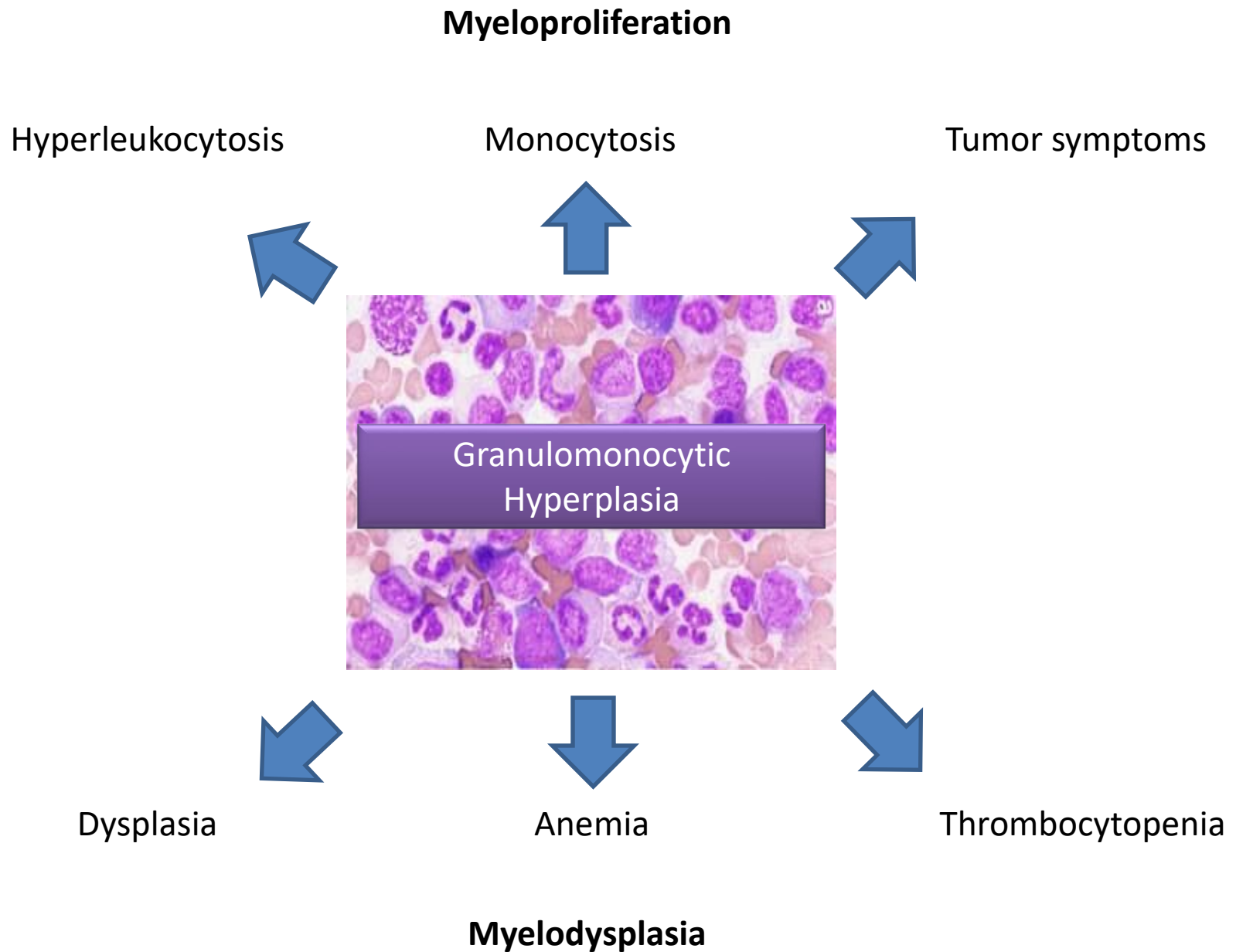
MDS/MPN in adults

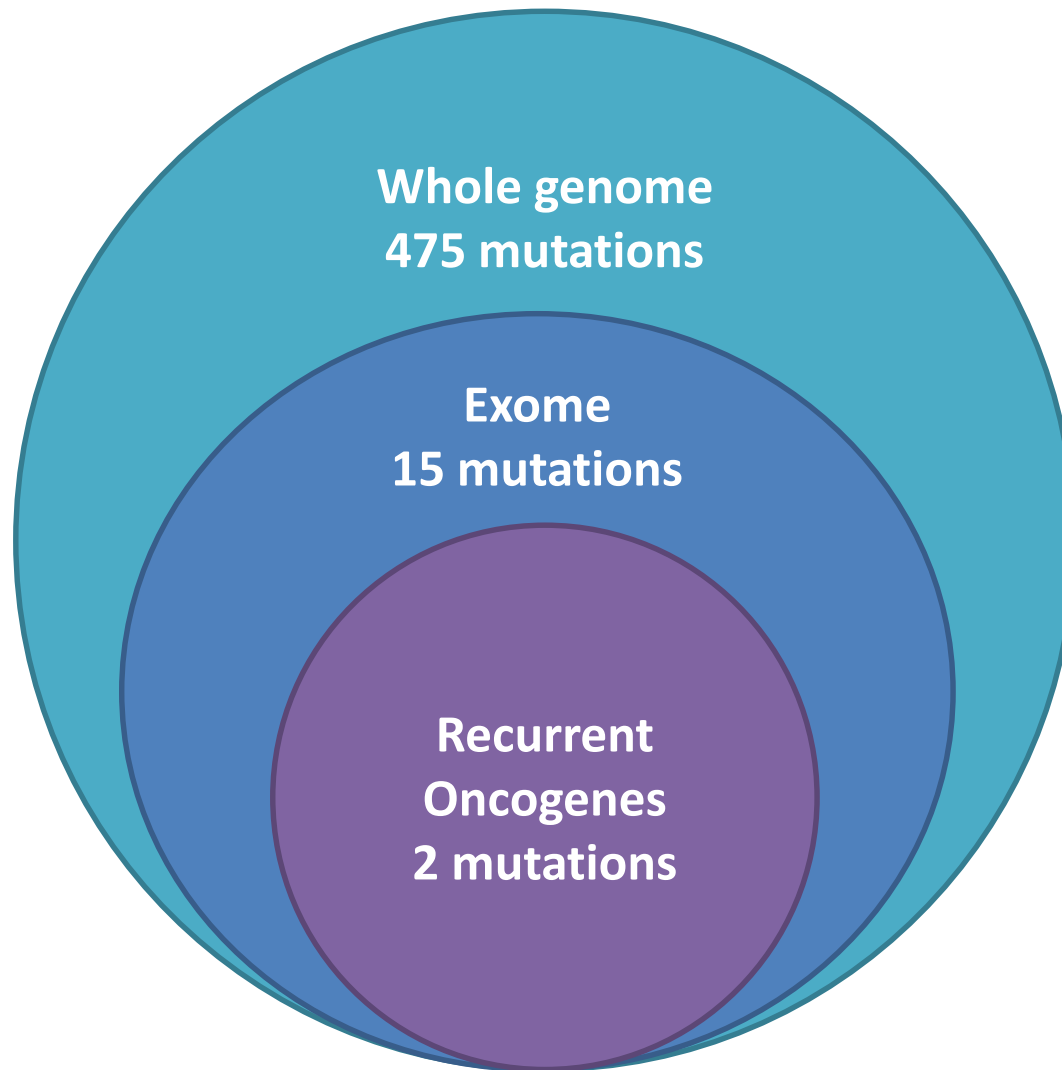
Criterion	CMML-0	CMML-1	CMML-2	aCML	CNL	MDS/MPN-U	RARS-T
Monocytes (10 ⁹ /L)	> 1 (>10%)			<10%	< 1		
Neutrophils					≥ 80%		
IMC		<10%		>10%	<10%		
WBC (x 10 ⁹ /L)				> 13	≥ 25	> 13*	
Platelets (10 ⁹ /L)						> 450*	> 450
Basophils				<2%	<1%		
Peripheral Blasts	<2%	3-5%	5-19%	<20%	<1%		<1%
BM Blasts	<5%	5-10%	10-19%	<20%	< 5%		< 5%
RS >15%	No			No			Yes
Dysplasia	One or+			DysG	No	Yes	
t(9;22) / BCR-ABL1	No			No	No	No	No
PDGFRA/B	No			No	No	No	No

Incidence

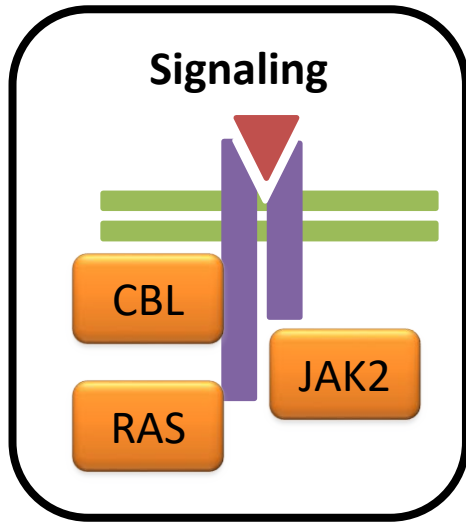
1/100 000

Clinical presentation of CMML

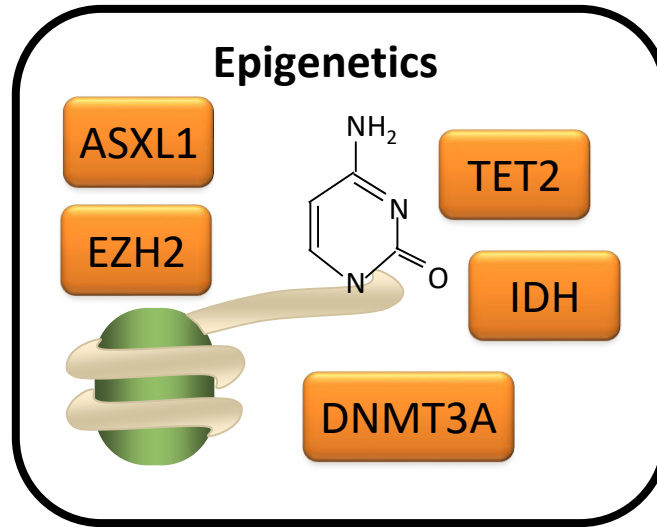




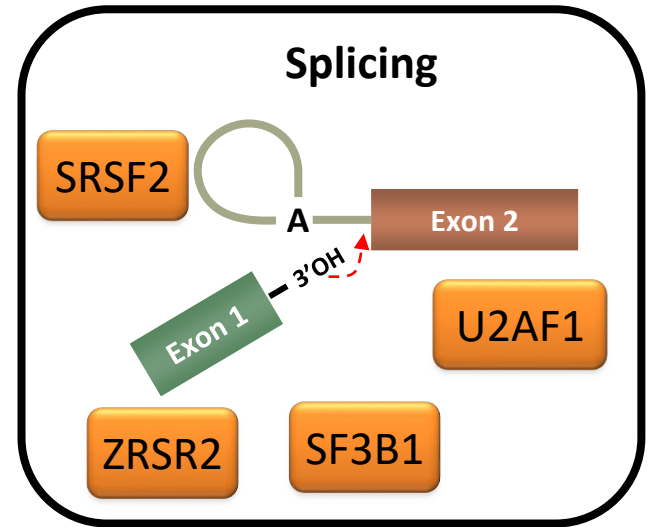
Three families of recurrent mutations in CMML



~60%

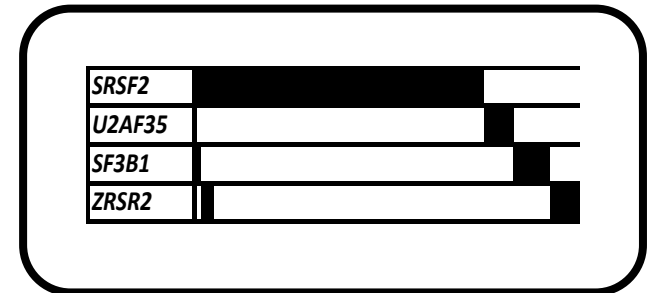
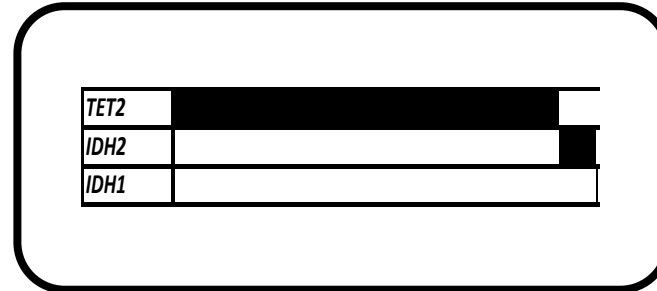
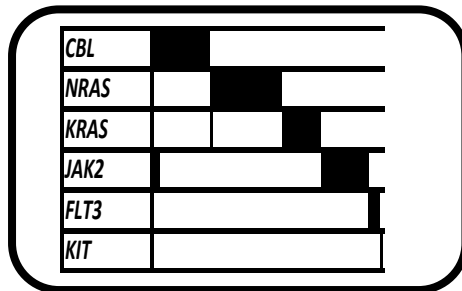


~90%

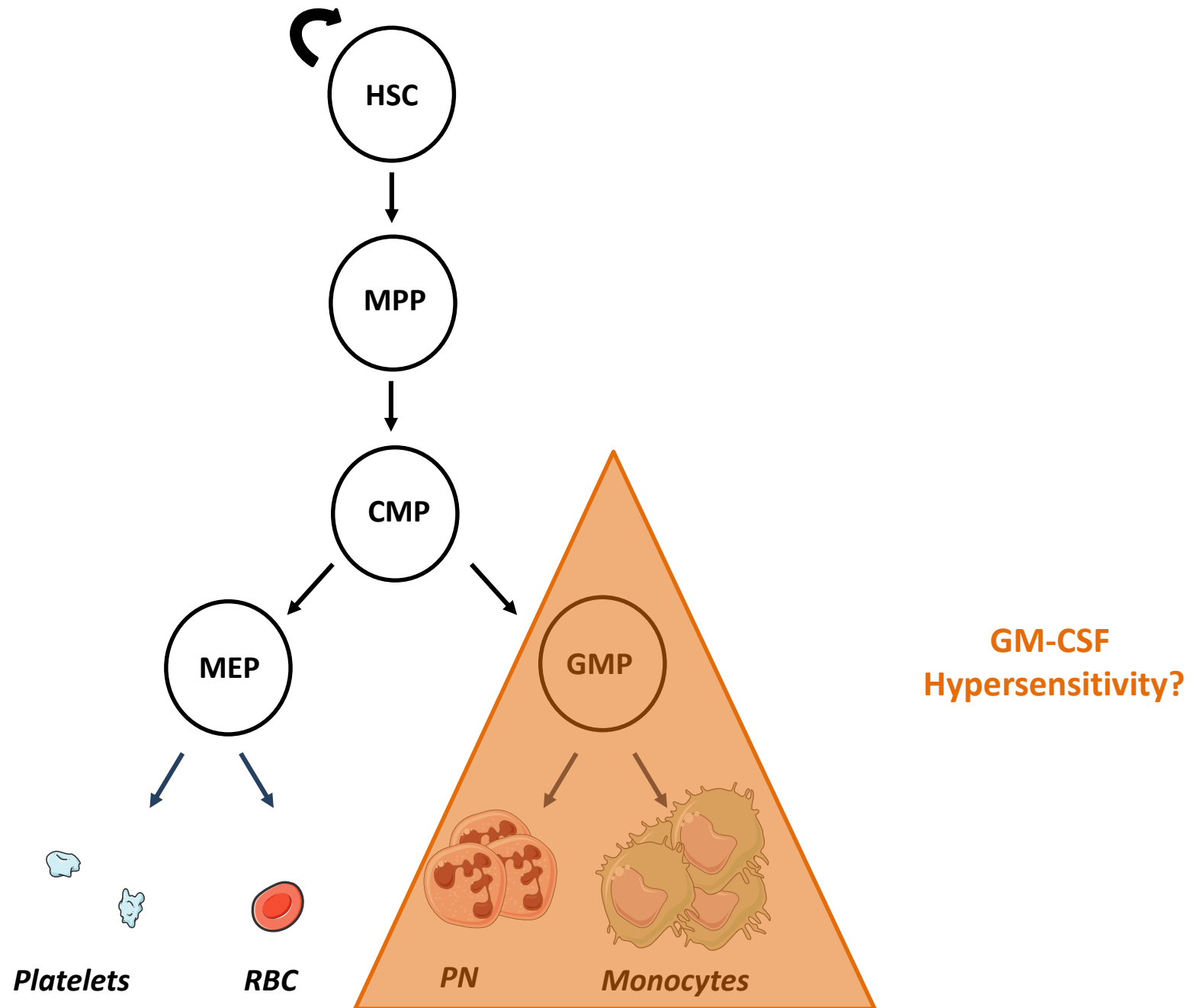


~75%

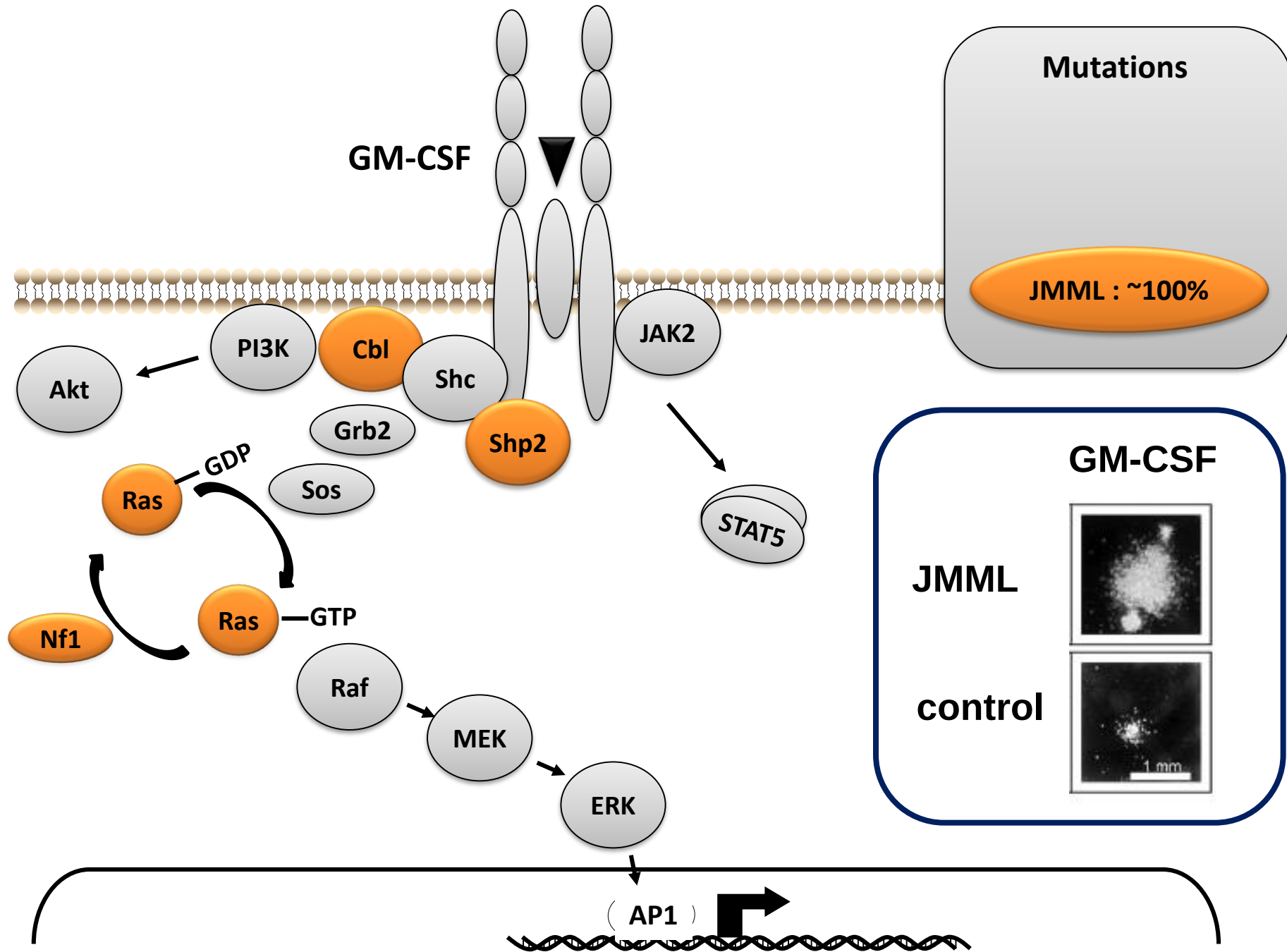
At least one of those in 95% of patients
None is specific of CMML



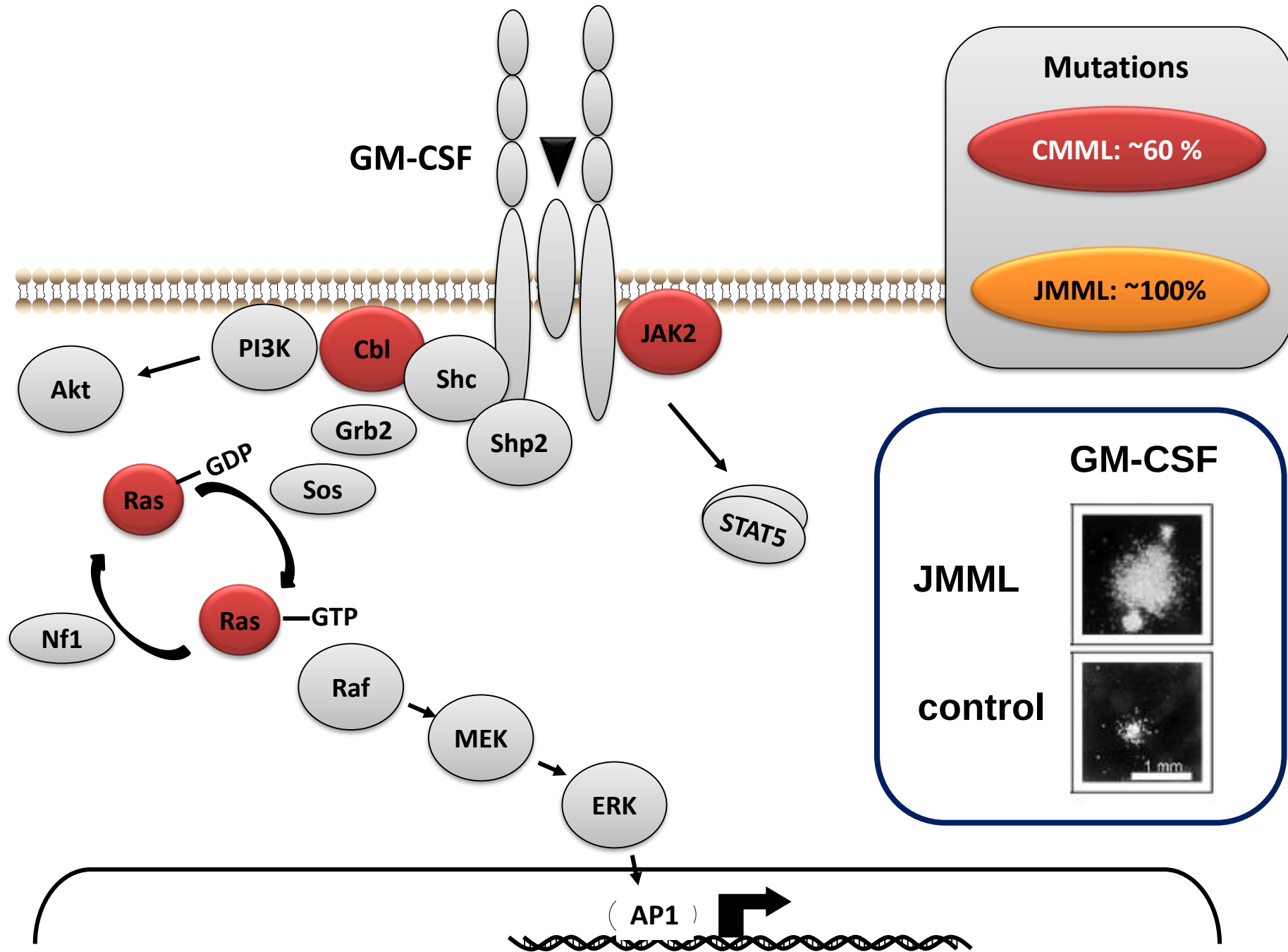
(At least) two mechanisms for the granulomonocytic hyperplasia in CMML



GM-CSF hypersensitivity in MDS/MPN



GM-CSF hypersensitivity in MDS/MPN



A model for the pathogenesis of CMML

Epigenetic hits (TET2)
Splice hit (SRSF2)

Enhanced Self-renewal

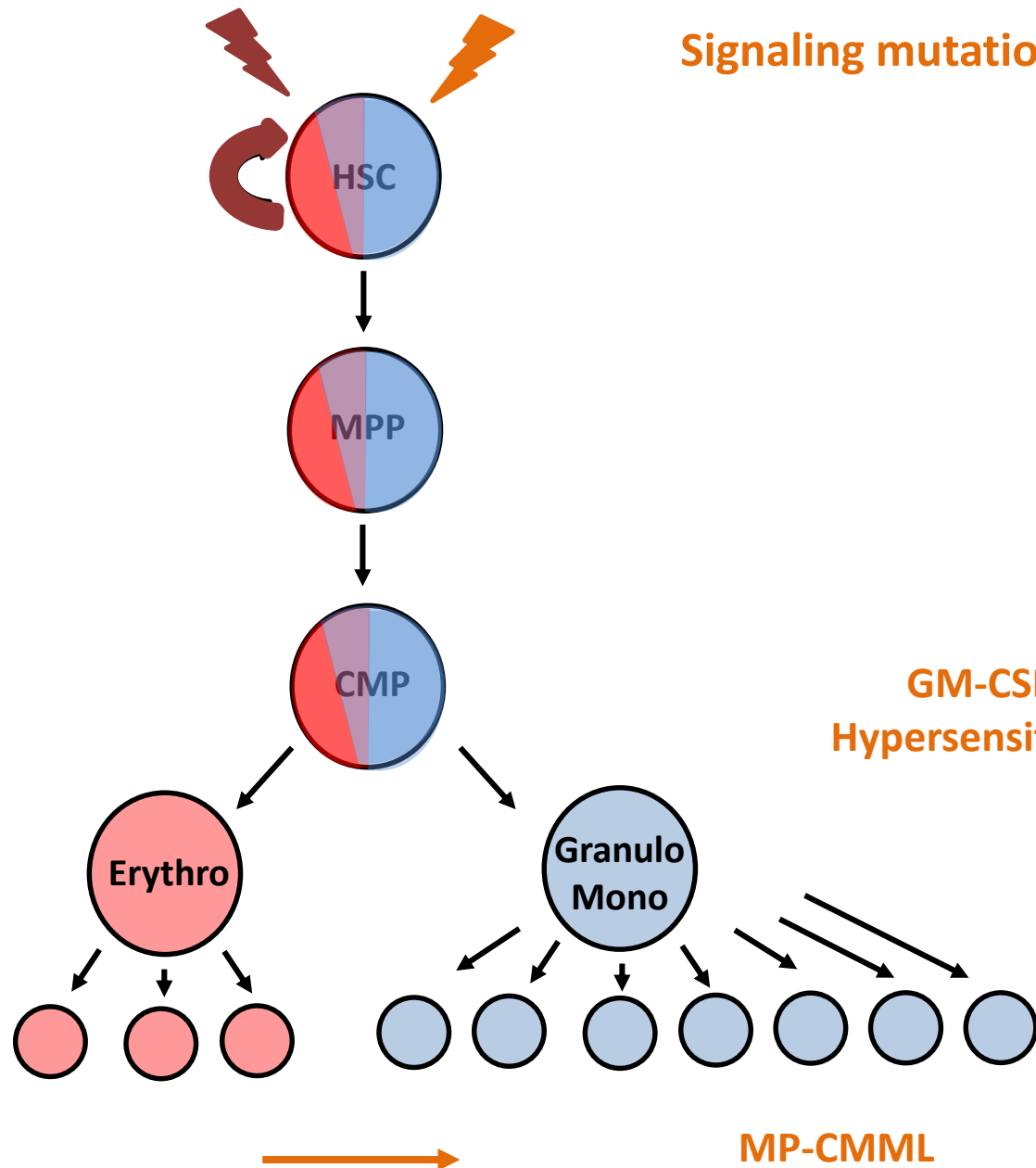
Signaling mutations

Differentiation bias

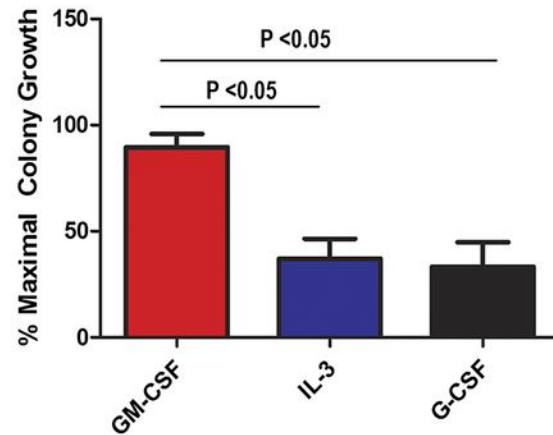
GM-CSF
Hypersensitivity

MD-CMML

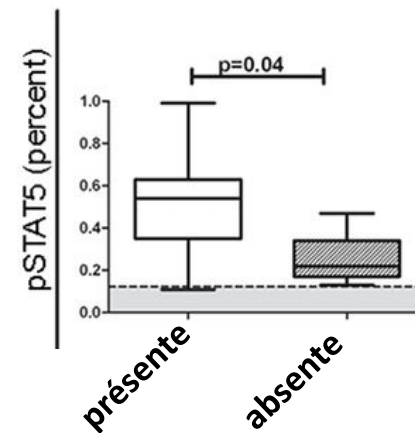
MP-CMML



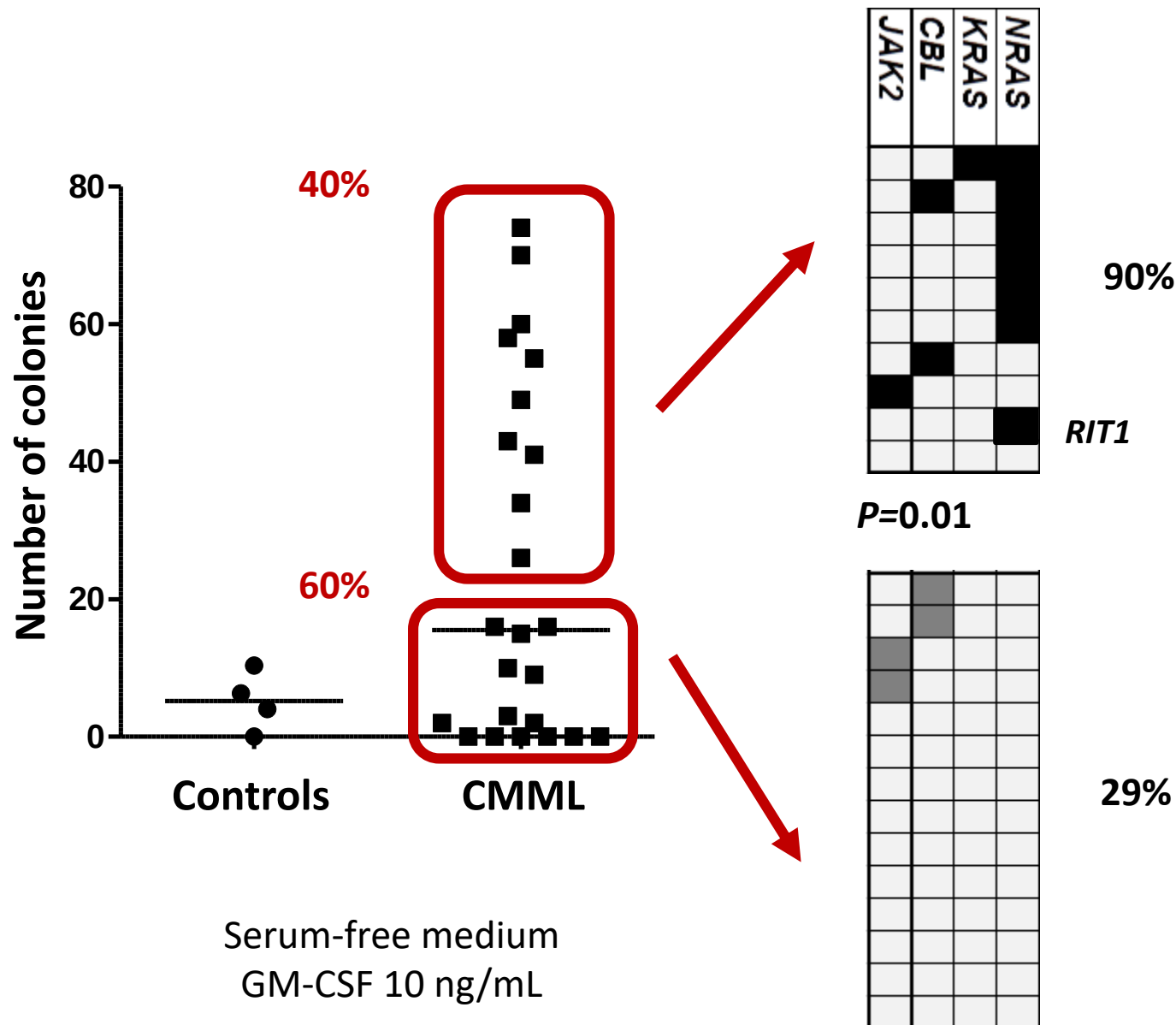
restricted to GM-CSF



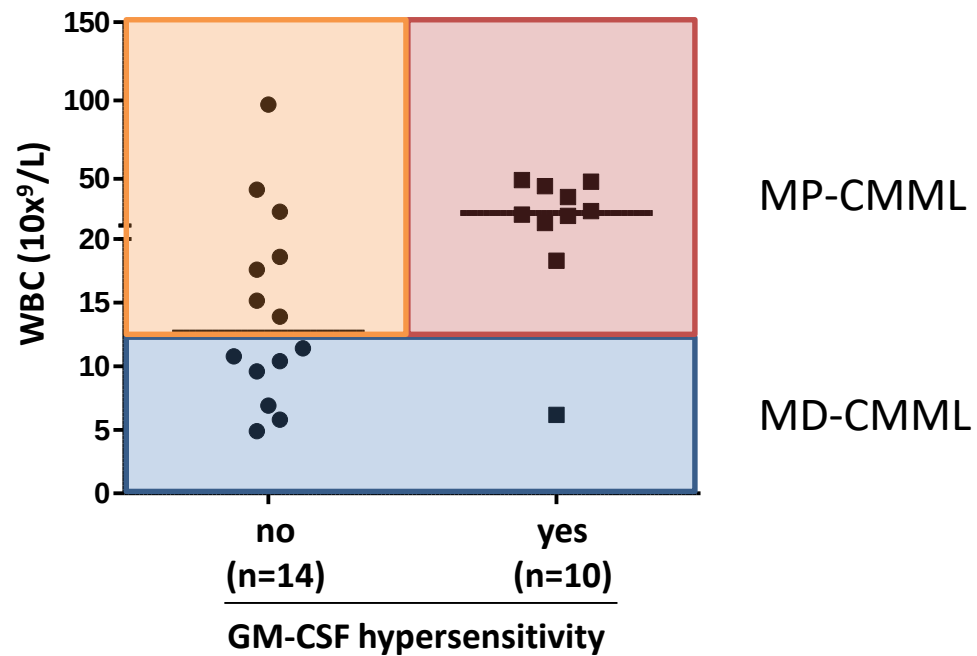
restricted to CMML with
Signaling mutation
(*RAS*, *CBL*, *JAK2*)



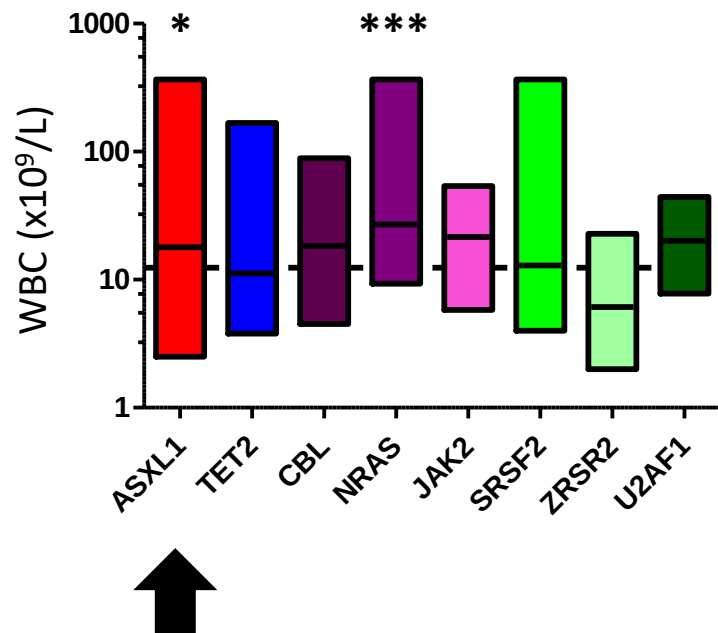
GM-CSF hypersensitivity is restricted to RAS-pathway mutated CMML



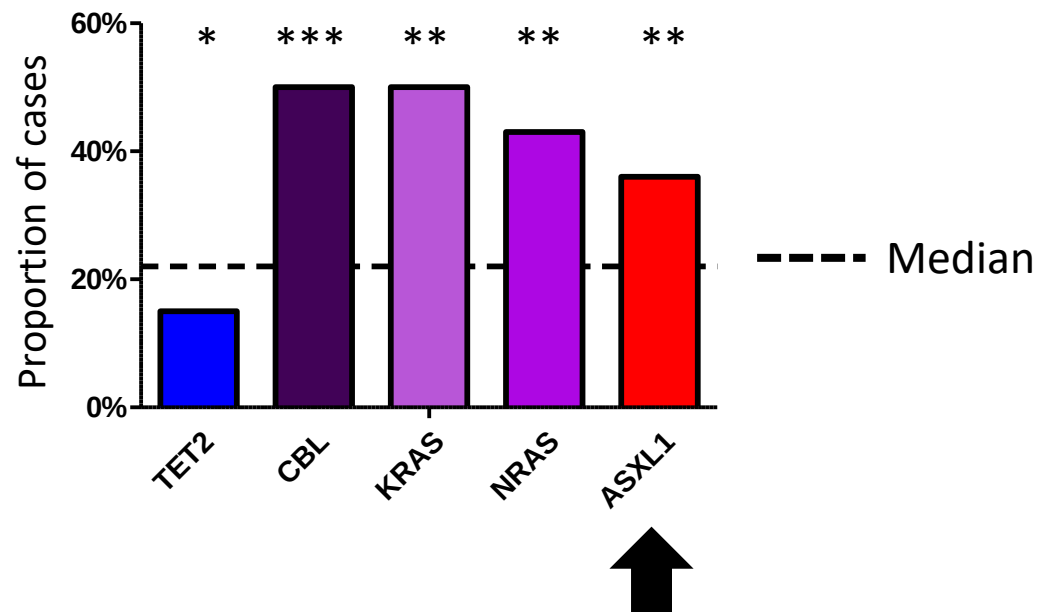
GM-CSF hypersensitivity is restricted to RAS-pathway mutated CMML



White Blood Cell Count



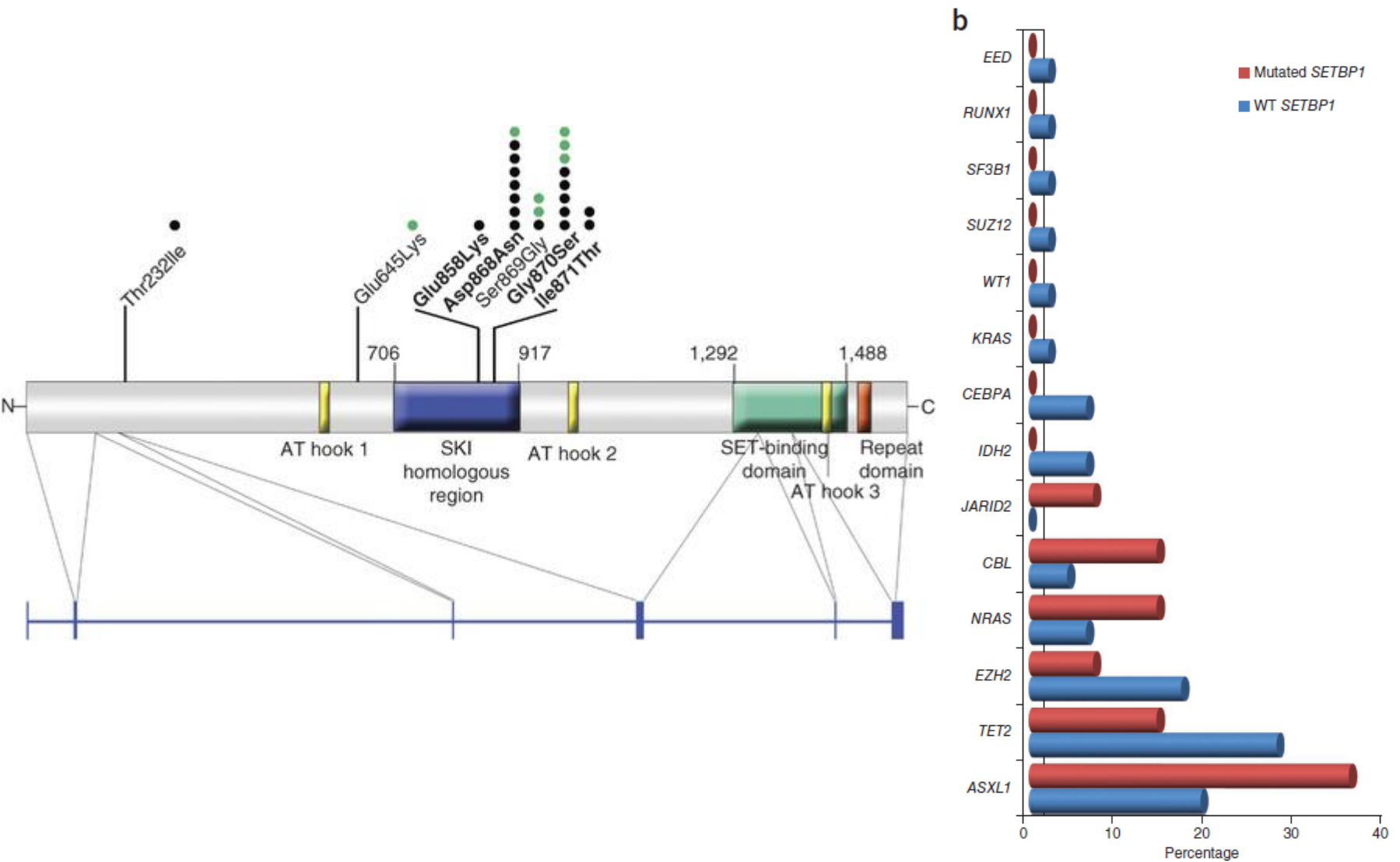
Splenomegaly or extra-medullary disease



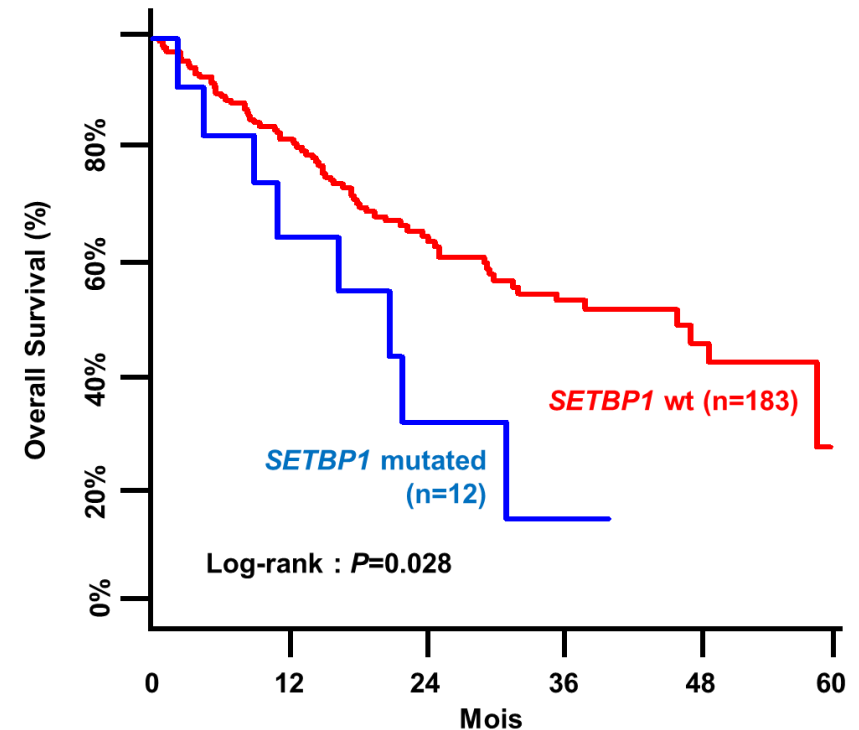
* $P < 0.05$
 ** $P < 0.01$
 *** $P < 0.001$

Multivariate
analysis

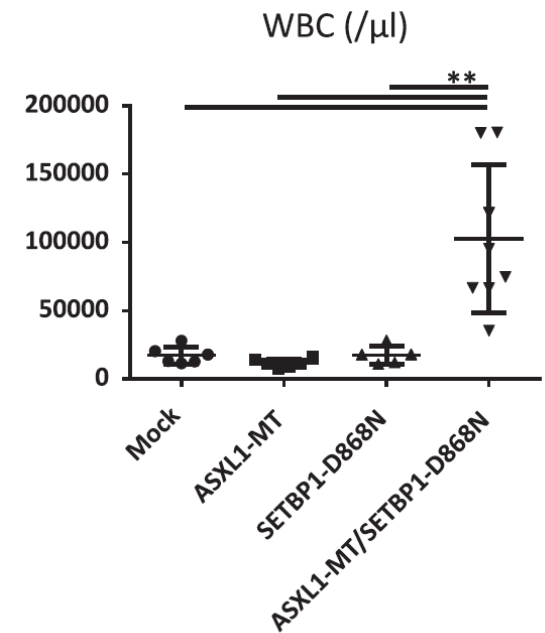
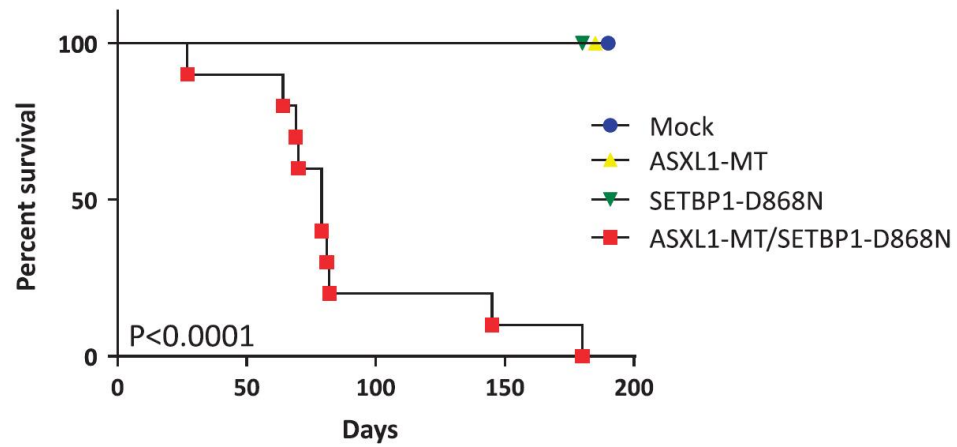
Molecular landscape of atypical CML



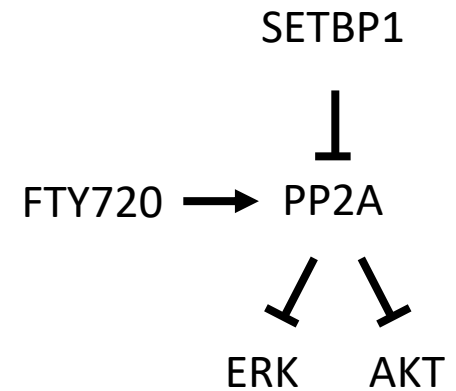
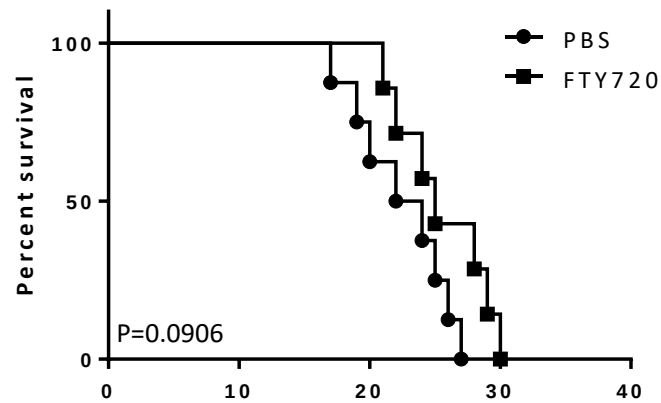
- 6% of CMML (10% of MP-CMML)
- 67% ASXL1-mutated
- Higher percentage of immature myeloid cells
- Not exclusive of RAS-pathway mutations
- Independent poor prognostic value



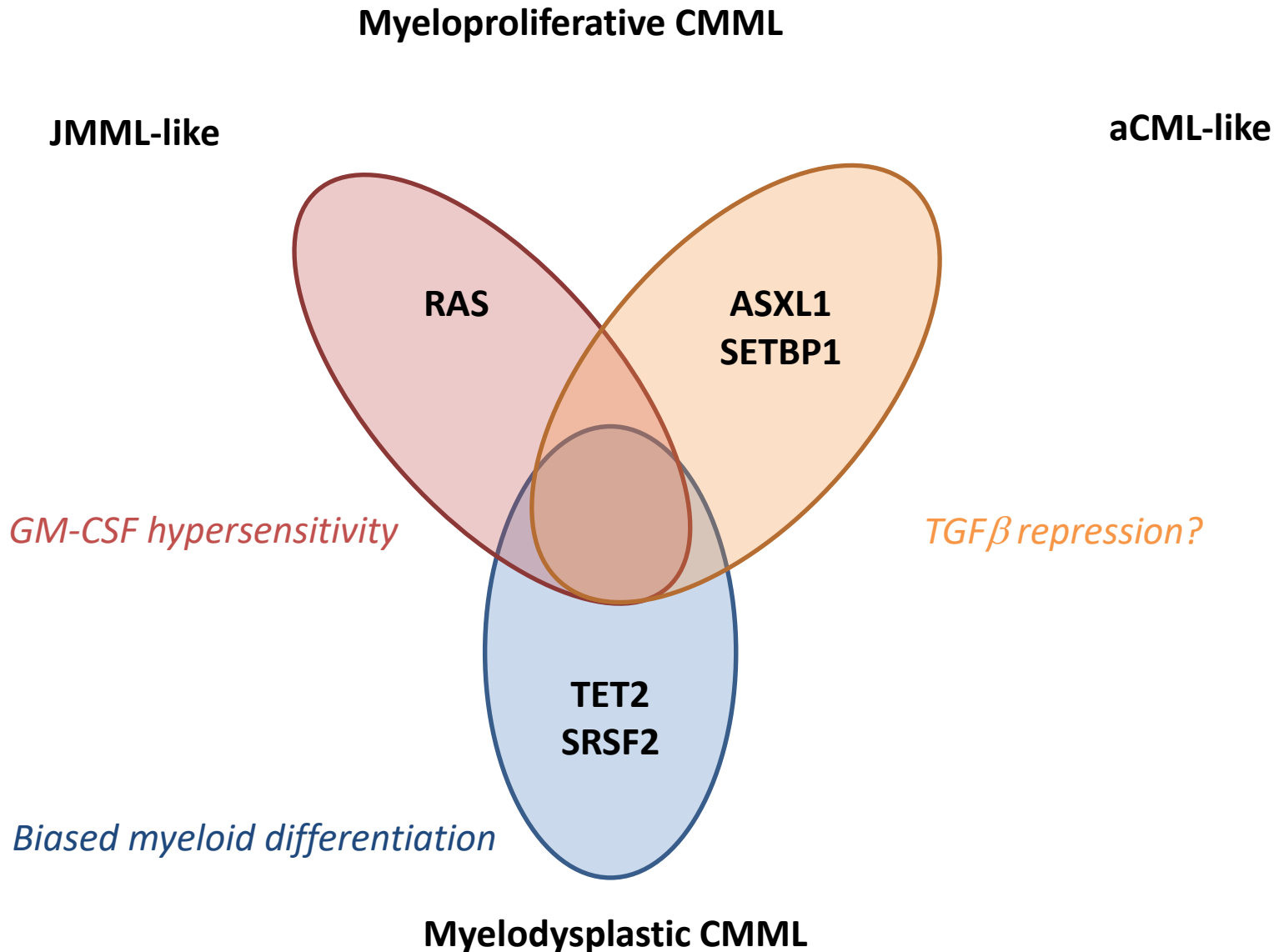
ASXL1 and SETBP1 mutations cooperatively generate a myeloid proliferative disease



ASXL1-SETBP1-driven proliferation is independent of PP2A



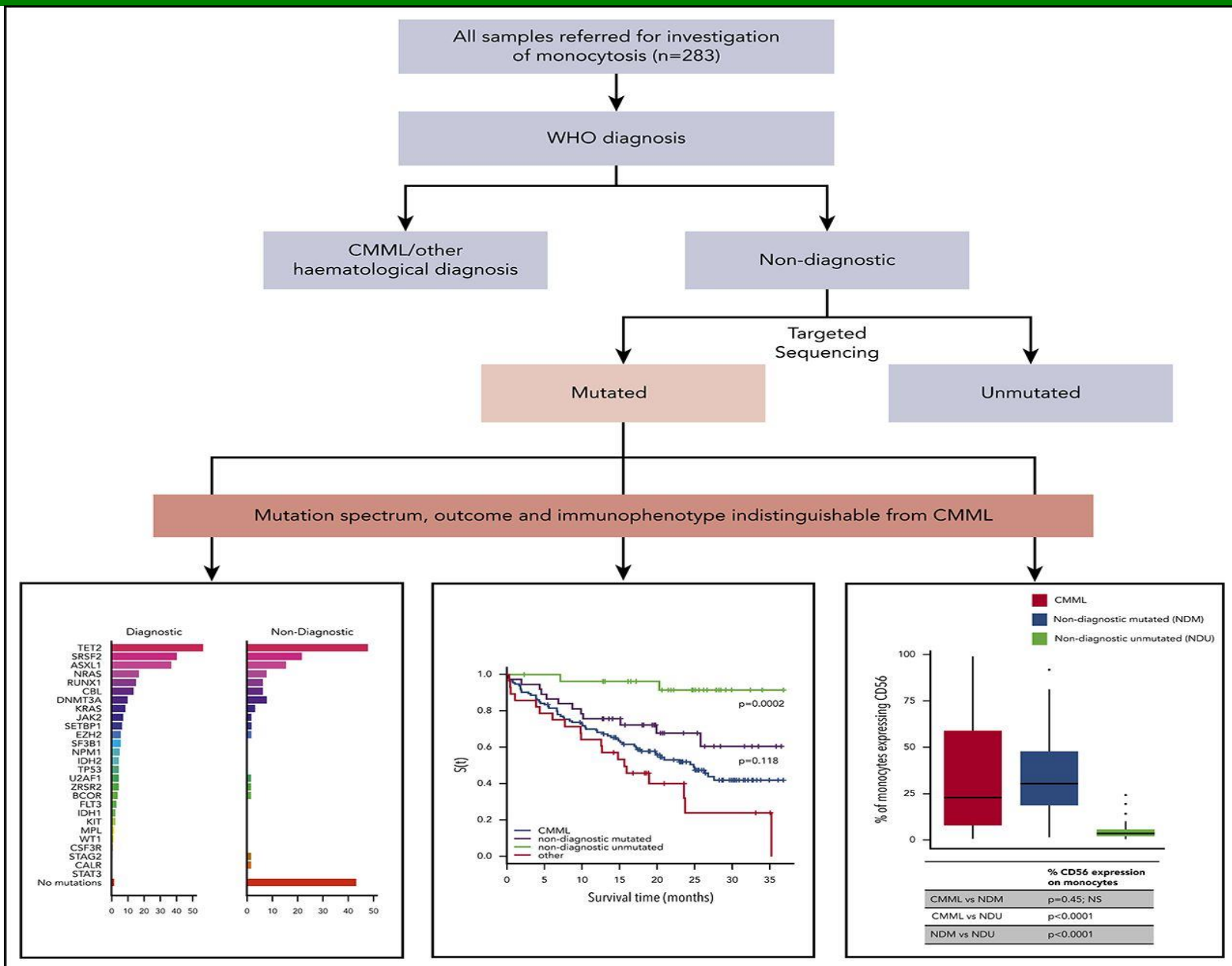
CMML: how many subsets?



LMMC : critères diagnostiques OMS 2016

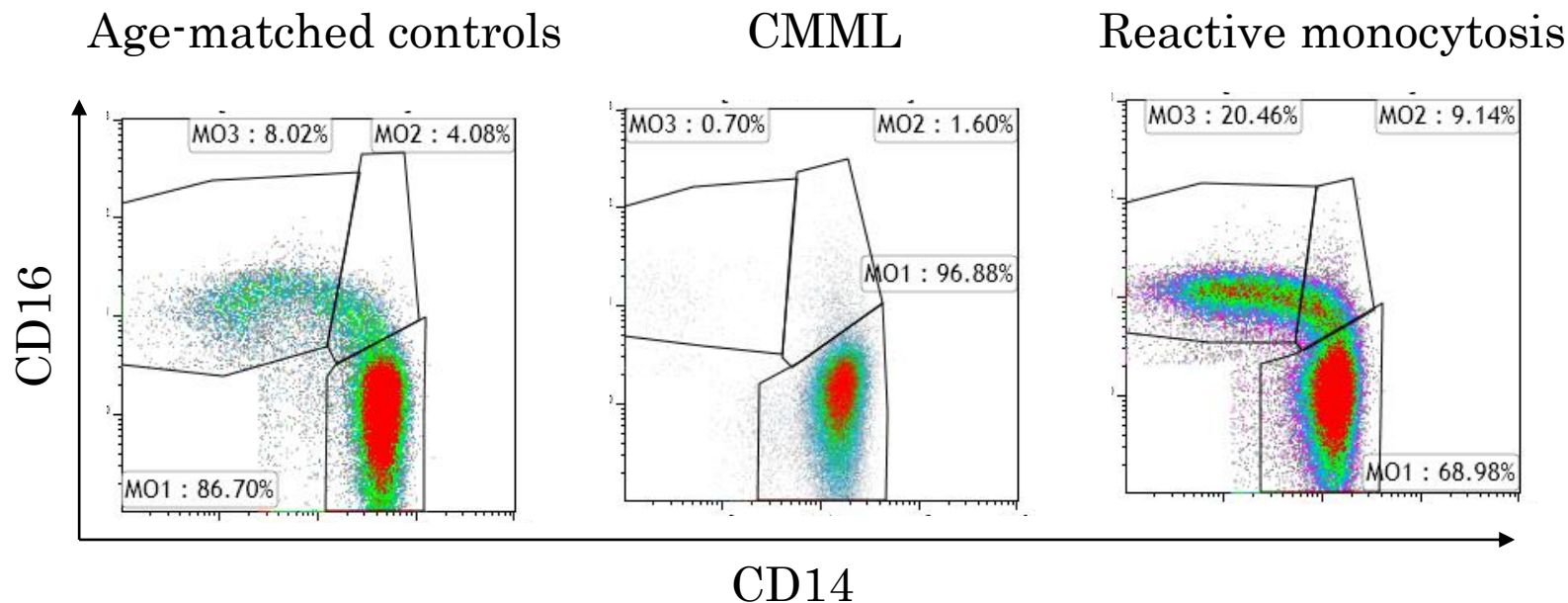
1. Monocytose persistante **absolue** ($\geq 1 \times 10^9/L$) et **relative** ($\geq 10\%$ GB)
 - *Pas d'impact de la monocytose médullaire*
 2. **Exclusion des SMP classiques et de la LMC**
 3. Si éosinophilie : absence de réarrangement *PDGFRA*, *PDGFRB* ou *FGFR1* ; pas de transcrit *PCM1-JAK2*
 4. $< 20\%$ blastes sanguins et médullaires (**en incluant les promonocytes**)
 5. **Dysplasie** sur au moins une lignée
 - Sinon **anomalie cytogénétique ou génétique acquise**
 6. sinon persistance de la monocytose > 3 mois
-
- LMMC-0: $< 2\%$ blastes sanguins et $< 5\%$ blastes médullaires
 - LMMC-1: $2-4\%$ blastes sanguins et $5-9\%$ blastes médullaires
 - LMMC-2: $5-19\%$ blastes sanguins et $10-19\%$ blastes médullaires

Molecular biology as diagnostic tool?



Flow cytometry as diagnostic tool

Accumulation of 'classical' monocytes (MO1) is a key feature of CMML

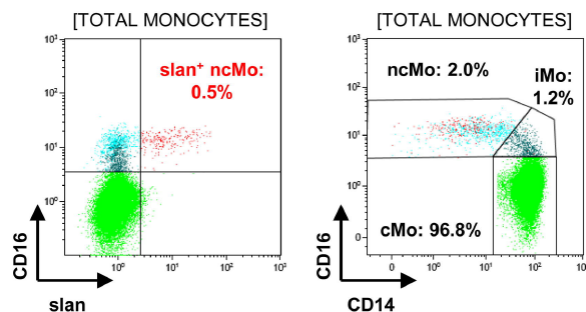


Epigenetic deregulation of a miR-150/TET3 pathway prevents the conversion of classical into non-classical monocytes.

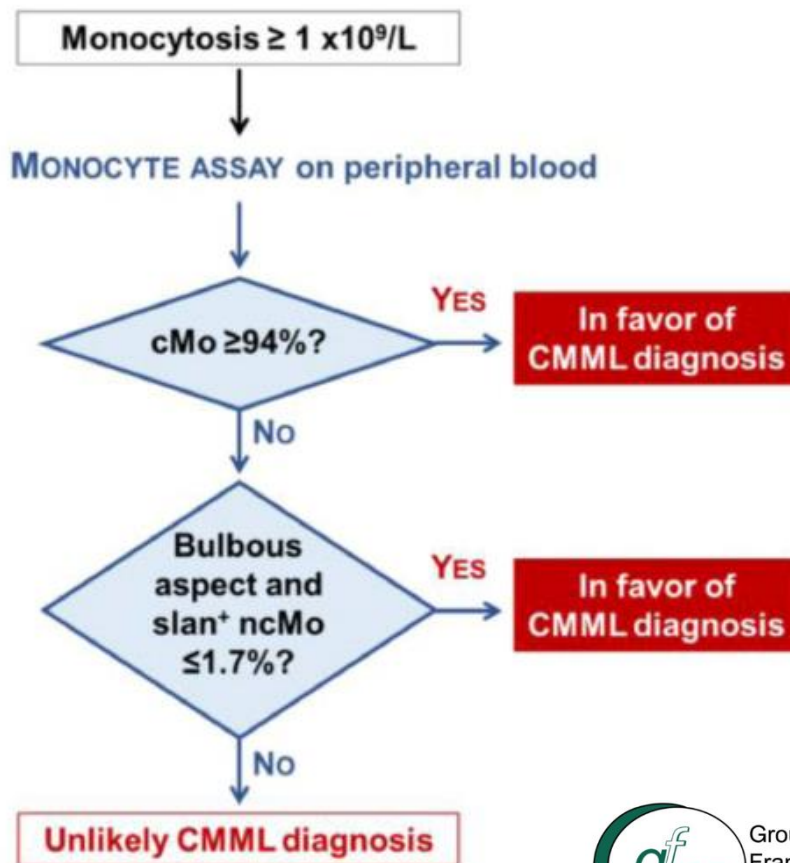
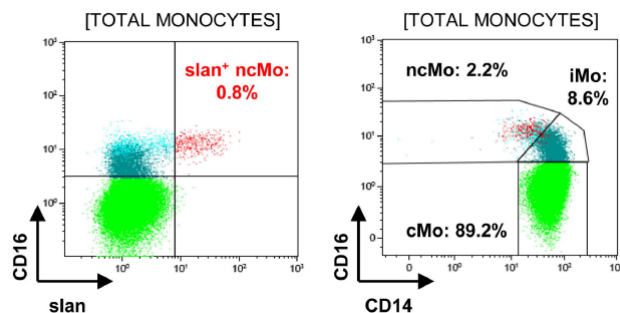
Flow cytometry as diagnostic tool

Disappearance of slan-positive non-classical monocytes in CMML with associated inflammation

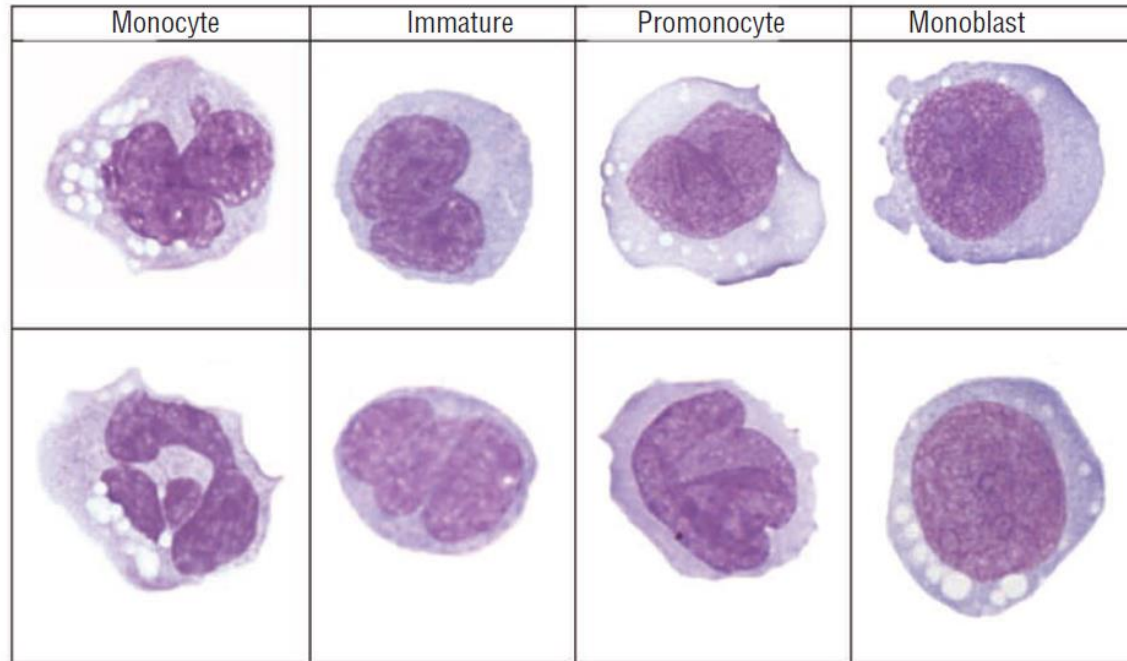
Typical CMML



Inflammatory CMML

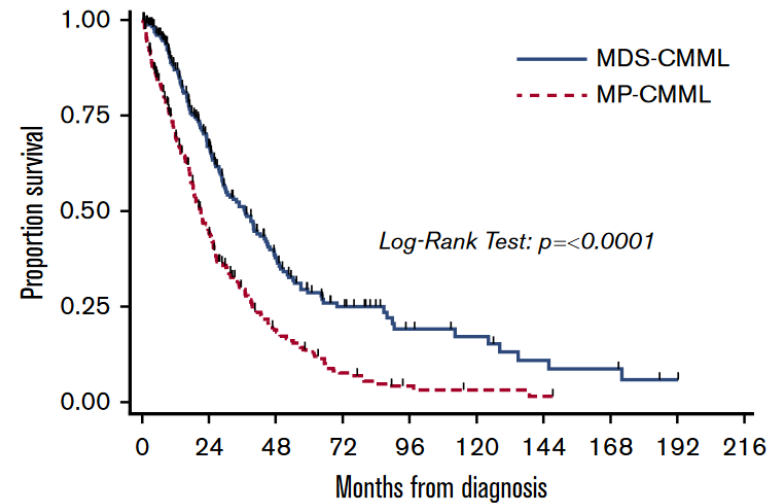
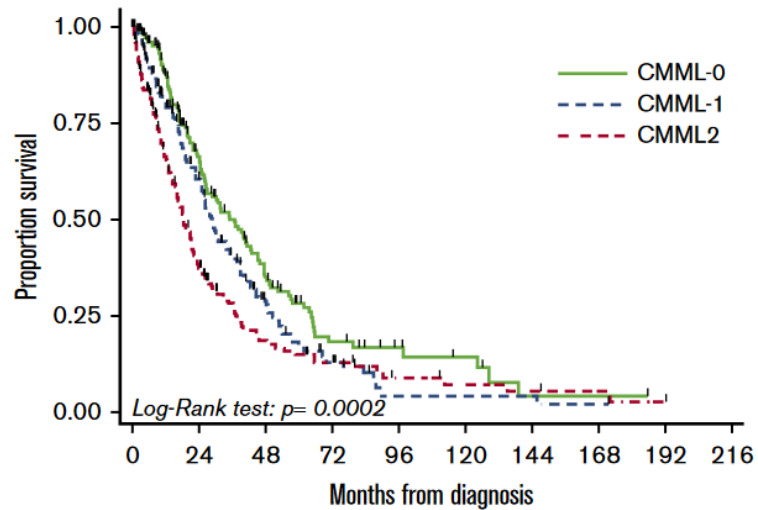
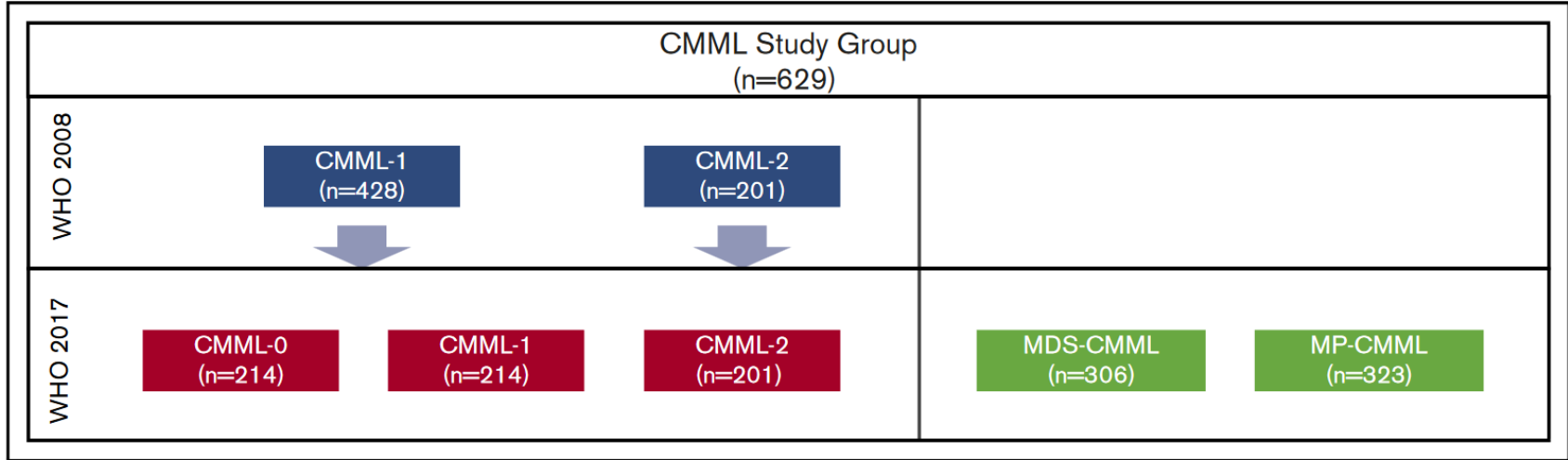


Les promonocytes doivent être décomptés comme blastes



	Nuclear shape	Chromatin	Cytoplasm	Comments
Monoblast	Round/oval	Delicate / lace-like Nucleolus prominent	Basophilic Rare azurophilic, Granules	Large: 20-30 μm
Promonocyte	Convolutd / indented	Delicate / lace-like Nucleolus prominent	Variably basophilic Variable azurophilic Granules	Except for nuclear shape, very similar to monoblast
Immature monocyte	Convolutd / indented	More condensed Rare nucleolus	Less basophilic than promonocyte or blast, but more basophilic than mature monocyte	Resemble monocytes but less mature and smaller
Monocyte	Lobulated/ indented	Condensed No visible nucleolus	Gray Occasional azurophilic granules. Occasional vacuole	Large : 20-25 μm

Validation des critères diagnostiques OMS 2016



La LMMC dispose de classifications cytogénétiques propres

Européenne

US

CPSS	Définition	Fréq	SG médiane	Mayo	Définition	Fréq	SG méd.
Haut	+8, chr.7, cplex	12%	11 mois	Haut	cplex, monoso.	3%	3 mois
Int	autre	9%	18 mois	Int	autre	19%	20 mois
Faible	NK, -Y	79%	37 mois	Faible	NK, -Y, der(3q)	78%	41 mois



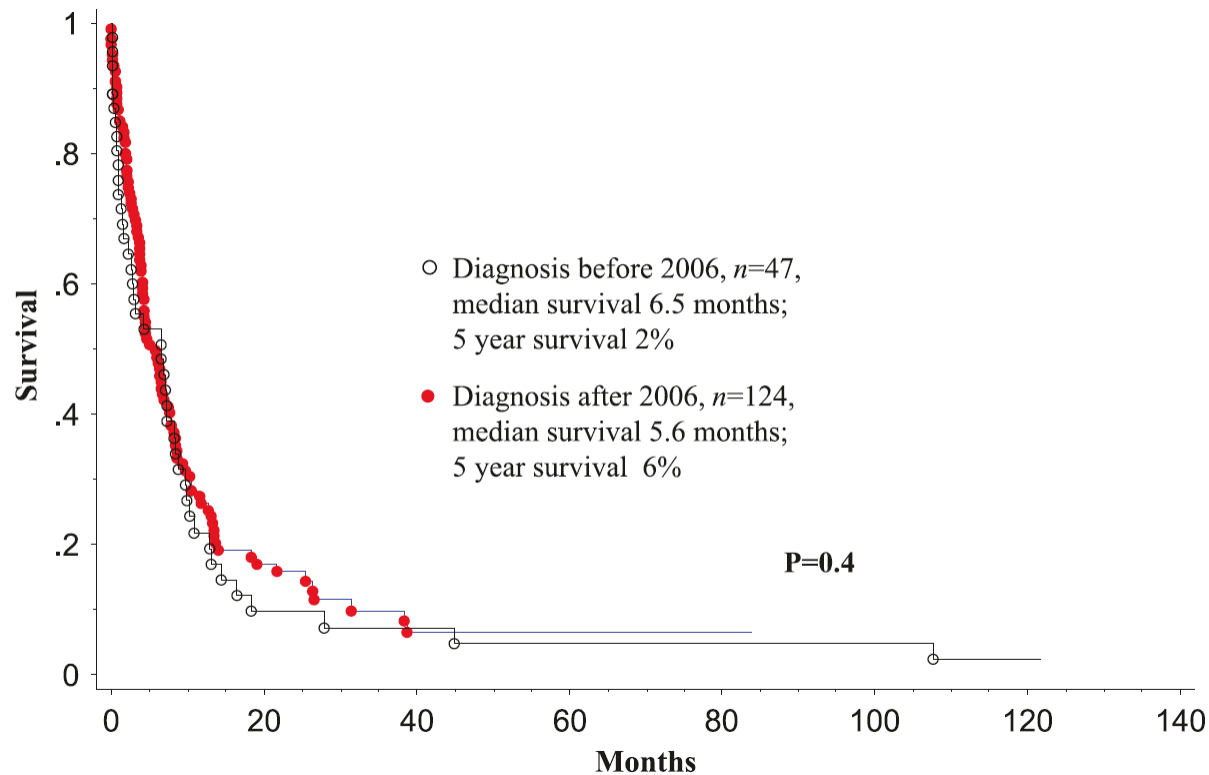
Scores pronostiques validés dans les LMMC

Score	CPSS	GFM	Mayo	CPPS-mol
Facteurs Cliniques	Blastes Méd. GB Dép. Transfu Cytogénétique	Age GB Hb Plaquettes	Monocytes Myélémie Hb Plaquettes	Blastes Méd. GB Dép. Transfu Cytogénétique
Facteurs Moléculaires	-	ASXL1	-	ASXL1 <i>NRAS</i> <i>RUNX1</i> <i>SETBP1</i>
# Groupes	4	3	3	4
SG médiane (mois)	5 - 72	14-60	10-32	17 - 70
Validation	Oui	Oui	Oui	Oui
Référence	Such <i>Blood</i> 2012	Itzykson <i>JCO</i> 2013	Patnaik <i>Leukemia</i> 2013	Elena <i>Blood</i> 2016



Il ne faut pas attendre la transformation pour intervenir

Mayo Clinic (N=171)



Pas d'impact du traitement (hypométhylant, allogreffe, etc.)

Décision thérapeutique dans les LMMC

		Risque CPSS	
		Faible / Intermédiaire-1	Intermédiaire-2 / Elevé
Catégorie FAB	LMMC dysplasique (GB < 13 G/L)	• Anémie : ASE • Thrombopénie : agonistes TPO	• Allogreffe ? • Hypométhylants
	LMMC proliférative (GB > 13 G/L)	• Signes généraux : inhibiteurs de JAK ? • Myéloprolifération Hydroxyurée	• Allogreffe ? • Cytoréduction ? • Hypométhylants ?

Décision thérapeutique dans les LMMC myélodysplasiques

		Risque CPSS	
		Faible / Intermédiaire-1	Intermédiaire-2 / Elevé
Catégorie FAB	LMMC dysplasique (GB < 13 G/L)	• Anémie : ASE • Thrombopénie : agonistes TPO	• Allogreffe ? • Hypométhylants
	LMMC proliférative (GB > 13 G/L)	• Signes généraux : inhibiteurs de JAK ? • Myéloprolifération Hydroxyurée	• Allogreffe ? • Cytoréduction ? • Hypométhylants ?

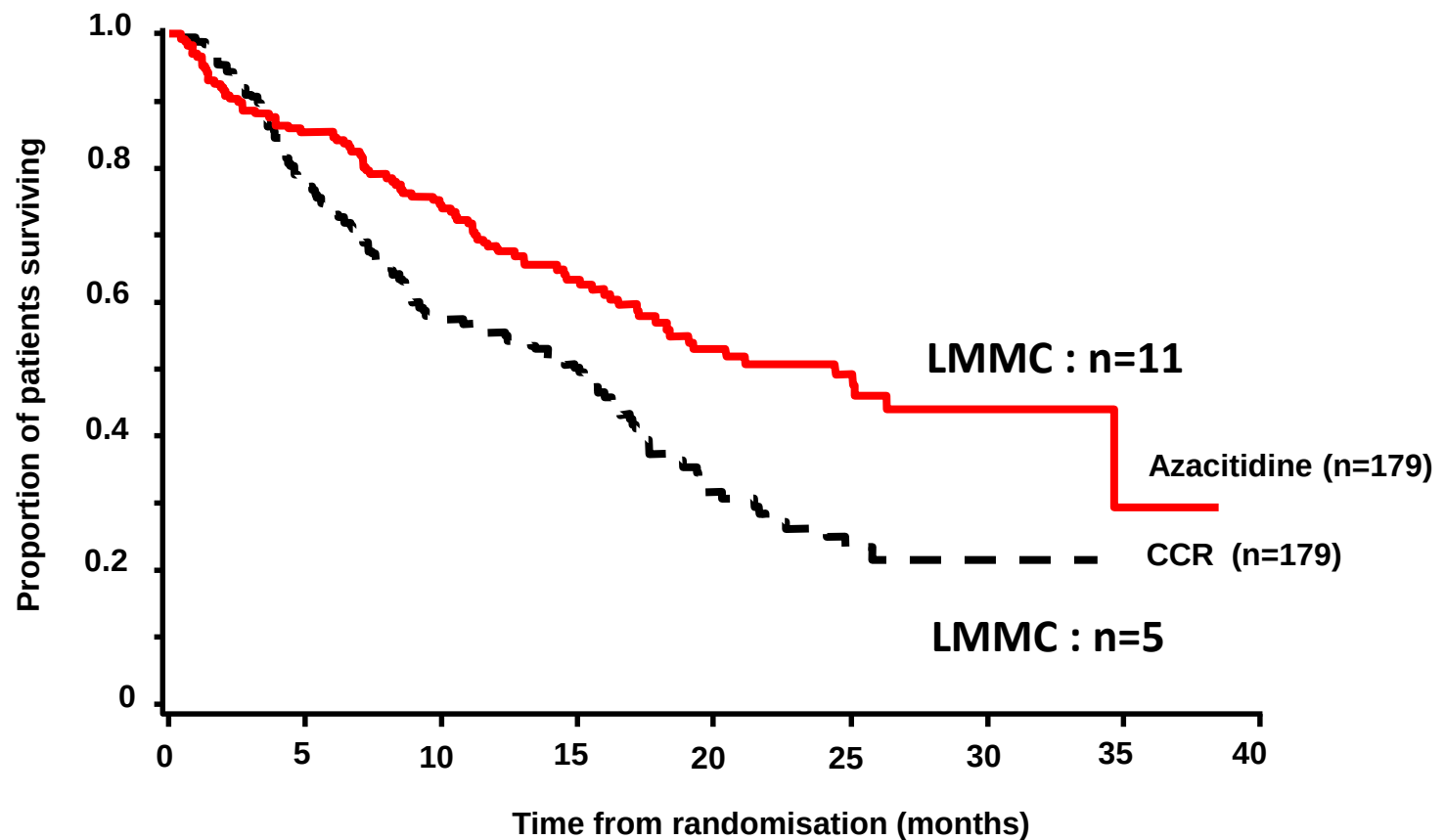
Eltrombopag dans les LMMC de faible risque avec thrombopénie

		Risque CPSS	
		Faible / Intermédiaire-1	Intermédiaire-2 / Elevé
Catégorie FAB	LMMC dysplasique (GB < 13 G/L)	Anémie : ASE Thrombopénie : agonistes TPO	• Allogreffe ? • Hypométhylants
	LMMC proliférative (GB > 13 G/L)	• Signes généraux : inhibiteurs de JAK ? • Myéloprolifération Hydroxyurée	• Allogreffe ? • Cytoréduction ? • Hypométhylants ?

- Essai de Phase II multicentrique (n=30)
- LMMC-0 de faible risque, plaquettes < 50 G/L
- **Taux de réponse IWG 2006 : 67%**
- **Durée médiane de réponse : 3 mois**
- Pas d'impact des mutations de *RUNX1* sur la réponse
- **Utile pour « passer un cap »** (eg chirurgie programmée, etc.)

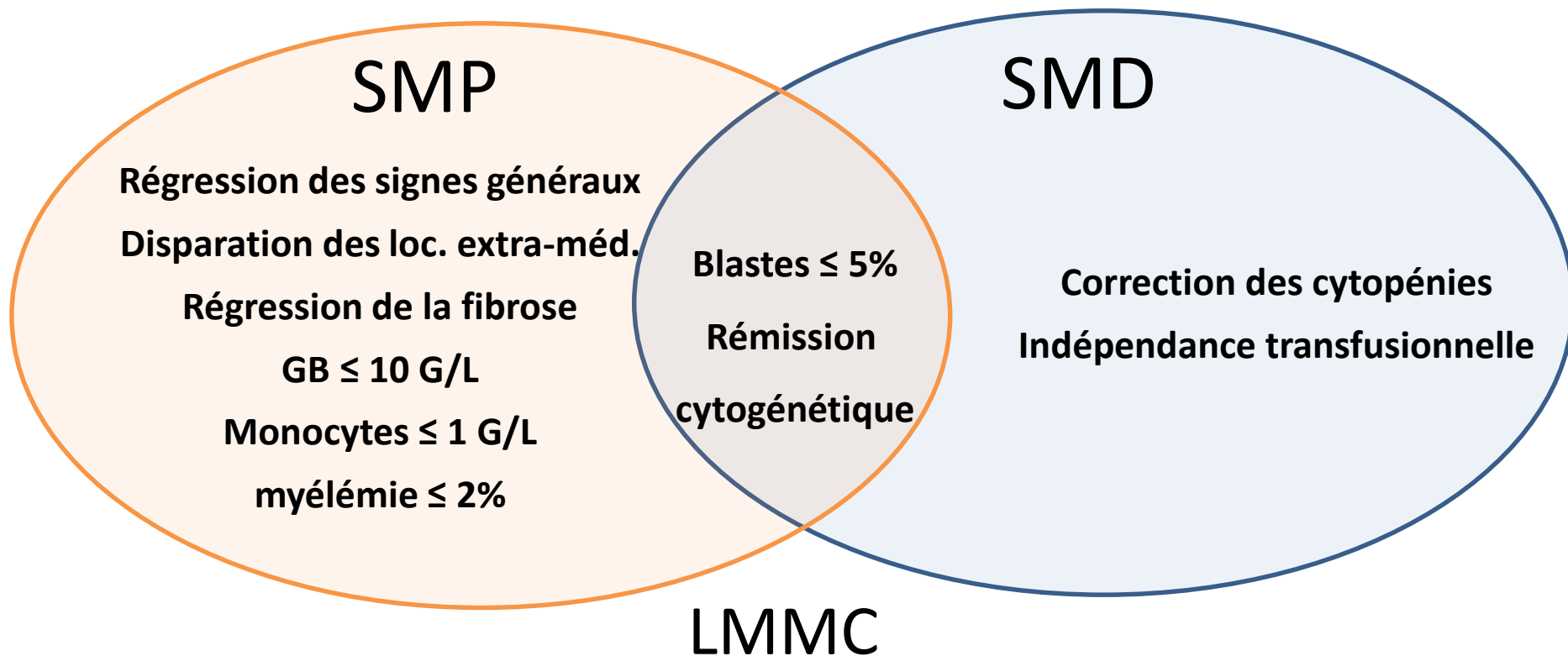
L'azacytidine a l'AMM dans les LMMC-2 myélodysplasiques

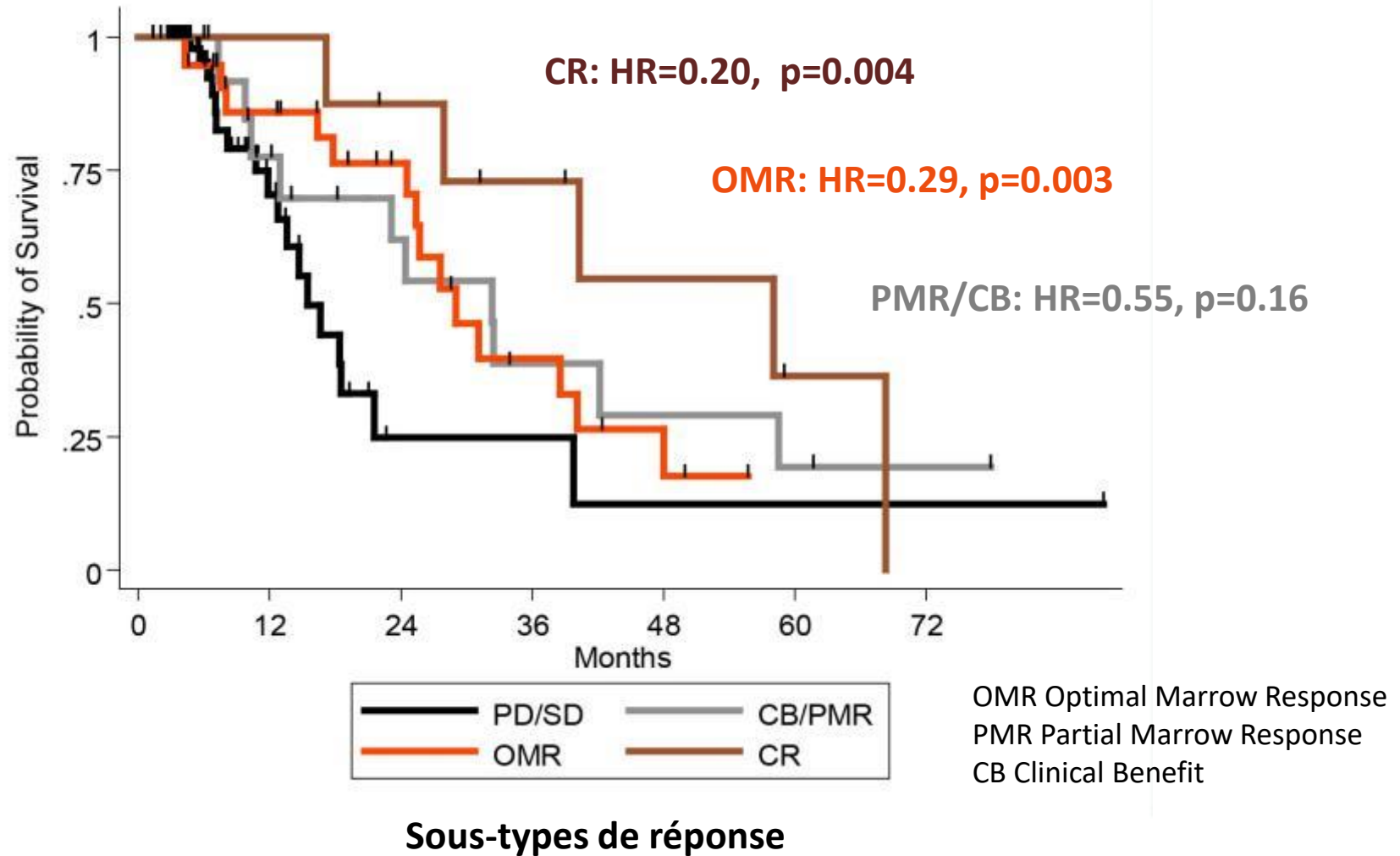
		Risque CPSS	
		Faible / Intermédiaire-1	Intermédiaire-2 / Elevé
Catégorie FAB	LMMC dysplasique (GB < 13 G/L)	Anémie : ASE Thrombopénie : agonistes TPO	- Allogreffe ? - Hypométhylants
	LMMC proliférative (GB > 13 G/L)	- Signes généraux : inhibiteurs de JAK ? - Myéloprolifération Hydroxyurée	- Allogreffe ? - Cytoréduction ? - Hypométhylants ?



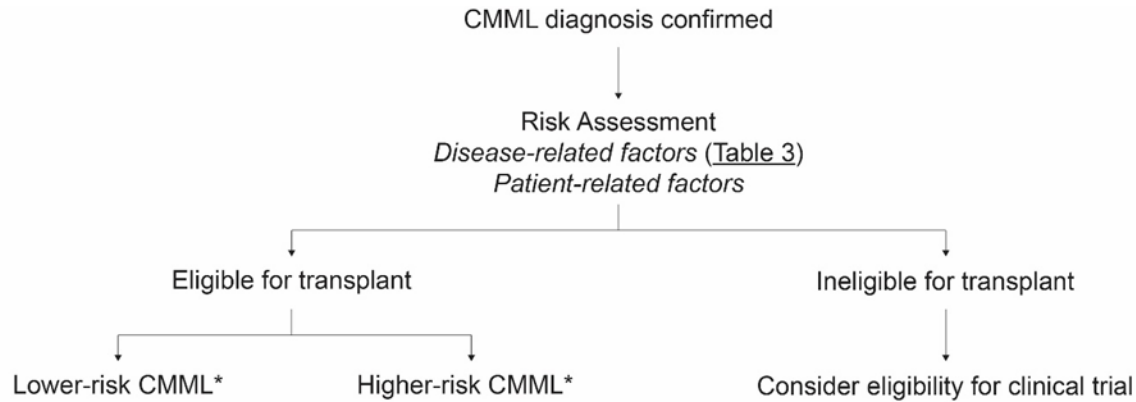
Décision thérapeutique dans les LMMC myéloprolifératives

		Risque CPSS	
		Faible / Intermédiaire-1	Intermédiaire-2 / Elevé
Catégorie FAB	LMMC dysplasique (GB < 13 G/L)	• Anémie : ASE • Thrombopénie : agonistes TPO	• Allogreffe ? • Hypométhylants
	LMMC proliférative (GB > 13 G/L)	• Signes généraux : inhibiteurs de JAK ? • Myéloprolifération Hydroxyurée	• Allogreffe ? • Cytoréduction ? • Hypométhylants ?



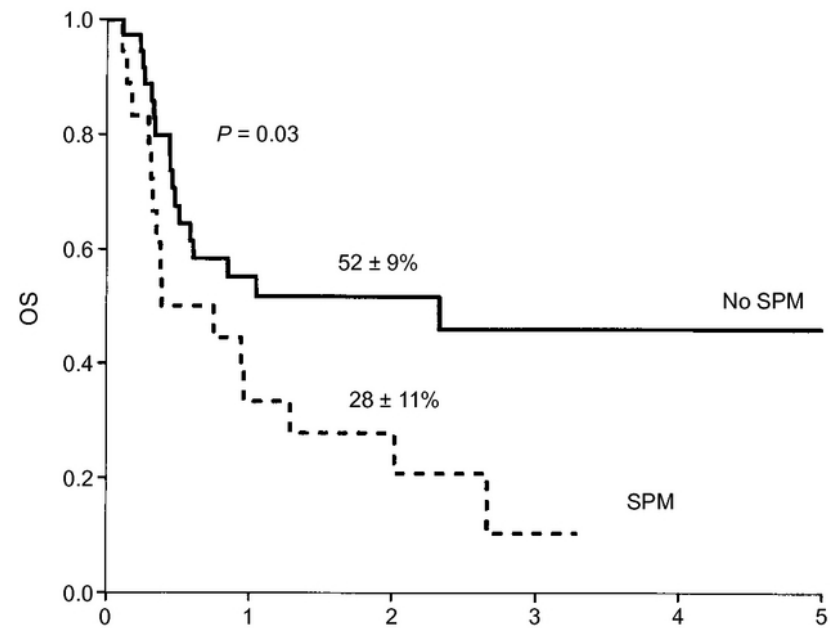
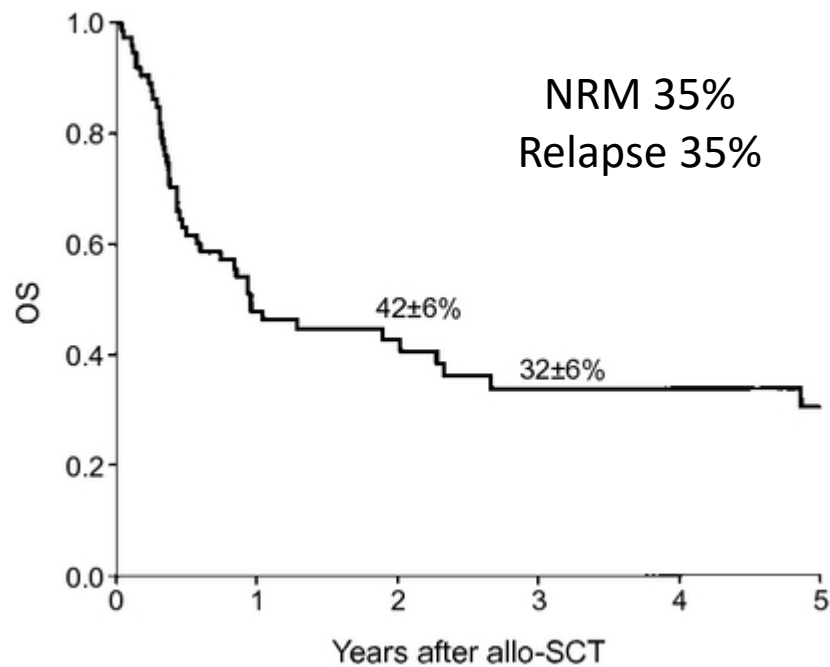


- Guérir la maladie : place de l'allogreffe ?
- Préparer à l'allogreffe
- Retarder la progression
- Contrôler les symptômes

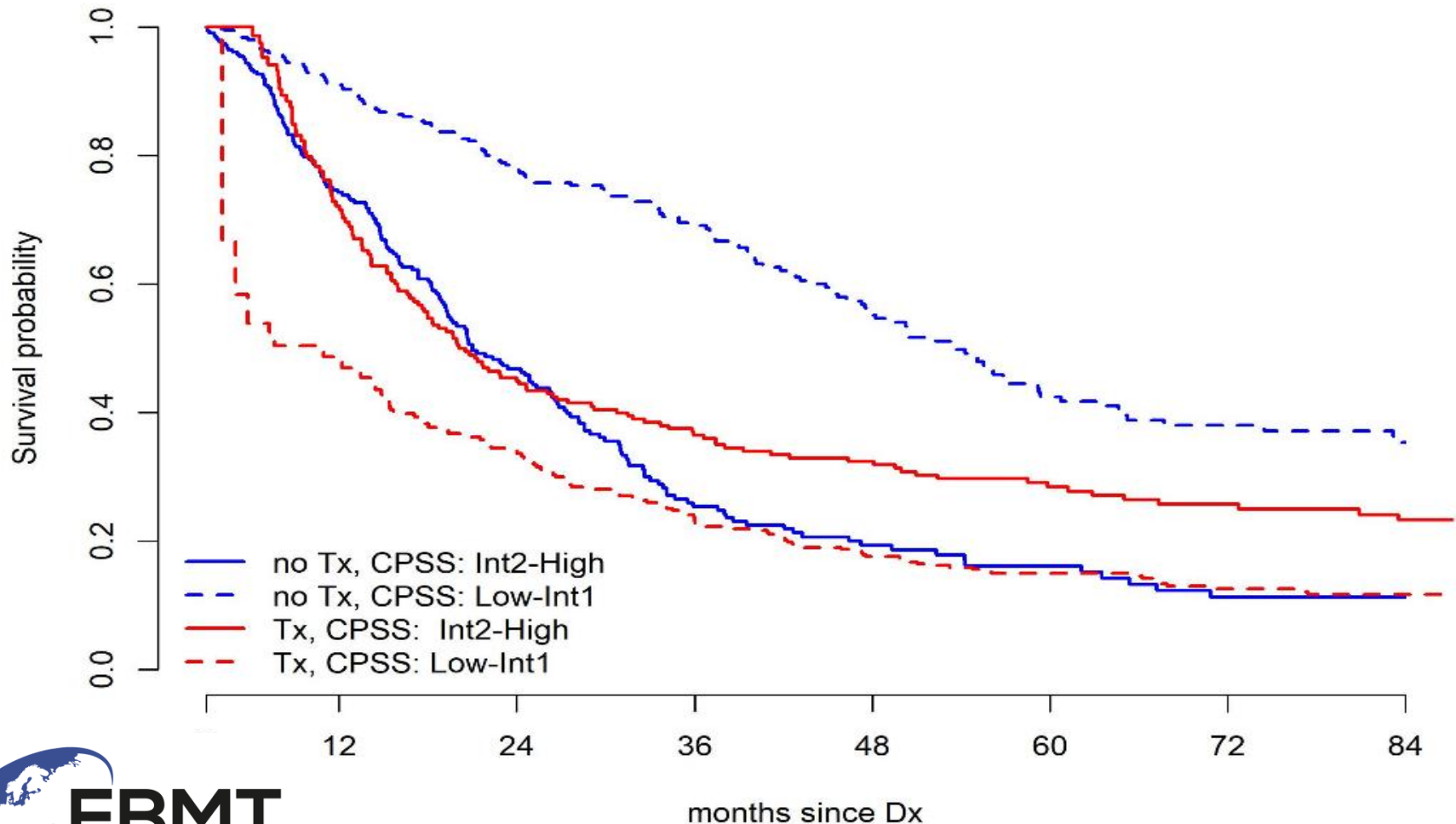


*including patients with extramedullary disease

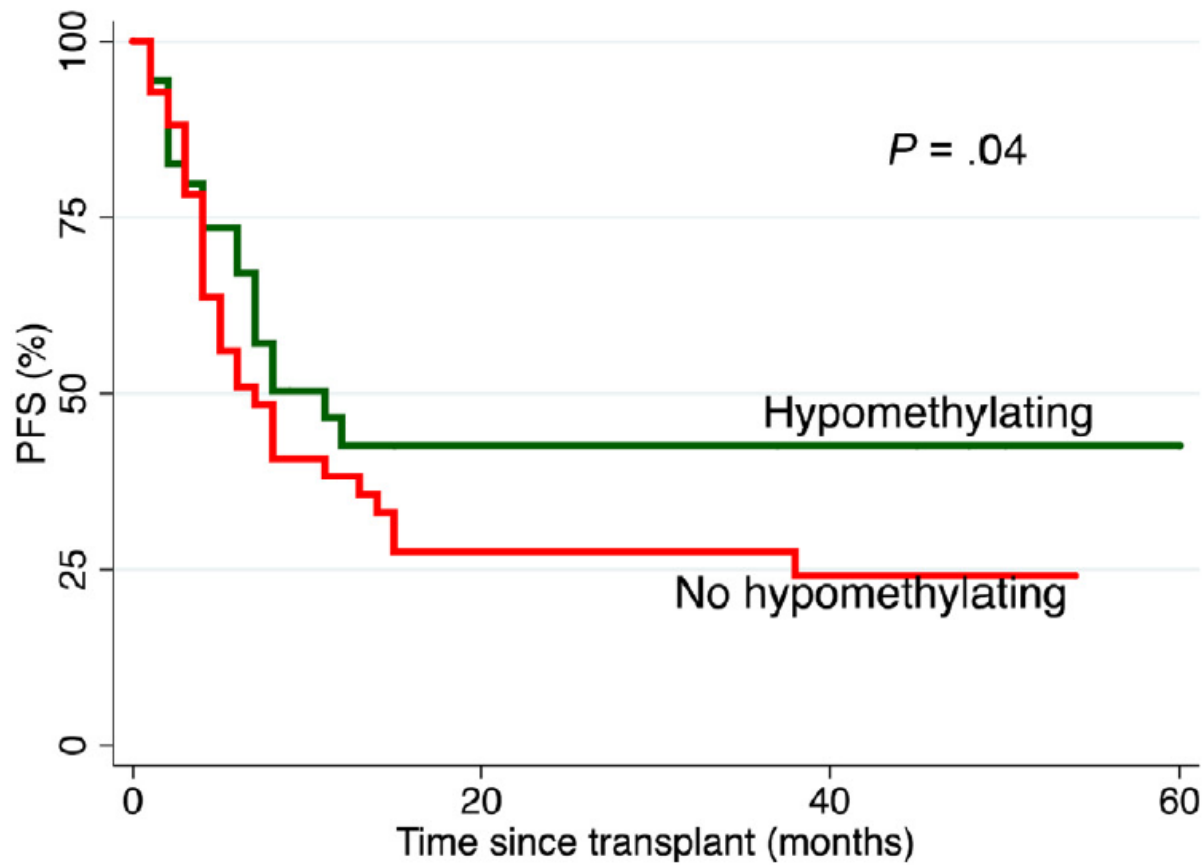
L'allogreffe dans les LMMC reste une procedure risquée



- MDS/MPN IWG – EBMC CLWP collaboration
- CMML patients younger than 70 diagnosed after 2000
- IWG cohort: 759 patients, EBMT cohort: 1271 patients
- Multistage Decision Model + Time-Dependent Analysis



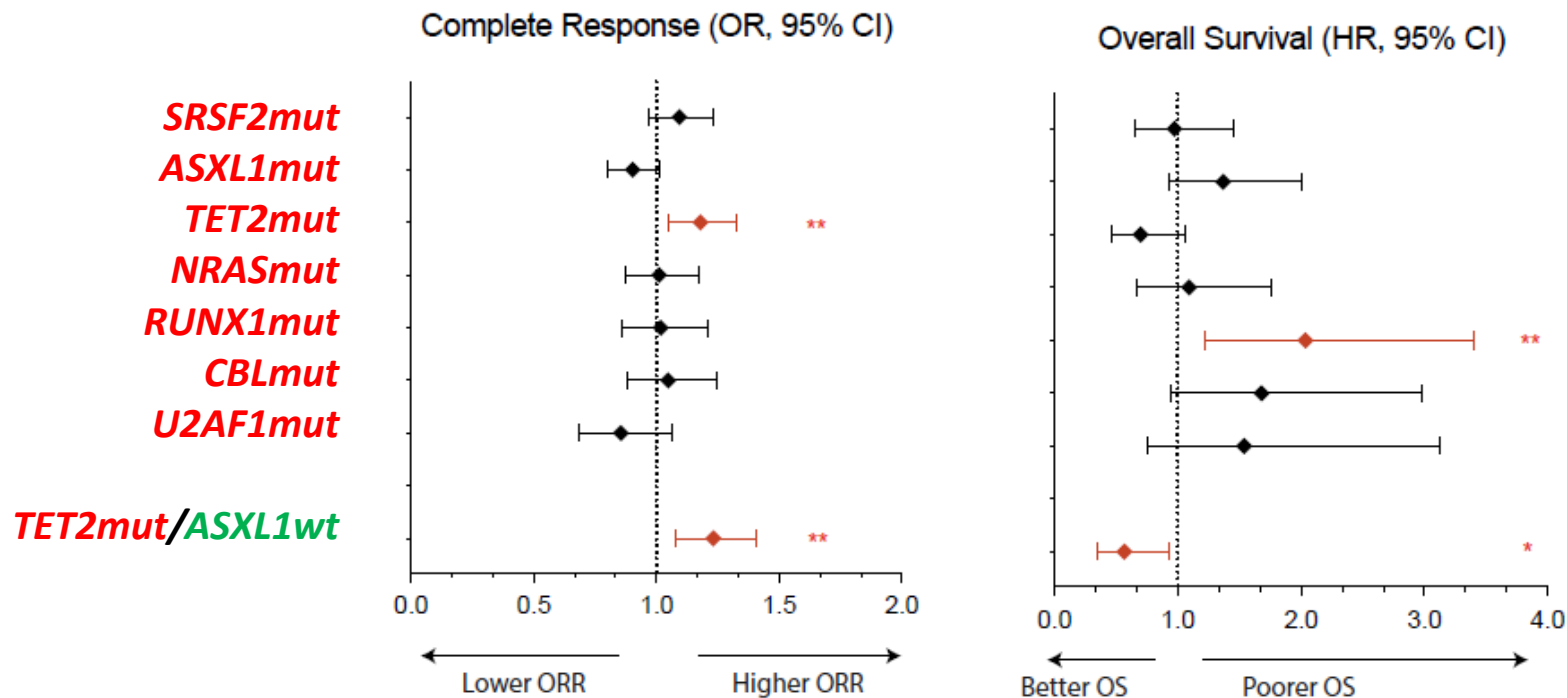
- Guérir la maladie : place de l'allogreffe ?
- Préparer à l'allogreffe
- Retarder la progression
- Contrôler les symptômes



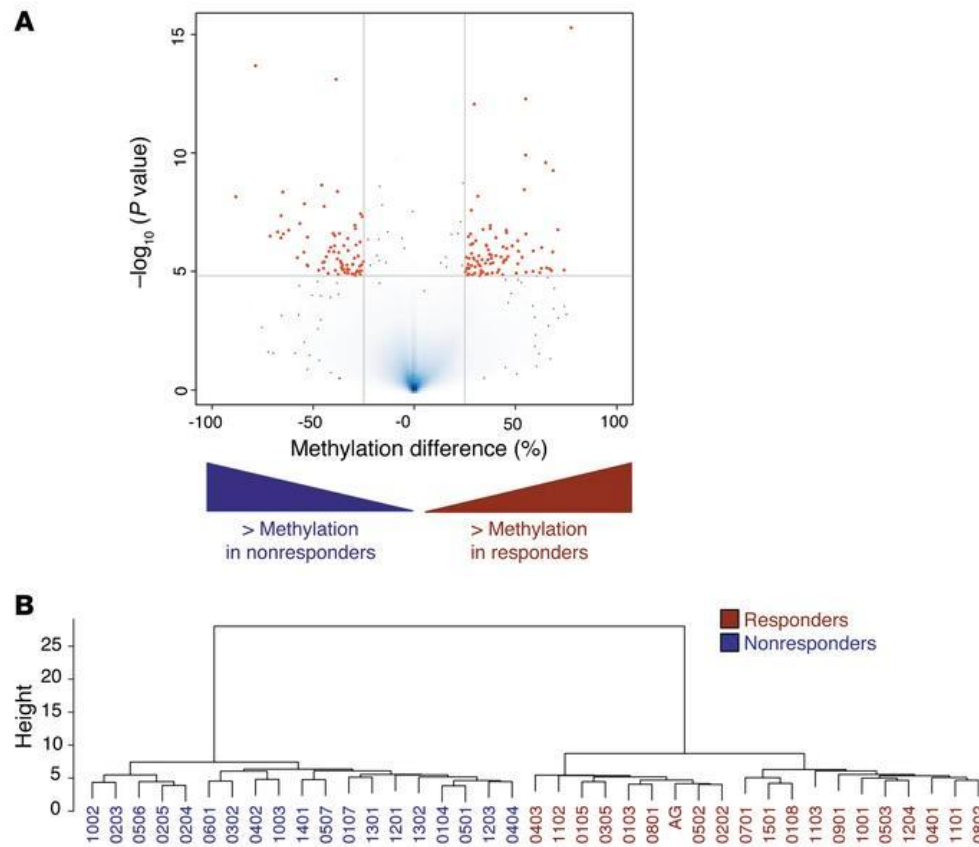
- Guérir la maladie : place de l'allogreffe ?
- Préparer à l'allogreffe
- Retarder la progression
- Contrôler les symptômes

- « méta-analyses » de 17 études (la plupart rétrospectives)
- **Taux de réponse global IWG : 50%**
- **Taux de RC IWG : 25%**
- **Régression des signes myéloprolifératifs (mal évaluée)**
- **Les formes myéloprolifératives restent de moins bon pronostic**
- **Pas de différence flagrante azacitidine / décitabine**
 - Méthodologie « score de propension »

N=174, rétrospectif

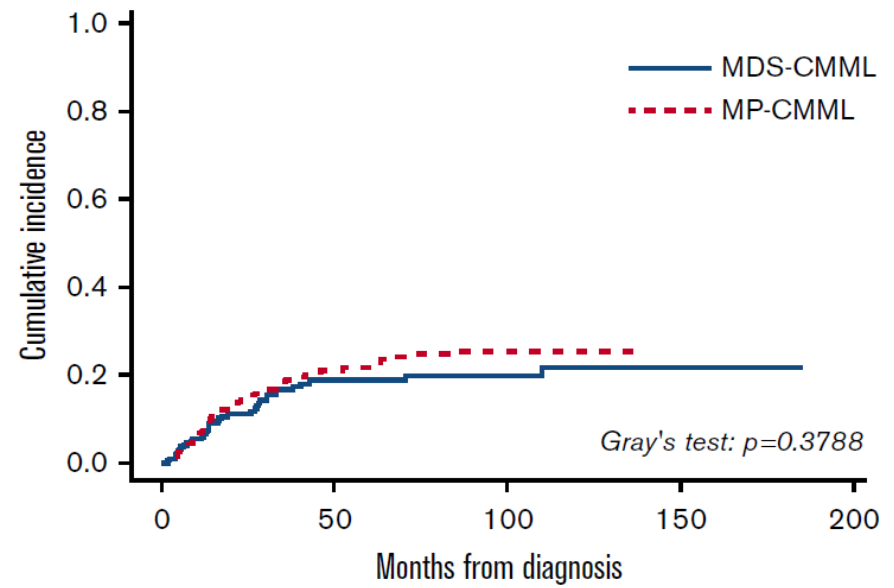
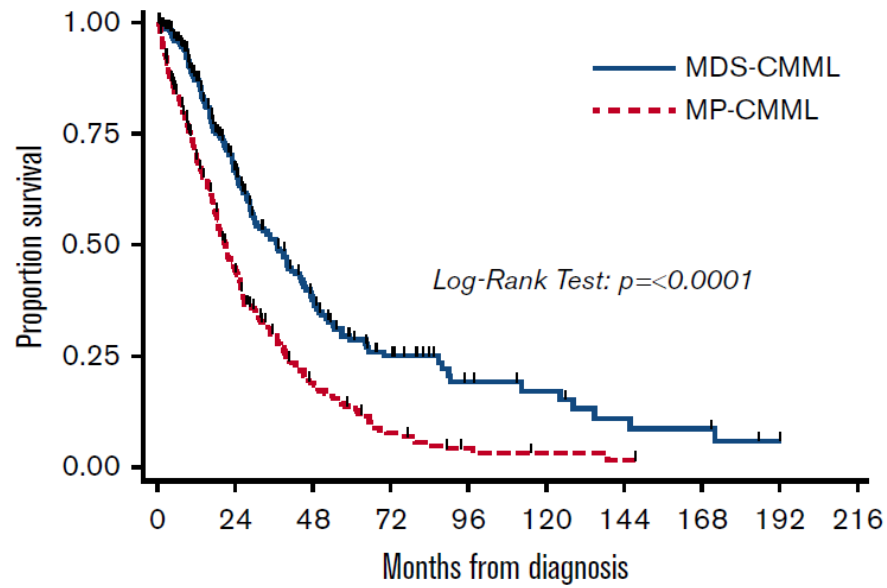


Une signature de méthylation prédit la réponse à la décitabine dans les LMMC

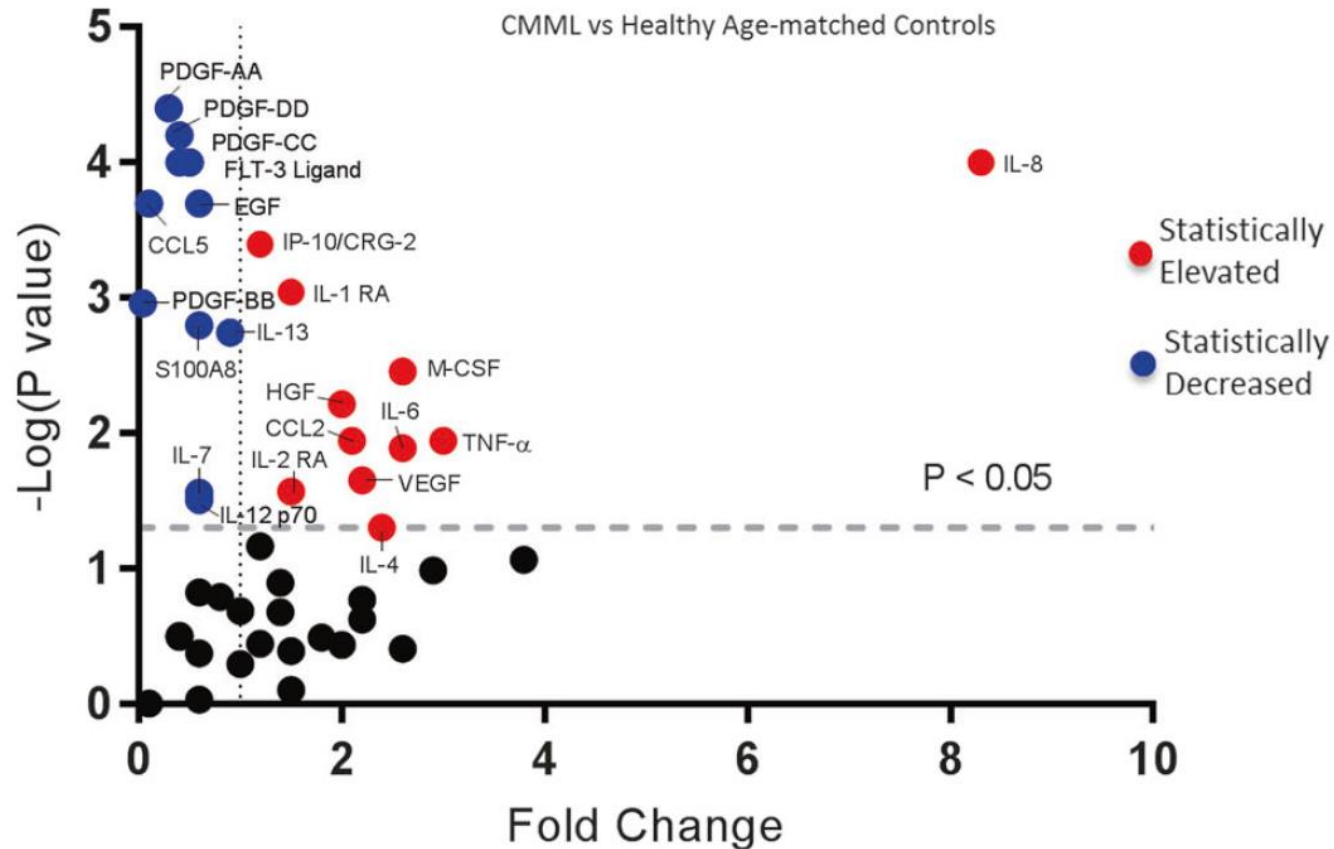


- Guérir la maladie : place de l'allogreffe ?
- Préparer à l'allogreffe
- Retarder la progression
- Contrôler les symptômes

Pourquoi contrôler la myéloprolifération ?



Pas d'étude sur les causes spécifiques de mortalité.

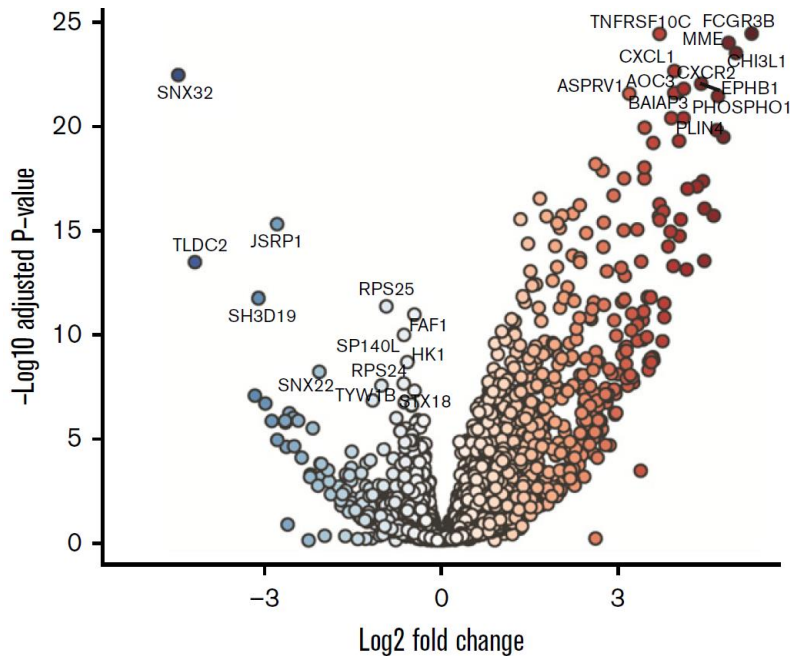


Pas d'étude dédiée de qualité de vie.

Monocytes transcriptomes

old healthy ctrls

CMML



Top enriched pathways (IPA)

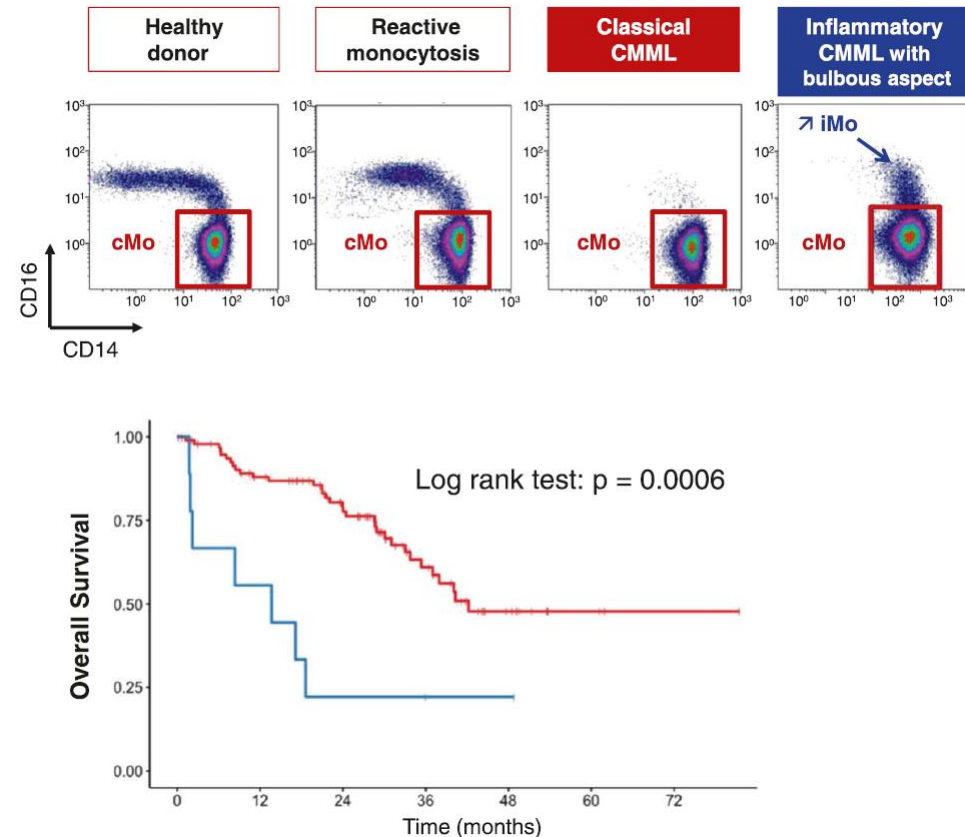
Mitotic Roles of Polo-Like Kinase

Cell Cycle: G2/M DNA Damage
Checkpoint Regulation

Lymphotoxin β Receptor
Signaling

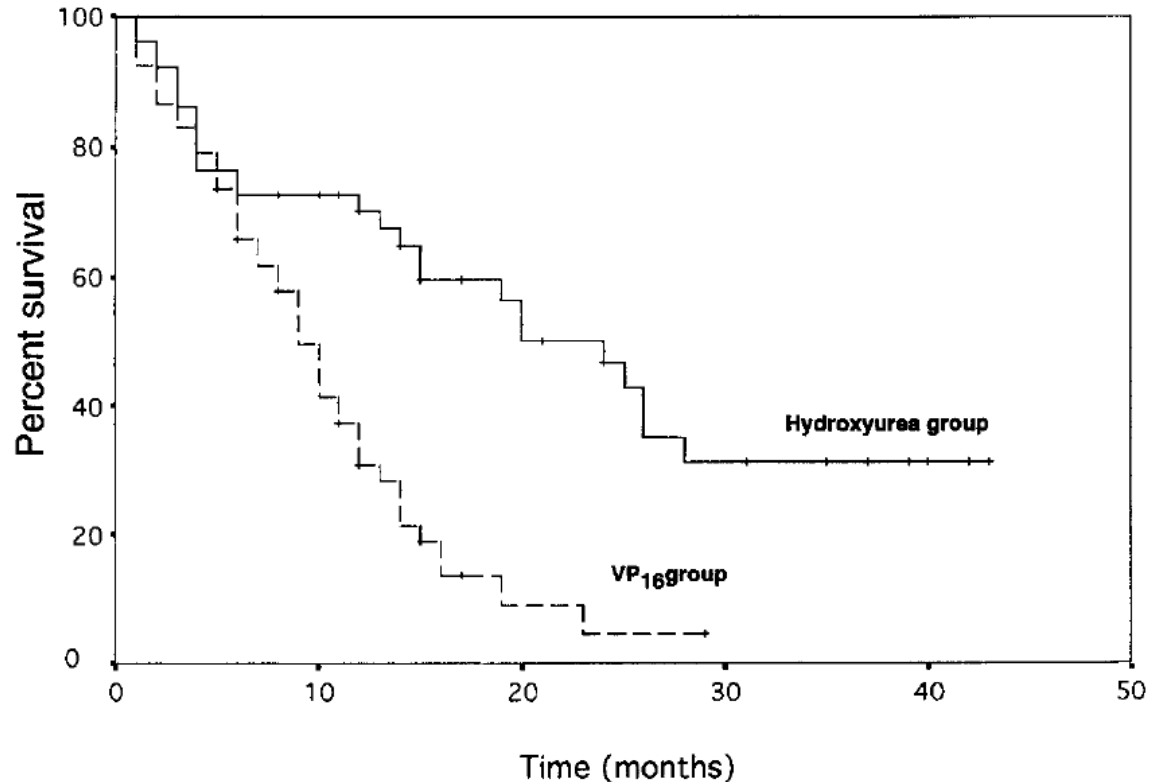
IL-6 Signaling

Prognostic impact of inflammatory monocytes assessed by flow cytometry



Quelle cytoréduction dans les LMMC myéloprolifératives ?

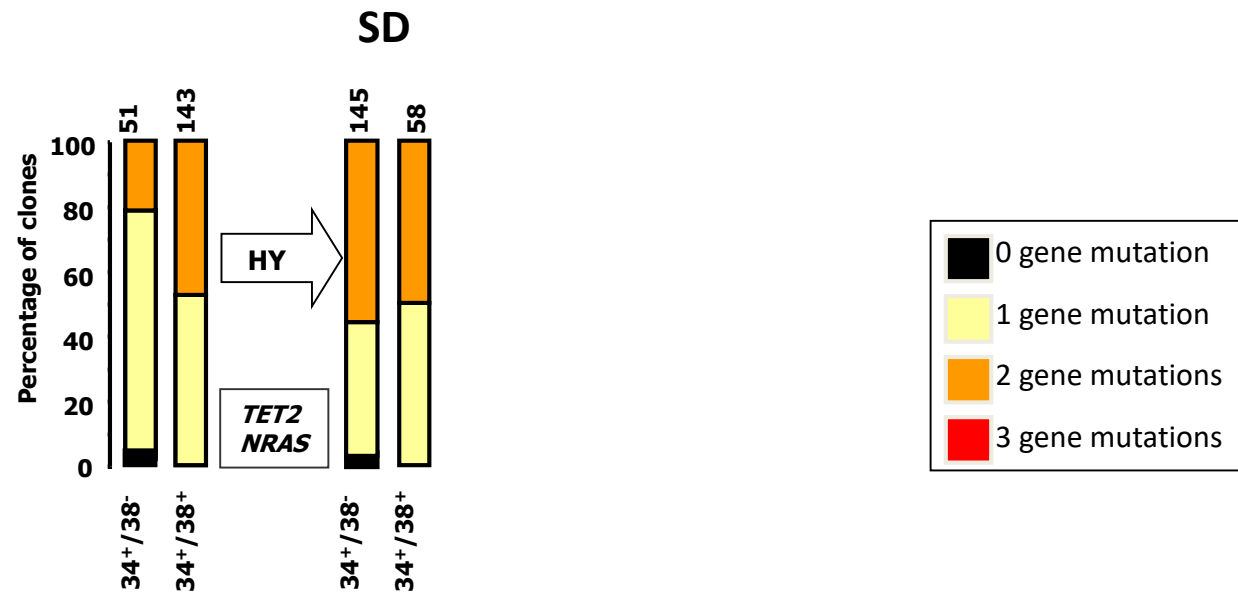
- HY versus VP16 oral dans les LMMC myéloprolifératives « avancées » (N=105)
- Taux de réponse global : 60% (RC : 20%)



Quand débiter ? Seuil de GB ? Signes tumoraux ou généraux ?

Quel est l'impact de l'HY sur l'évolution naturelle ?

LMMC-1, caryotype normale
GB 46 G/L, pas de splénomégalie





A Randomized Phase III study of Decitabine
versus Hydroxyurea

in patients with advanced proliferative Chronic Myelomonocytic Leukemia

CMML
WBC > 13 G/L

≥ 2 criteria:

Marrow blasts ≥5 %

Abnormal K (except -Y)

ANC > 16 G/l

Hb < 10 g/dL

Platelets < 100 G/L

Splenomegaly > 5 cm

Or Extramedullary localization

Decitabine 20mg/m²/d x5d q.28d

N=84

± HY during the first 3 cycles

HY

N=84

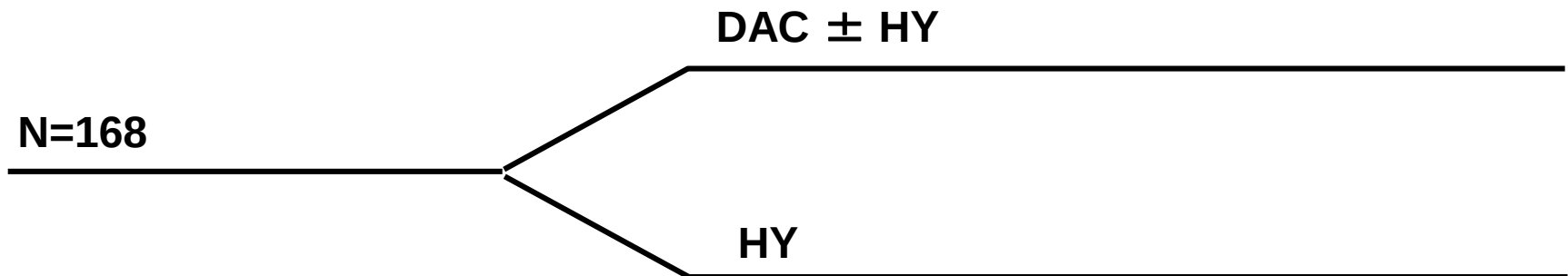
Primary Endpoint: Event-free Survival

- Disease Progression
- Transformation to AML
- Death



A Randomized Phase III study of Decitabine versus Hydroxyurea

in patients with advanced proliferative Chronic Myelomonocytic Leukemia



Jan 2018: DSMB (50% inclusions) → continue inclusions

Sept 2019: last patient included (N=170)

Dec 2020: communication of results at ASH Annual Meeting

Essai DACOTA : premiers résultats

Randomisés
N=170

Age médian 73 ans
Leucocytose médiane 34,9 G/L
LMMC-2 : 32%
Cytogénétique adverse : 18%

Bras DAC
N=84

Bras HY
N=86

Médiane 5 cycles

Médiane 6 cycles

A 3 cycles

taux réponse global :
56%

taux réponse global :
30%

p=0.001

A 6 cycles

taux réponse global :
32%

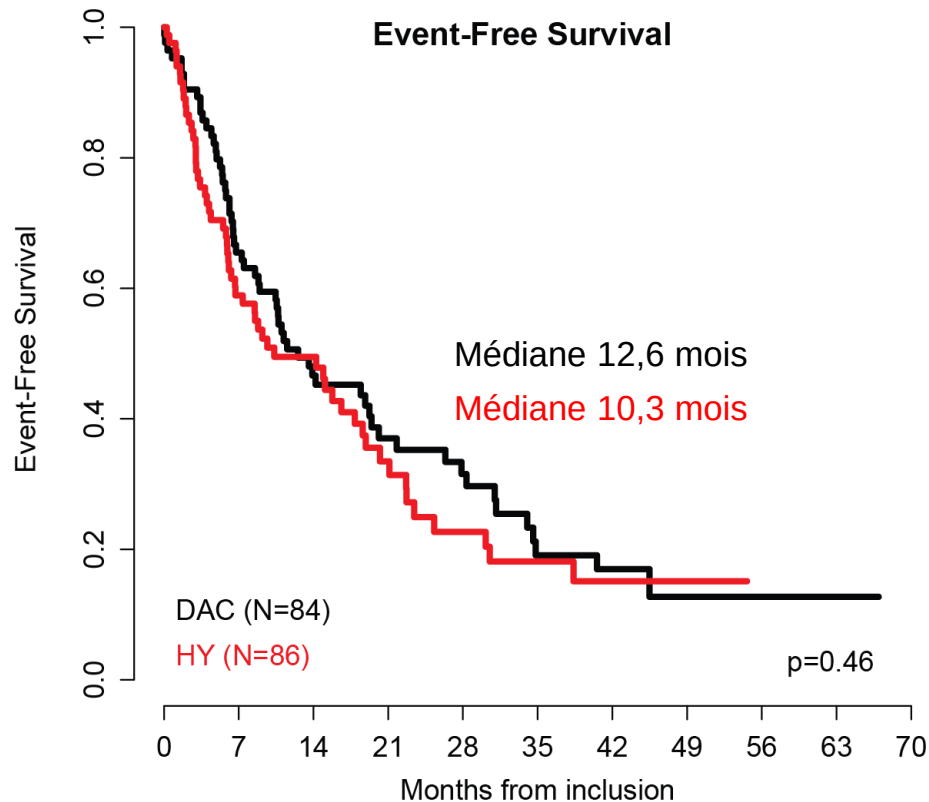
taux réponse global :
17%

p=0.03

Durée médiane de
réponse: 15,9 mois

Durée médiane de
réponse: 18,2 mois

p=0.81



Pas de différence significative de survie sans LAM ou d'incidence cumulée de transformation.

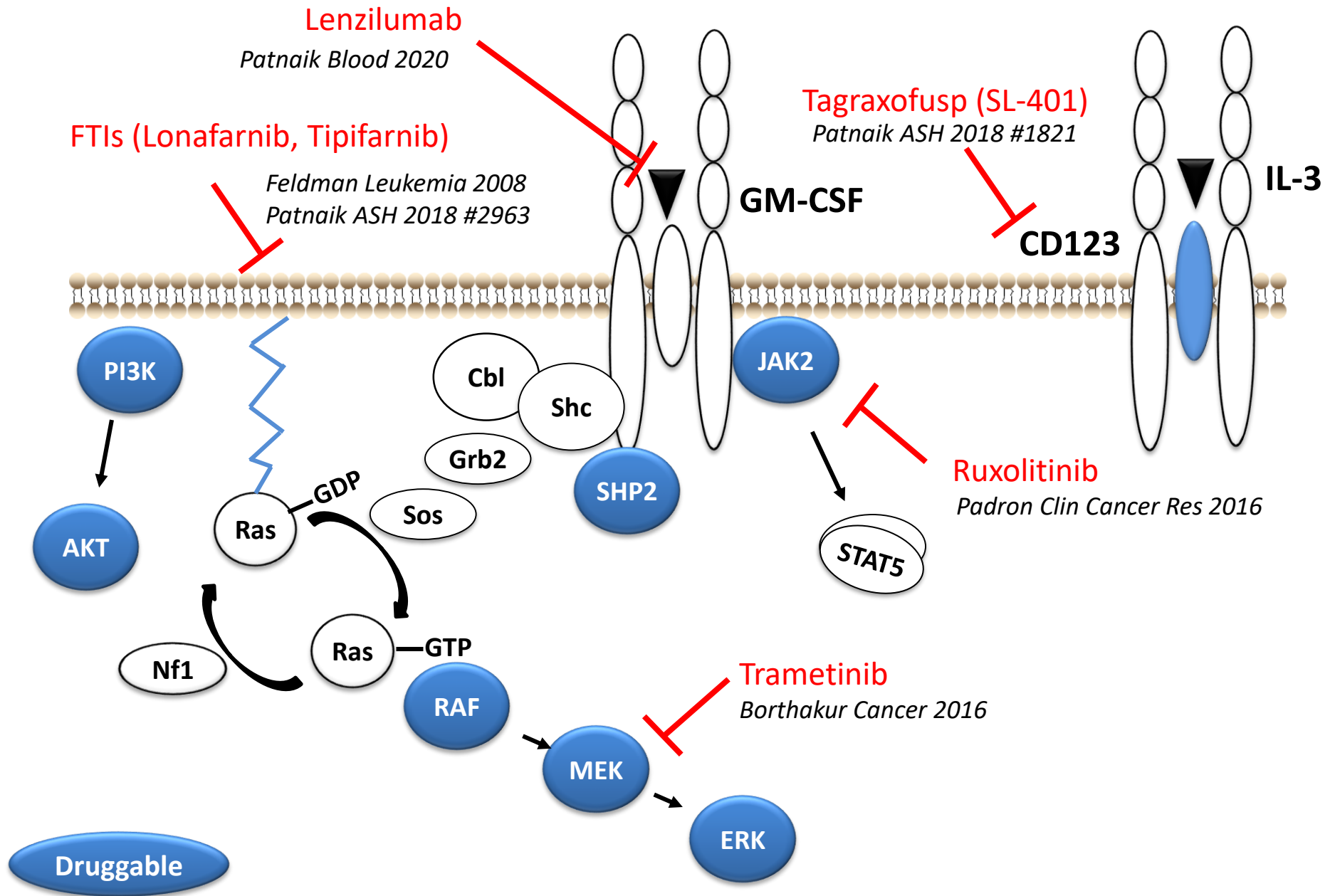
30 patients du bras HY ont reçu un ou + hypométhylant après la sortie d'étude.

Pas d'interaction entre bras de traitement et sous-type de LMMC (0-1 vs 2), anémie et thrombopénie.

- Il est possible de faire des études randomisées européennes dans les LMMC.
- La cytoréduction reste un traitement valable des LMMC myéloprolifératives.
- De nouvelles options thérapeutiques doivent être trouvées pour convertir le taux de réponse supérieur des hypométhylants en bénéfice de survie.

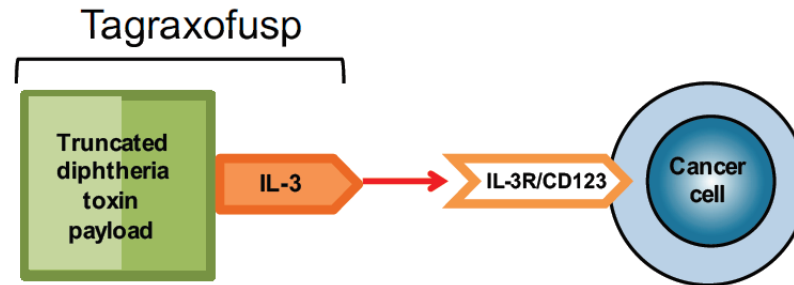
- Rationnel : si les monocytes sont dépendants de MCL-1, les cellules souches leucémiques CD34+ sont dépendantes de BCL-2 (E. Solary, Gustave Roussy)
- Pas de données LMMC spécifiques (LMMC exclues des essais SMD en cours)
- Proposition GFM :
 - Essai de phase 2 après *safety run-in*
 - Environ 40 patients
 - LMMC CPSS int-2/élevé (formes myélodysplasiques ou prolifératives)
 - AZA 75 mg/m²/j J1-7 + VEN 400 mg/j J1-14 (escalade 50 → 400 sur 4j)
 - Cytoréduction HY dans l'essai si GB > 20 G/L, cycle 1 J1-14 en hospi
 - Objectif principal : réponse globale selon les critères internationaux SMD/SMP
- Florence Rabian, Eric Solary, Raphael Itzykson

Ciblage de la myéloprolifération des LMMC



- US Phase 1/2 trial (total n=49)
- Mitigates inflammatory cytokines levels
- Few hematological responses captured by IWG 2006 MDS criteria
- Spleen and general symptoms improvements
- Prolonged survival compared to historical control?

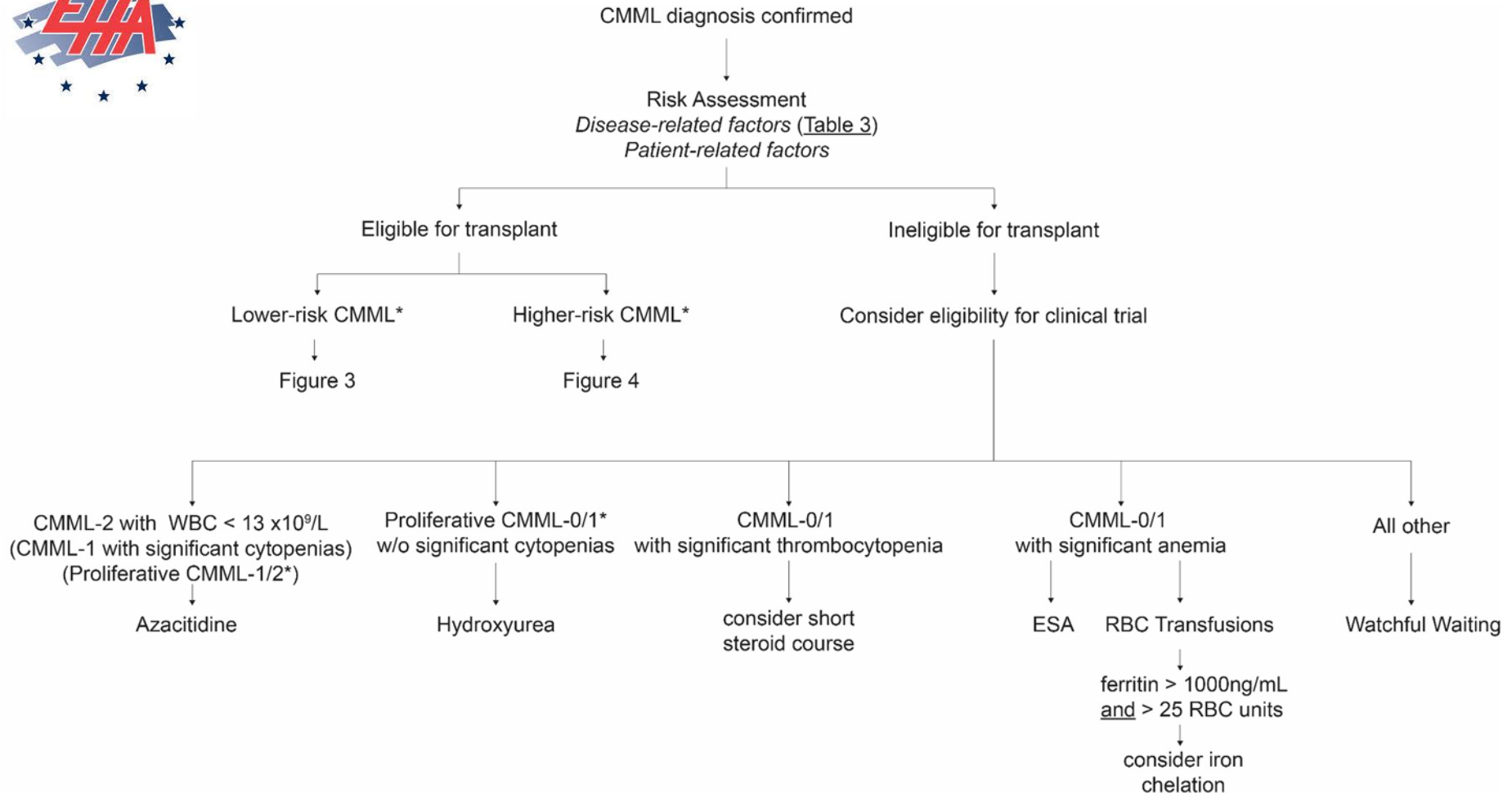
Tagraxofusp (SL-401) in CMML



**Splenomegaly
present**

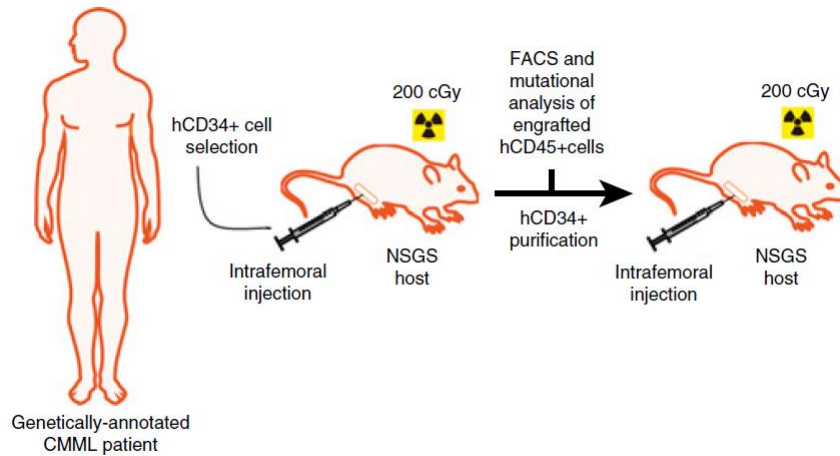
**Splenomegaly
absent**

Pt #	Dose (µg/kg/d)	Line	Prior Therapy	CMML type	WBC (10 ⁹ /L)	Spleen ¹			Bone Marrow		
						Baseline (cm)	Best response (cm)	% spleen size reduction	Baseline (BM blast %)	Best response (BM blast %)	BMCR
11	12	3	HMA	CMML-1	5.3	10	0	100%	5	22	
5	9	2	HMA	CMML-1	44.7	5	0	100%	6	1	6% → 1%
12	12	2	PST	CMML-2	9.3	4	0	100%	10	1	10% → 1%
3	12	2	HMA	CMML-1	99.2	2	0	100%	7.6	14.6	
9	12	2	HMA	CMML-2	66.1	2	0	100%	18	N/A	N/E
20	12	1	--	CMML-1	16.3	2	0	100%	4	Pending	N/E
17	12	2	PST	CMML-2	8.1	10	2	80%	15	2	15% → 2%
1	7	2	PST; SCT	CMML-2	33.8	20	10	50%	15	15	
8	12	2	HMA	CMML-2	64.2	22	14	36%	6	63.5	
6	12	2	PST	CMML-1	27.2	14	11	21%	8	N/A	N/E
10	12	2	HMA	CMML-1	2.7	No splenomegaly		N/E	11	9	
7	12	2	HMA	CMML-1	15.0	No splenomegaly		N/E	9	7	
13	12	2	PST	CMML-1	26.1	No splenomegaly		N/E	6	4.9	
2	9	2	PST	CMML-2	21.9	No splenomegaly		N/E	5	25	
14	12	2	PST	CMML-2	33.8	No splenomegaly		N/E	14	18.5	
4	12	3	HMA; Clo	CMML-1	18.5	No splenomegaly		N/E	0	3	N/E
15	12	1	--	CMML-1	12.3	No splenomegaly		N/E	6	11	
16	12	2	HMA; SCT	CMML-1	3.3	No splenomegaly		N/E	3	N/A	N/E
18	12	N/L	N/L	CMML-2	2.3	No splenomegaly		N/E	14	29	
19	12	2	HMA	CMML-1	8.8	No splenomegaly		N/E	3	Pending	N/E

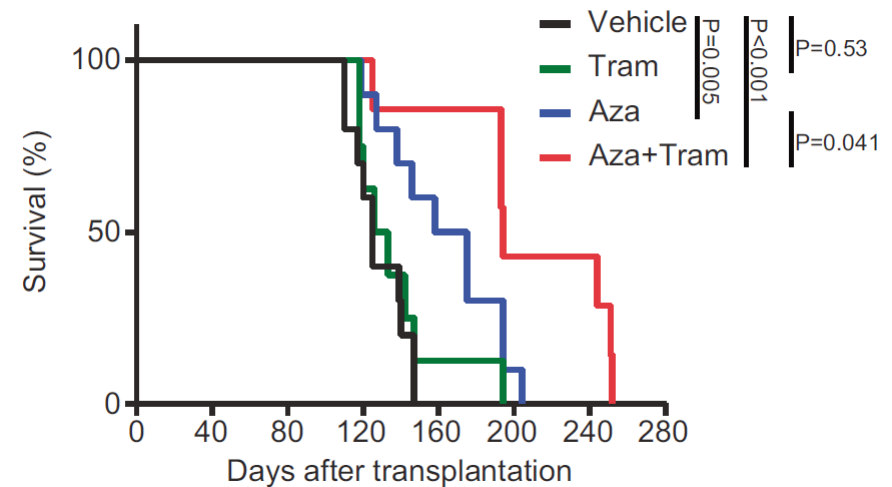


*including patients with extramedullary disease

Xenotransplantation of CMML is feasible.
Intrafemoral injection, NSG-SGM3 mice.



Ectopic MN1 expression allows PDX drug trials.



- ✓ What is the optimal 'bridge to transplant' in proliferative CMML?
 - HMA?
 - Spleen reduction with ruxolitinib, SL-401?
- ✓ What is the role / timing of HMAs in proliferative CMML ineligible for transplant?
 - DACOTA trial
- ✓ What is the impact of myeloproliferation on QoL or non-leukemic death?
 - How best to mitigate this?
- ✓ What is the optimal targeting of the GM-CSF receptor hyperactivation?
 - Explore combinations
- ✓ Are there disease-modifying options in *ASXL1*-mutated CMML?

Remerciements

Saint-Louis

Marie Sébert

Emmanuel Raffoux

Marie Passet

Anna Raimbault

Emmanuelle Clappier

Jean Soulier

Lionel Adès

Pierre Fenaux

Equipe GFM

Rosa Sapena

Raphael Petit

Karine Lemarie

Fatiha Chermat

Saint-Louis Data Center

Jérôme Lambert

Cendrine Chaffaut

Sylvie Chevret

Gustave Roussy

Dorothée Selimoglu-Buet

Nathalie Droin

Margot Morabito

Françoise Porteu

Eric Solary

GFM Biology Group

Jean Goasguen

Matthieu Duchmann

Olivier Kosmider

Orianne Wagner-Ballon

Valérie Bardet

Michaela Fontenay

U Florence, FISM

Alessandro Sanna

Valeria Santini

German MDS group

Silke Gloaguen

Katharina Götze

Uwe Platzbecker

Mayo Clinic

Fayez Yalniz

Mrinal Patnaik

Moffitt Cancer Center

Eric Padron

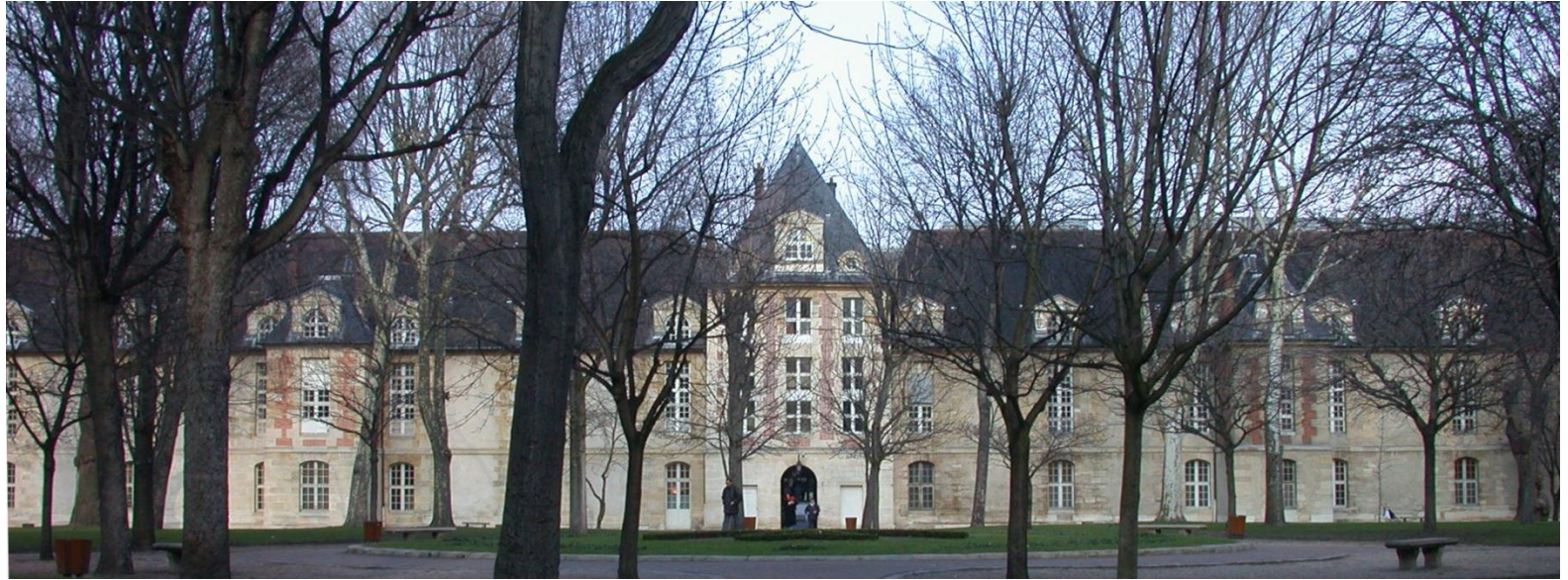
David Sallman

MSKCC

Callie Coombs

Rajiit Rampal

SMD/SMP de l'OMS 2008 : quelles entités ?



Raphaël Itzykson, Hôpital Saint-Louis, Paris

SMD/SMP de l'adulte

Critère	LMMC-1	LMMC-2	LMCa	LCN	MDS/MPN-U	ARSI-T
Monocytes ($\times 10^9/L$)	> 1 (>10%)		< 1 et <10%	< 1		
Neutrophiles				> 80%		
Myélémie	<10%		>10%	<10%		
Leucocytes ($\times 10^9/L$)			> 13	≥ 25	> 13*	
Plaquettes ($\times 10^9/L$)					> 450*	> 450
Blastes sanguins	<5%	5-19%	<20%	<1%		
Sidéroblastes >15%	Non		non			Oui
Blastes médullaires	<10%	10-19%	<20%	< 5%		
Dysplasie	Une ou +*		dysgranulopoièse	Non	Oui**	
t(9;22) ou <i>BCR-ABL1</i>	Non		Non	Non	non	non
<i>PDGFRA/B</i>	Non		Non	non	non	Non

Incidence

1/100 000

1/100 LMC

Survie médiane

~3 ans

~ 1 an

~2 ans

ARSI avec thrombocytose

Critère	LMMC-1	LMMC-2	LMCa	LCN	MDS/MPN-U	ARSI-T
Monocytes (x 10 ⁹ /L)	> 1 (>10%)		< 1 et <10%	< 1		
Neutrophiles				> 80%		
Myélémie	<10%		>10%	<10%		
Leucocytes (x 10 ⁹ /L)			> 13	≥ 25	> 13*	
Plaquettes (x 10 ⁹ /L)					> 450*	> 450
Blastes sanguins	<5%	5-19%	<20%	<1%		
Sidéroblastes >15%	Non		non			Oui
Blastes médullaires	<10%	10-19%	<20%	< 5%		
Dysplasie	Une ou +*		dysgranulopoièse	Non	Oui**	
t(9;22) ou <i>BCR-ABL1</i>	Non		Non	Non	non	non
<i>PDGFRA/B</i>	Non		Non	non	non	Non

Clonales

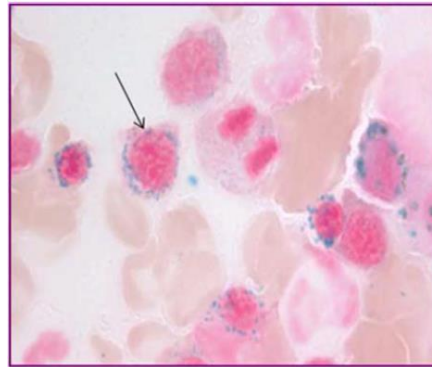
SMD

- ARSI
- CRDM
- AREB1/2

SMD/SMP

- LMMC

SMP



Non-clonales

Héréditaires : ALAS2,...

Alcoolisme

Iatrogène

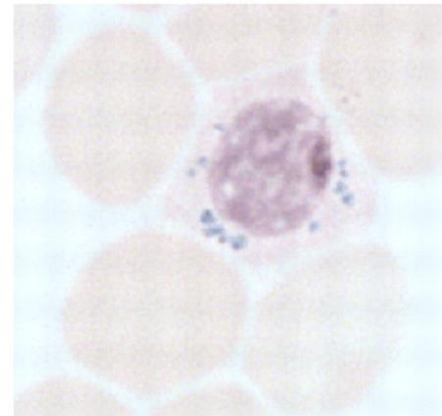
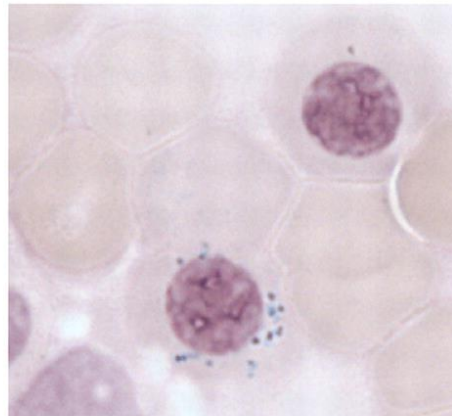
- INH, linézolide...

Toxique : plomb, zinc

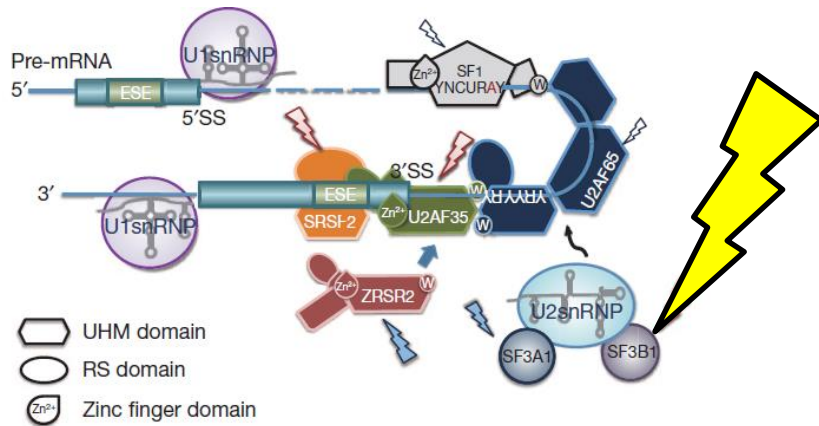
Carentiel : cuivre

Sidéroblastes en couronne

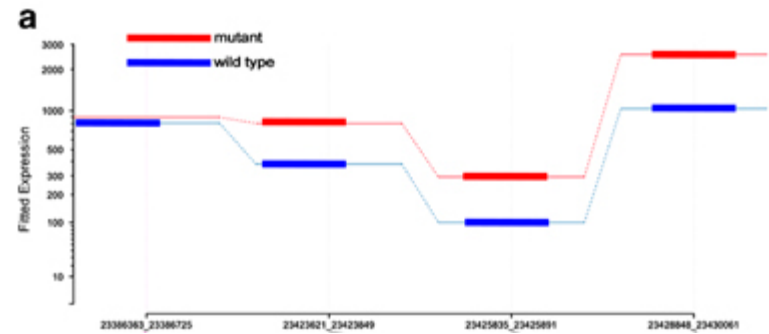
- Au moins 5 granules
- Péri-nucléaire
- Au moins un tiers du diamètre nucléaire



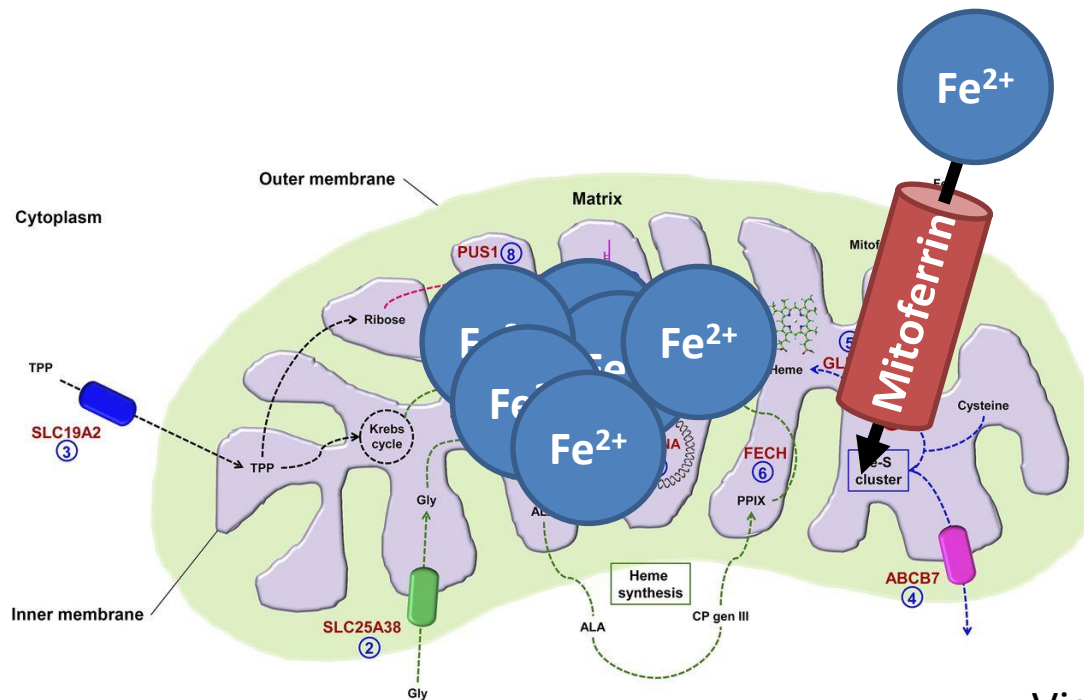
Physiopathologie des ARSI



Mutations *SF3B1*



SLC25A37 (Mitoferrin) : retention d'intron

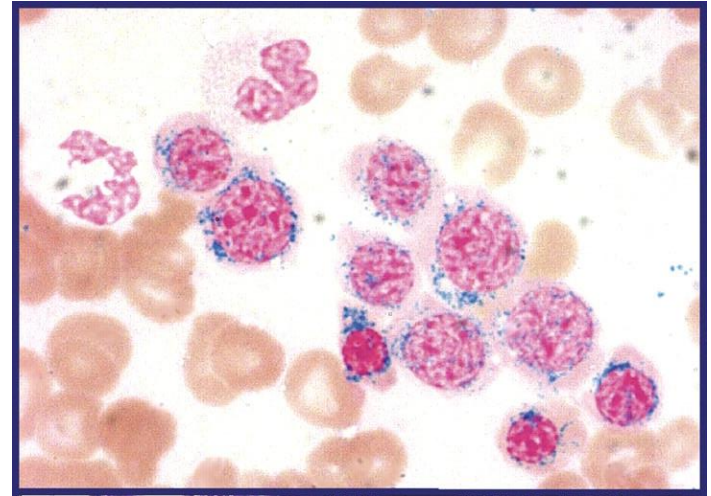


Anémie réfractaire sidéroblastique avec thrombocytose (ARSI-T)

OMS 2008 : entité provisoire

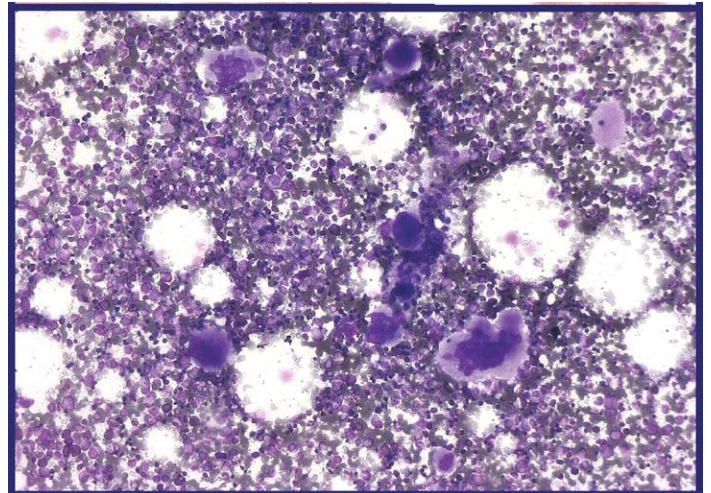
Sang

- Anémie
- Thrombocytose > 450 G/L
- Pas de blastes

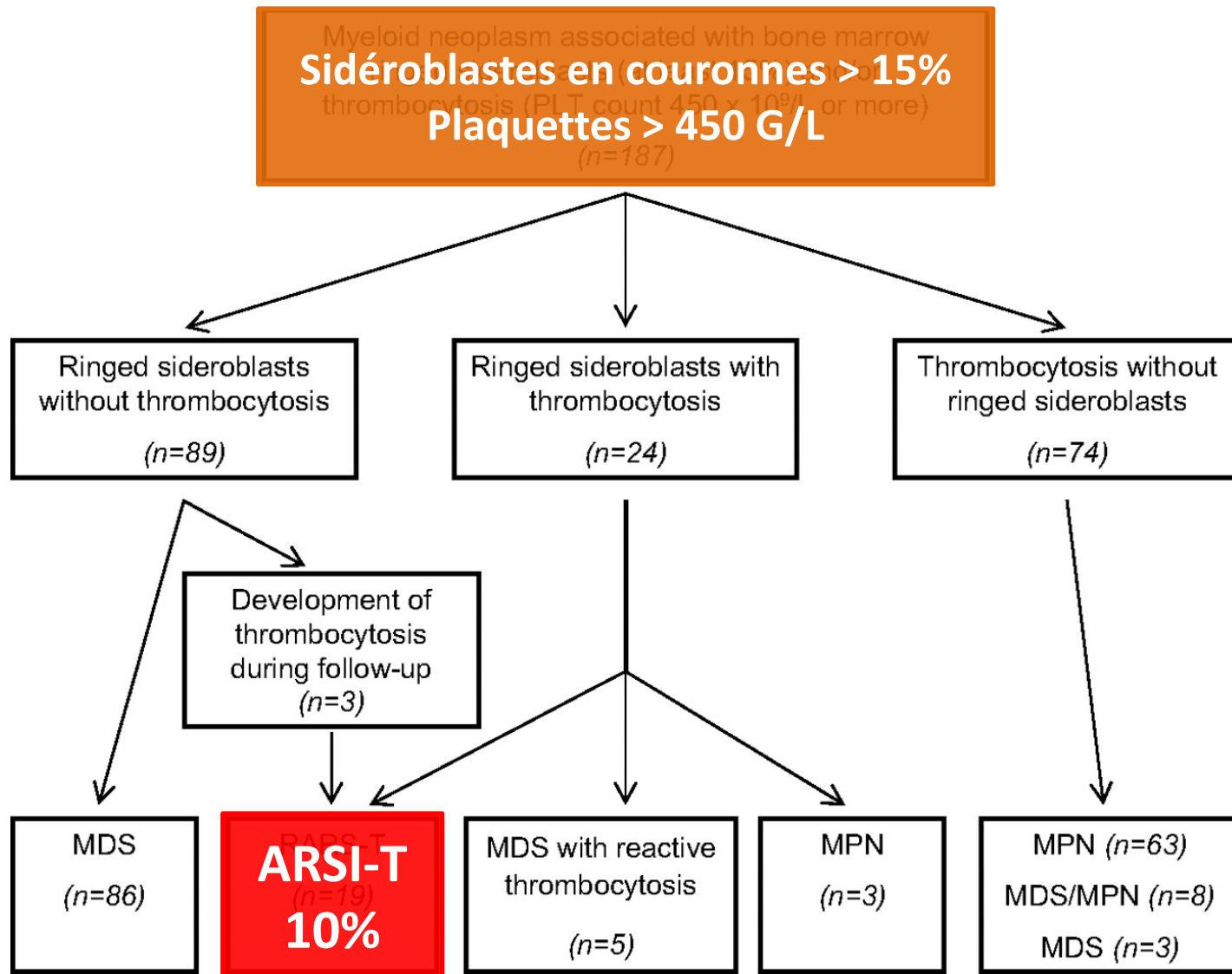


Moelle

- Dysplasie érythroïde isolée
- Sidéroblastes en couronne $\geq 15\%$
- <5% blastes
- Mégacaryocytes anormaux
- Pas de del(5q), abn 3q21;q26



ARSI-T : une entité rare



ARSI-T : une entité distincte des ARSI ?

Variable	Diagnosis		<i>P</i>
	RARS (N=24)	RARS-T (N=19)	
Median age, y	67	59	NS
Median Hb, g/dL	9.0	10.1	.04
Median WBC, ×10 ⁹ /L	5.0	6.8	< .001
Median PLT, ×10 ⁹ /L	271	688	< .001
Median serum ferritin, ng/mL	669	443	.04
Abnormal MK, (%)	1/24 (4)	15/19 (79)	< .001
Cytogenetic abn, (%)	10/23 (43)	2/19 (11)	.07
<i>JAK2/MPL</i> mutations, (%)	0/24 (0)	11/19 (58)	< .00

ARSI-T : une entité distincte des TE ?

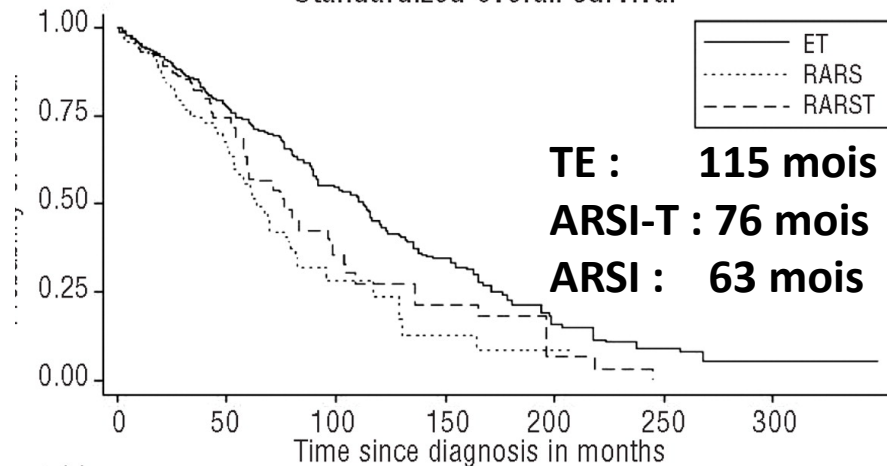
	RARS-T	RARS	ET	<i>P</i> values 1: RARS-T vs. RARS 2: RARS-T vs. ET 3: RARS vs. ET
WBC ($\times 10^9/L$)				1: $P < 0.001$
Median	7.9	5.7	9.5	2: $P < 0.001$
Range	2-60	1-20	3-52	3: $P < 0.001$
Hb (g/L)				1: $P = 0.032$
Median	99	96.5	143	2: $P < 0.001$
Range	50-130	40-130	100-180	3: $P < 0.001$
Platelets ($\times 10^9/L$)				1: $P < 0.001$
Median	631	267	837	2: $P < 0.001$
Range	450-2522	9-444	450-3929	3: $P < 0.001$

	RARS-T	RARS	ET	<i>P</i> values 1: RARS-T vs. RARS 2: RARS-T vs. ET 3: RARS vs. ET
N.	200	165	454	
Male (%)	47.5	49.1	44.5	
Age at diagnosis (years)				1: $P < 0.001$
Median	73.6	77.1	68.4	2: $P < 0.001$
Range	18-95	45-100	15-95	3: $P < 0.001$
Follow up (months)				
Median	61	79	102	
Range	0-245	0-208	1-349	
Patients with thrombotic event (/100 patients/year)	3.6	0.9	3.9	1: $P = 0.039$ 3: $P = 0.009$
AML transformation (/100 patients/year)	1.8	2.4	0.7	2: $P = 0.033$

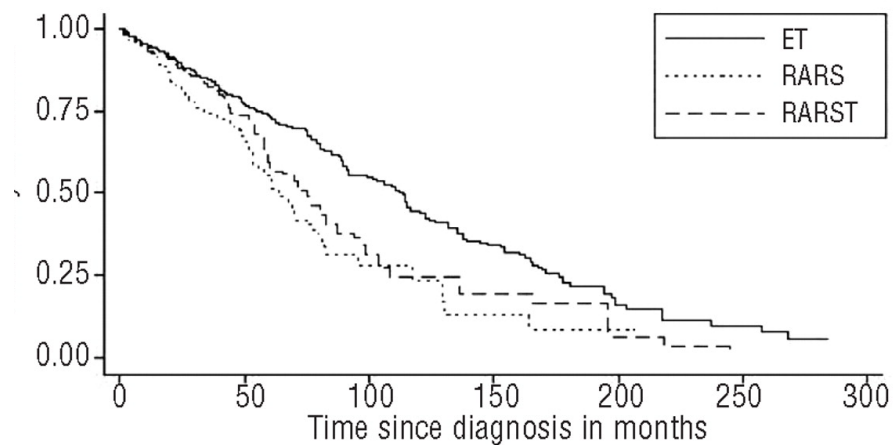
	RARS-T	RARS	ET	<i>P</i> values 1: RARS-T vs. RARS 2: RARS-T vs. ET 3: RARS vs. ET
Transfusion (%)	50.3	56.0	10.0	1: $P < 0.001$ 2: $P < 0.001$ 3: $P < 0.001$
EPO treatment (%)	53.3	50.0	0	1: $P < 0.001$ 2: $P < 0.001$ 3: $P < 0.001$
Cytoreductive therapy (%)	32.2	7.6	86.5	1: $P < 0.001$ 2: $P < 0.001$ 3: $P < 0.001$
Antiplatelet therapy (%)	51.5	9.5	87.5	1: $P < 0.001$ 2: $P < 0.001$ 3: $P < 0.001$

Pronostic des ARSI-T

Standardized overall survival



Standardized leukemia free survival

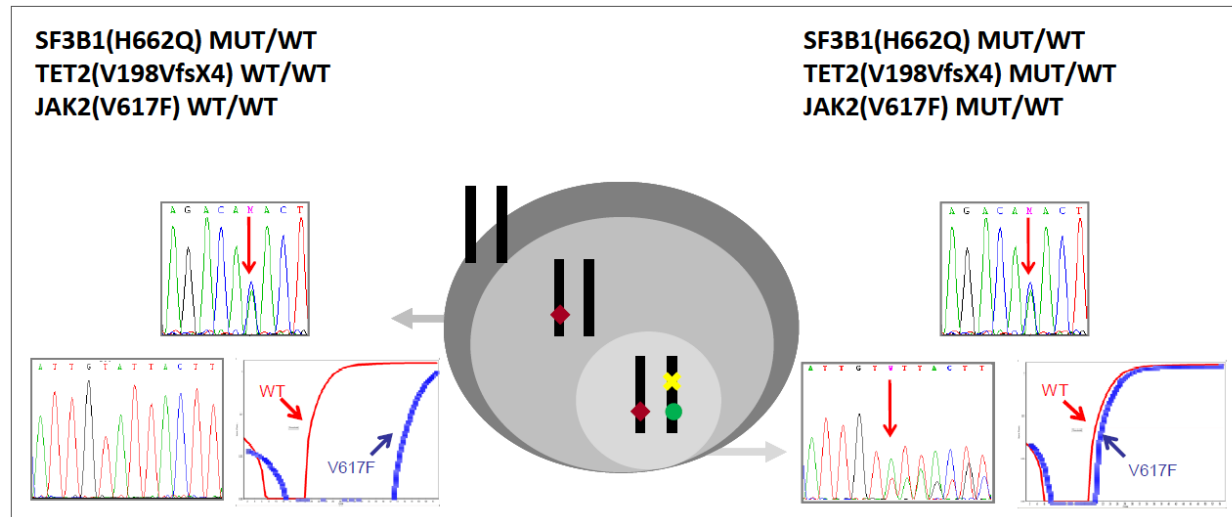


Paysage moléculaire des ARSI-T

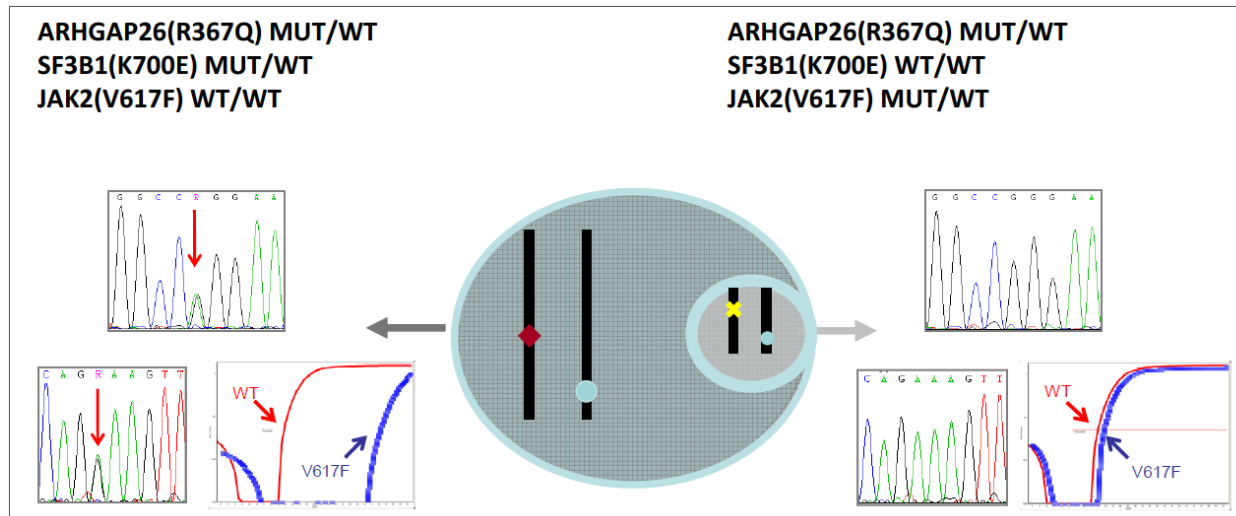


Architecture clonale des ARSI-T

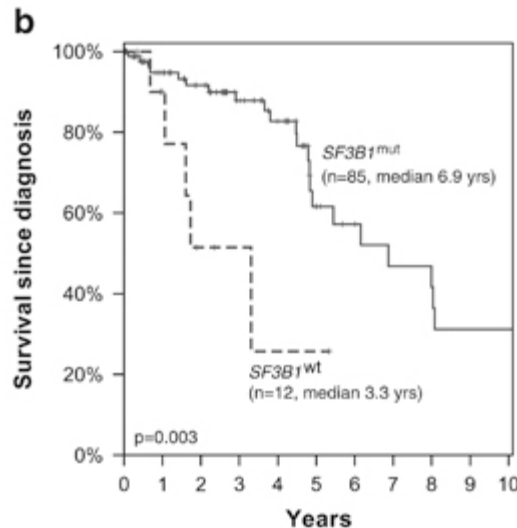
3 cas /4



1 cas /4

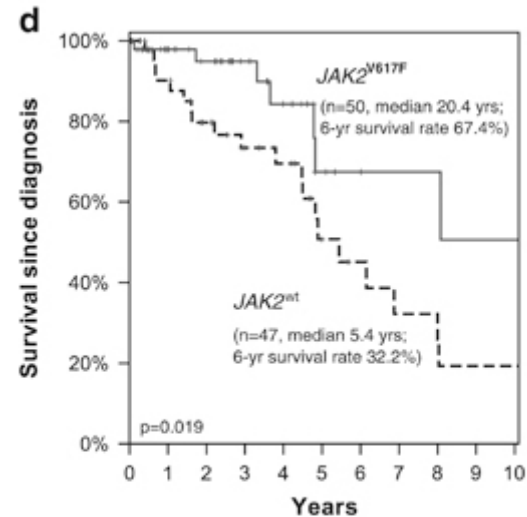


Pronostic moléculaire des ARSI-T



Patients at risk

<i>SF3B1^{mut}</i>	85	66	56	41	31	15	12	9	8	6	6
<i>SF3B1^{wt}</i>	12	7	3	2	1	1					



Patients at risk

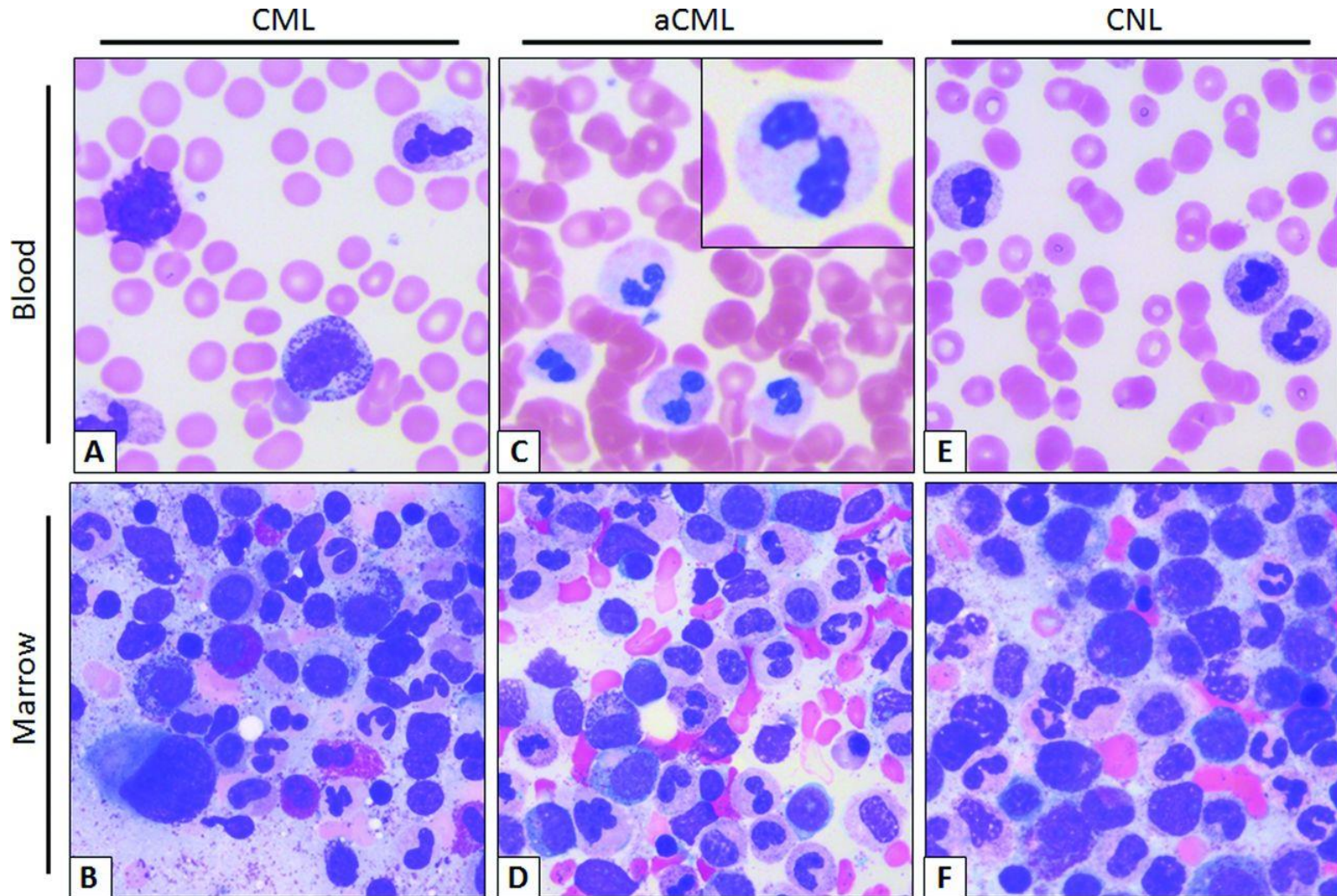
<i>JAK2^{V617F}</i>	50	37	31	21	14	7	5	4	4	3	3
<i>JAK2^{wt}</i>	47	36	28	22	18	9	7	5	4	3	3

Impact favorable des mutations *SF3B1* et *JAK2^{V617F}*

LMC atypiques et autres SMD/SMP rares

Critère	LMMC-1	LMMC-2	LMCa	LCN	MDS/MPN-U	ARSI-T
Monocytes ($\times 10^9/L$)	> 1 (>10%)		< 1 et <10%	< 1		
Neutrophiles				> 80%		
Myélémie	<10%		>10%	<10%		
Leucocytes ($\times 10^9/L$)			> 13	≥ 25	> 13*	
Plaquettes ($\times 10^9/L$)					> 450*	> 450
Blastes sanguins	<5%	5-19%	<20%	<1%		
Sidéroblastes >15%	Non		non			Oui
Blastes médullaires	<10%	10-19%	<20%	< 5%		
Dysplasie	Une ou +*		dysgranulopoièse	Non	Oui**	
t(9;22) ou <i>BCR-ABL1</i>	Non		Non	Non	non	non
<i>PDGFRA/B</i>	Non		Non	non	non	Non

LMC atypiques et LCN : morphologie



myélémie
dysgranulopoïèse

myélémie
dysgranulopoïèse

myélémie
dysgranulopoïèse

- Diagnostic différentiel de myélémie
 - Clonale : LMC, myélofibrose
 - Métastase médullaire, inflammation, régénération
- Cytogénétique
 - Absence de t(9;22)
 - Anomalie cytogénétique : 80%
 - +8, del20q, etc.

Le diagnostic de Leucémie Chronique à Neutrophiles (LCN)

- Diagnostic différentiel de neutrophilie
 - Infection
 - Inflammation
 - Para-néoplasique
- Cytogénétique normale (90%)
- LCN associées aux gammopathies : polyclonales ?

Ito *Acta Haematologica* 1996, Pardanani *Leukemia* 2013
- Apport de la biologie moléculaire ++

LMCa, LCN : des problématiques communes

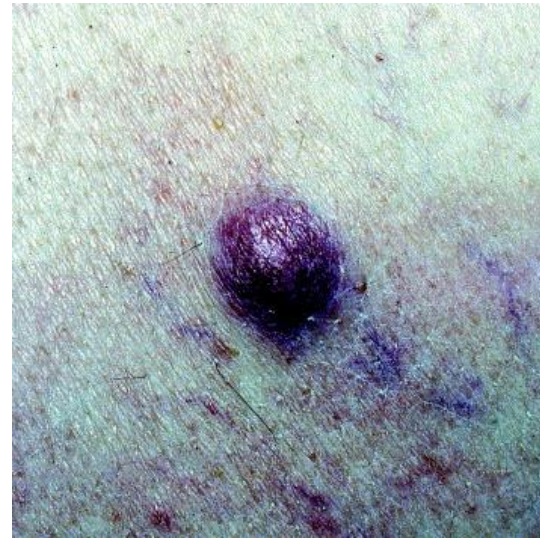
- Hyperleucocytose
 - importante mais bien tolérée
- Hématopoïèse extra-médullaire
 - Hépto-splénomégalie
- Atteintes cutanées



Pyoderma gangrenosum



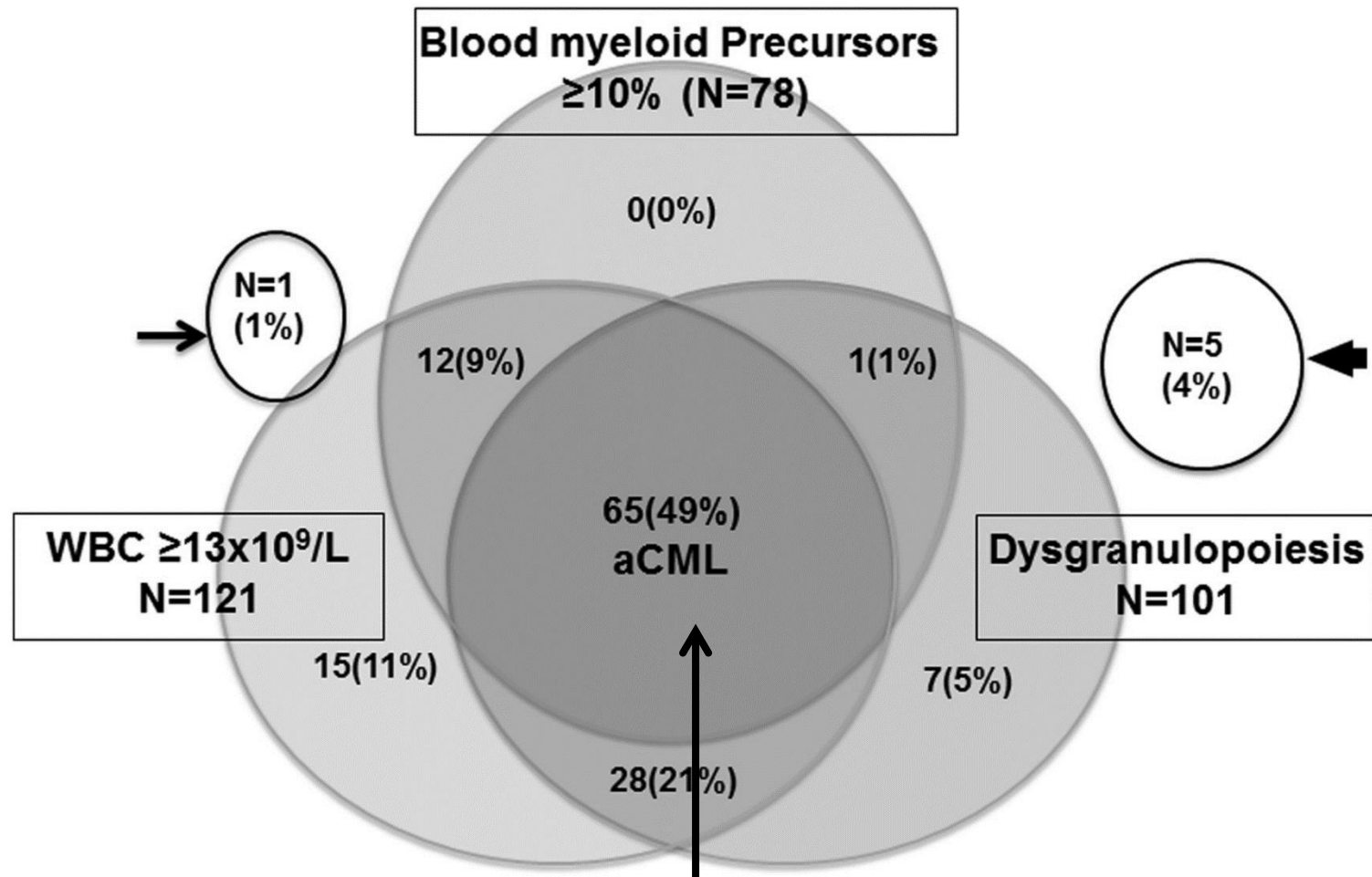
Sweet



Leukemia cutis (LAM)

- Signes généraux
 - Outils d'évaluation (MPN-SAF) ?
- Anémie, thrombopénie
- Sd hémorragique plurifactoriel
 - Maladie de Willebrand acquise
 - Thrombopathie
 - Vascularite leucocytoclastique

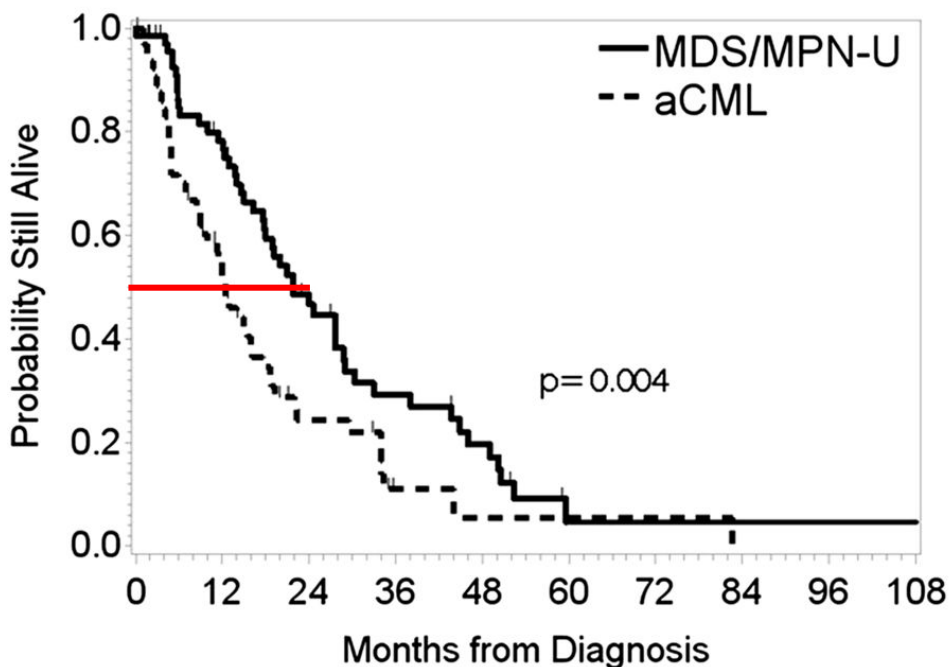
LCN, SMD/SMP : des pronostics distincts



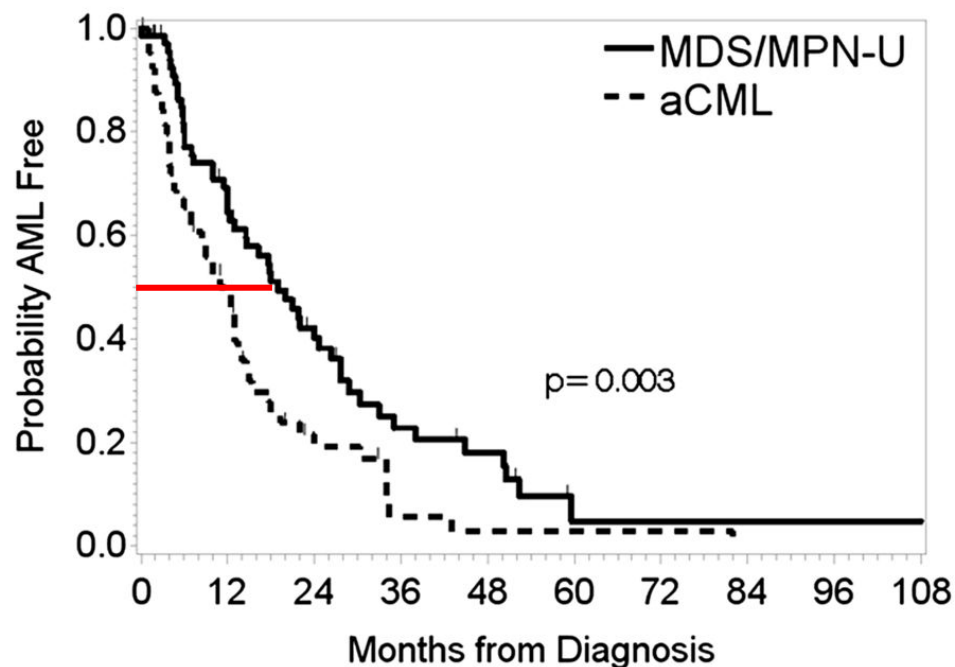
Par rapport aux SMD/SMPu :
Plus de : **Leucocytose, Localisations extra-médullaires, cytopénies, blastes circulants.**

LCN, SMD/SMP : des pronostics distincts

Overall survival



AML free survival



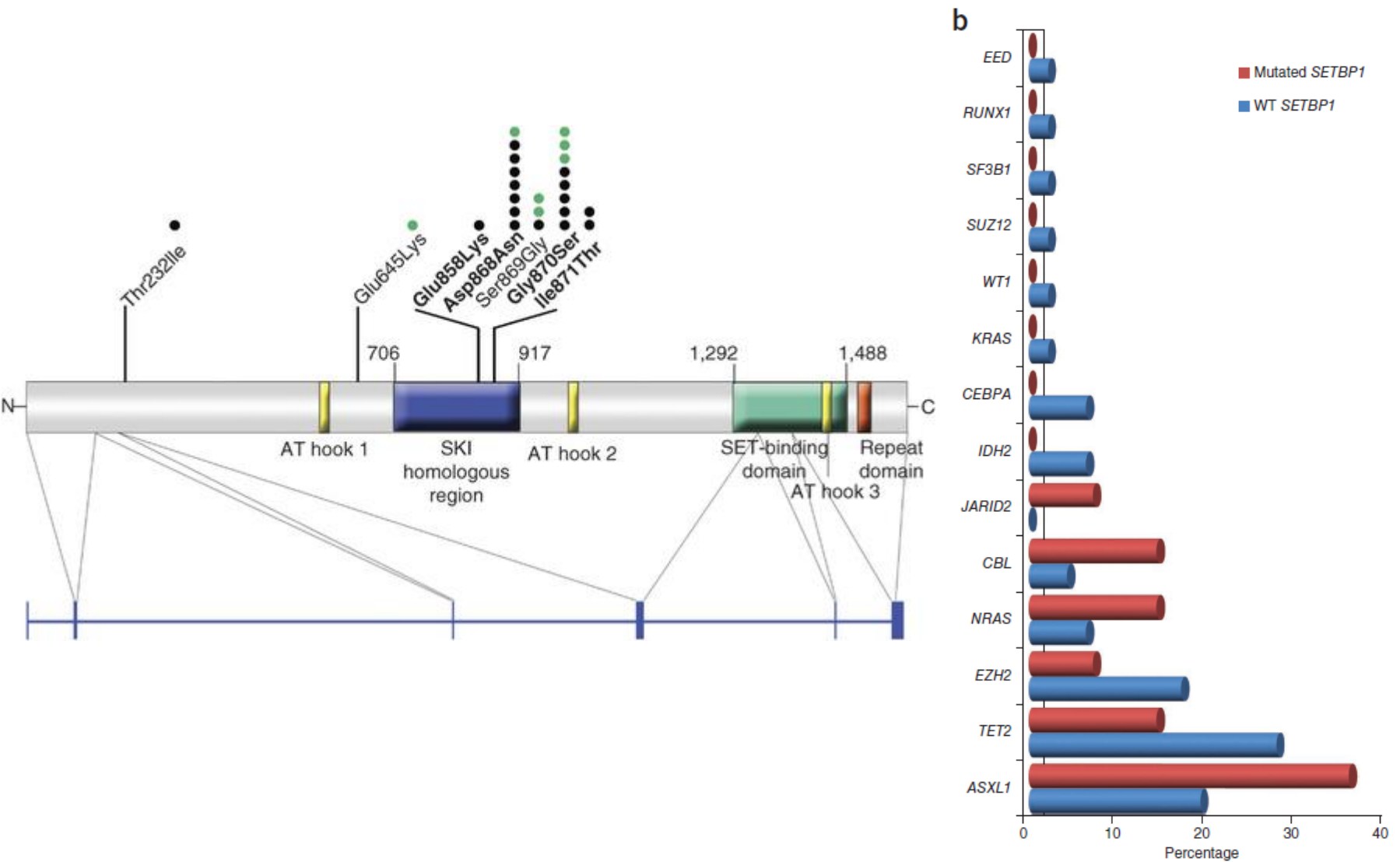
	P
Leucocytose	.03
Plaquettes	.06
Myélémie	.004
Blastes médullaires	NS
Cytogénétique	NS

LCN : médiane 24 mois (n=14)

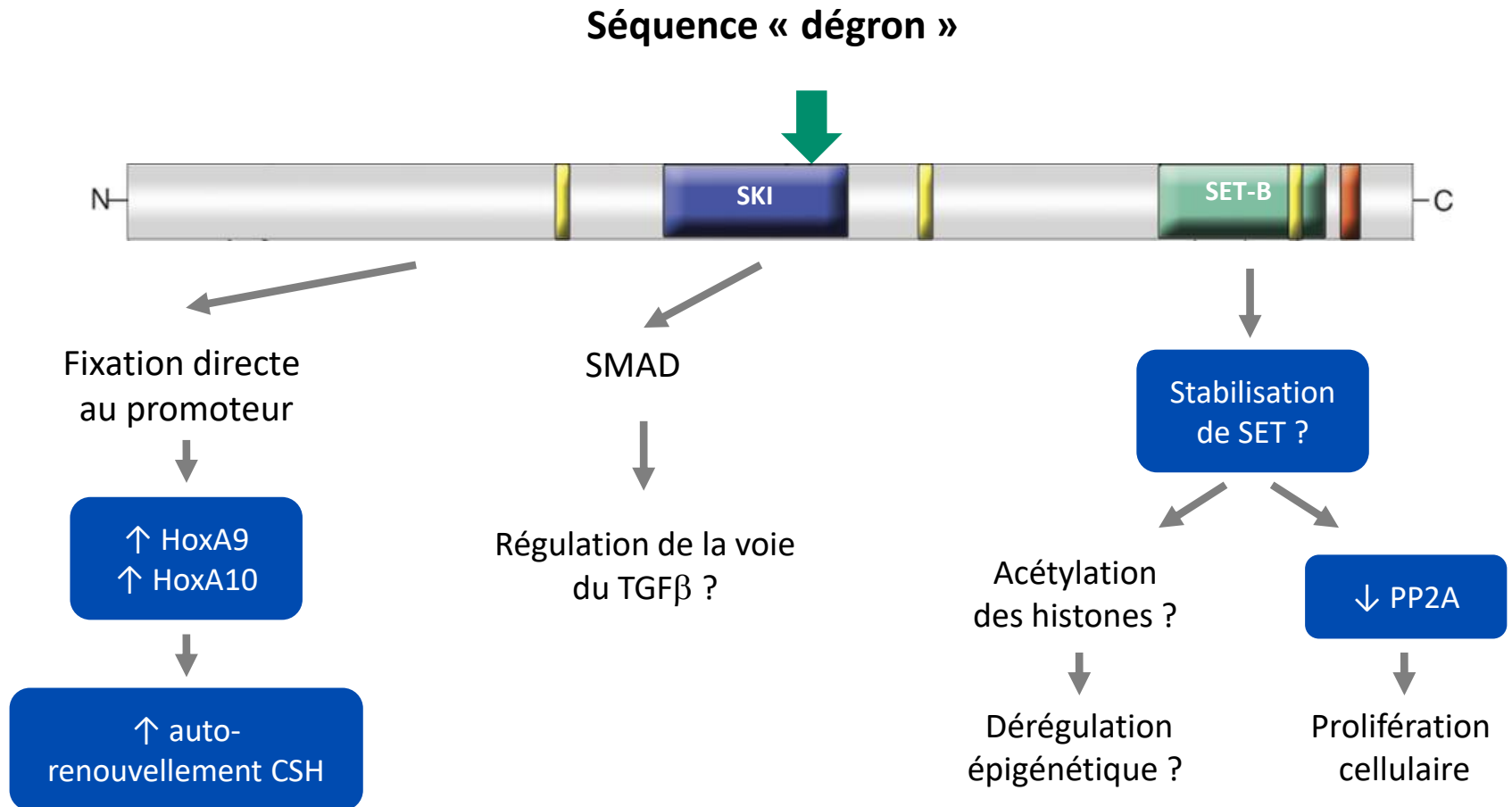
Nouveaux oncogènes des SMD/SMP

Critère	LMCa	LCN	MDS/MPN-U	LMMC
CSF3R	0-40%	59%-100%	?	<5%
SETBP1	0 – 33%	14-75%	?	4-14%
ETNK1	9%		?	3%

Paysage mutationnel des LMC atypiques

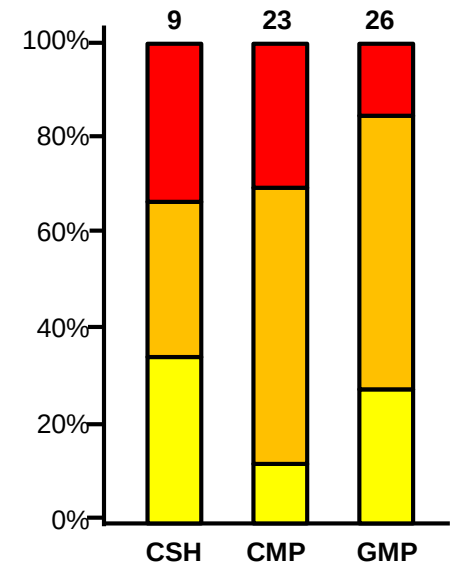


Biologie de SETBP1

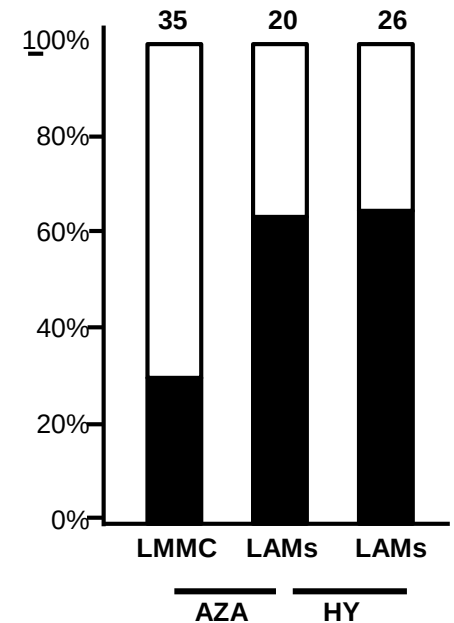
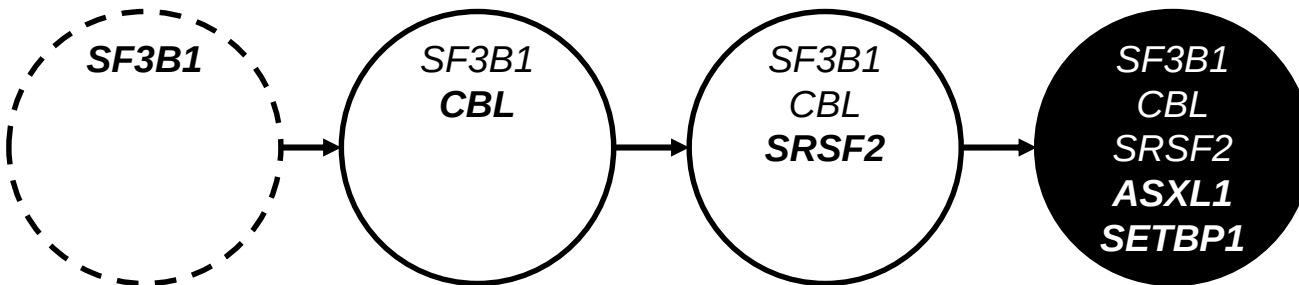


SETBP1 : un événement tardif ?

LMMC-1, H, 84 ans

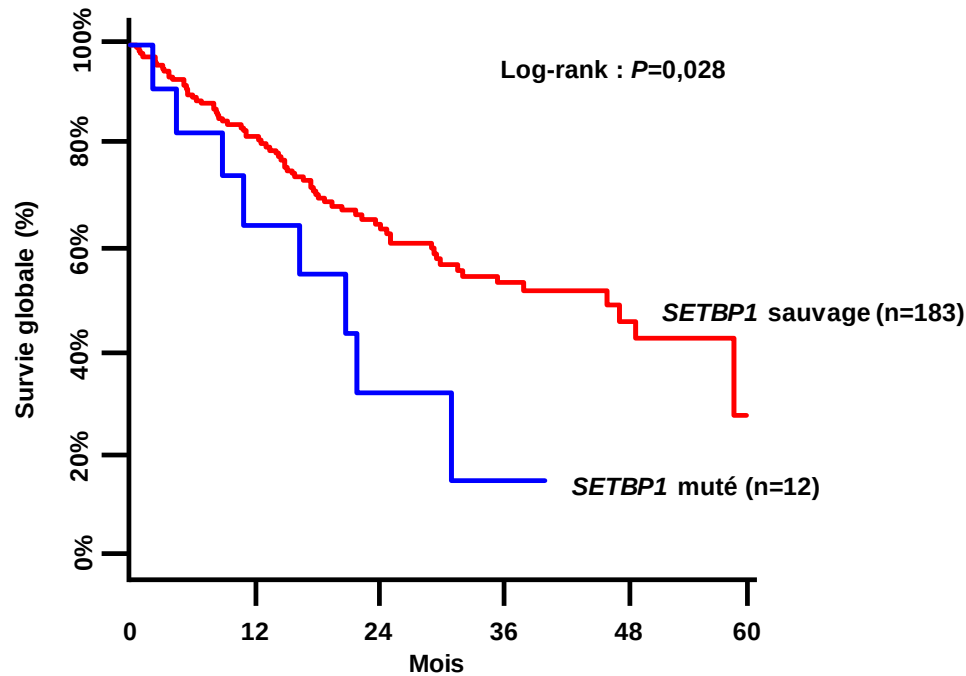


LMMC-1, H, 80 ans

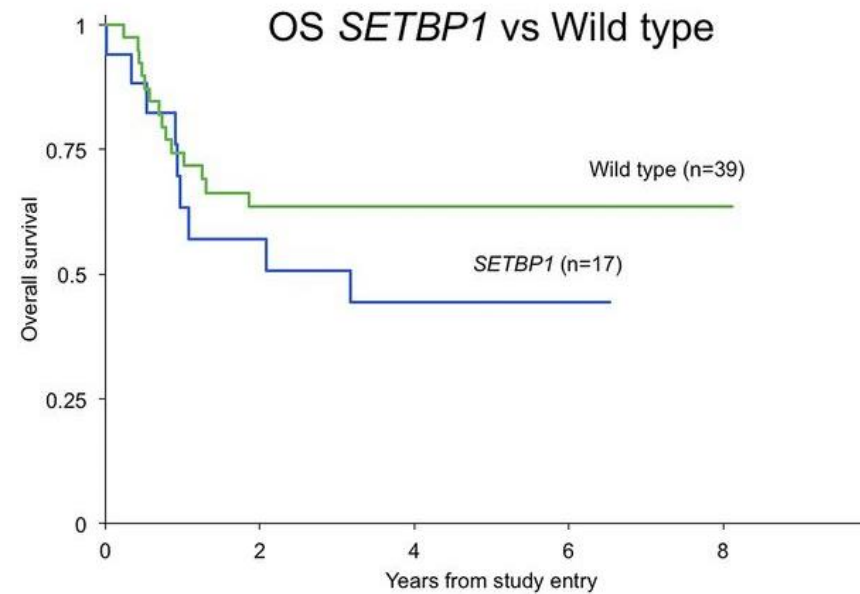


Impact pronostique de SETBP1

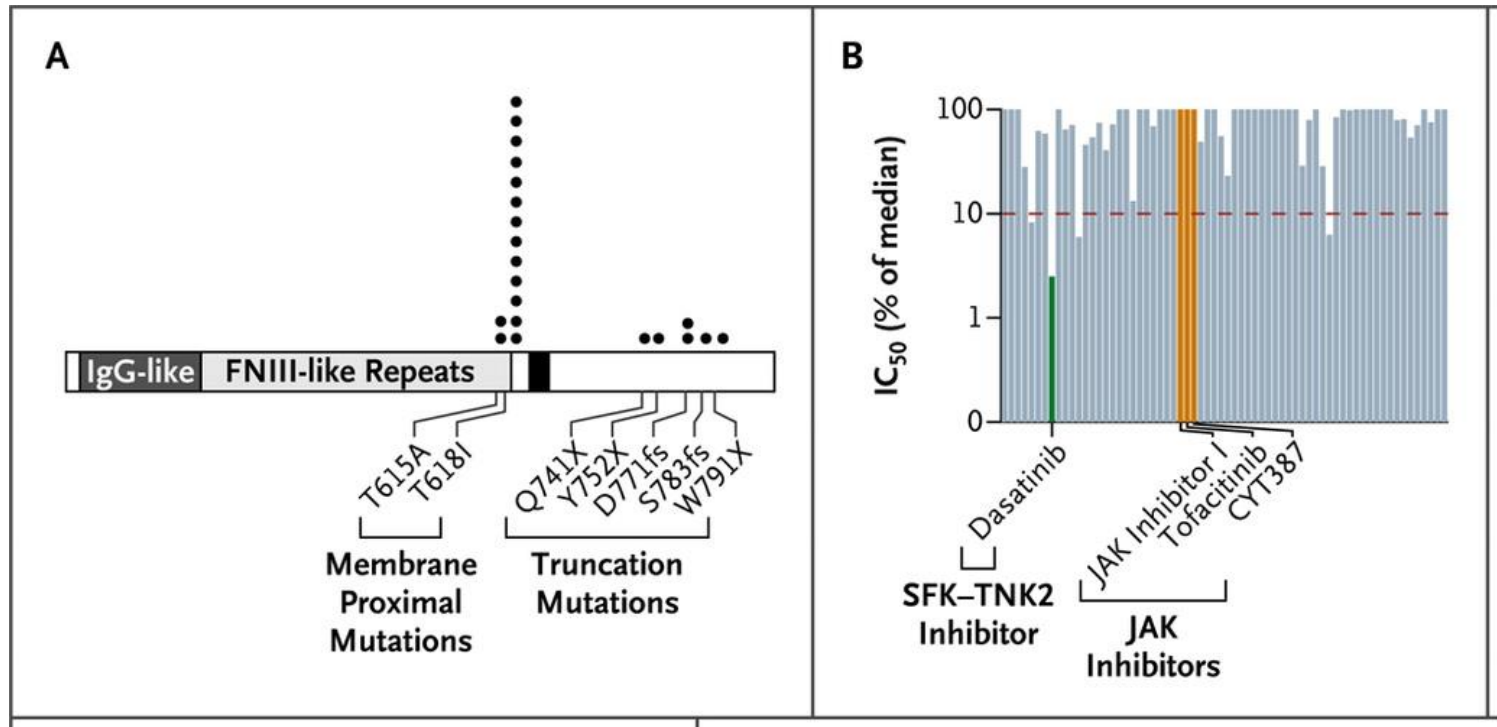
LMMC



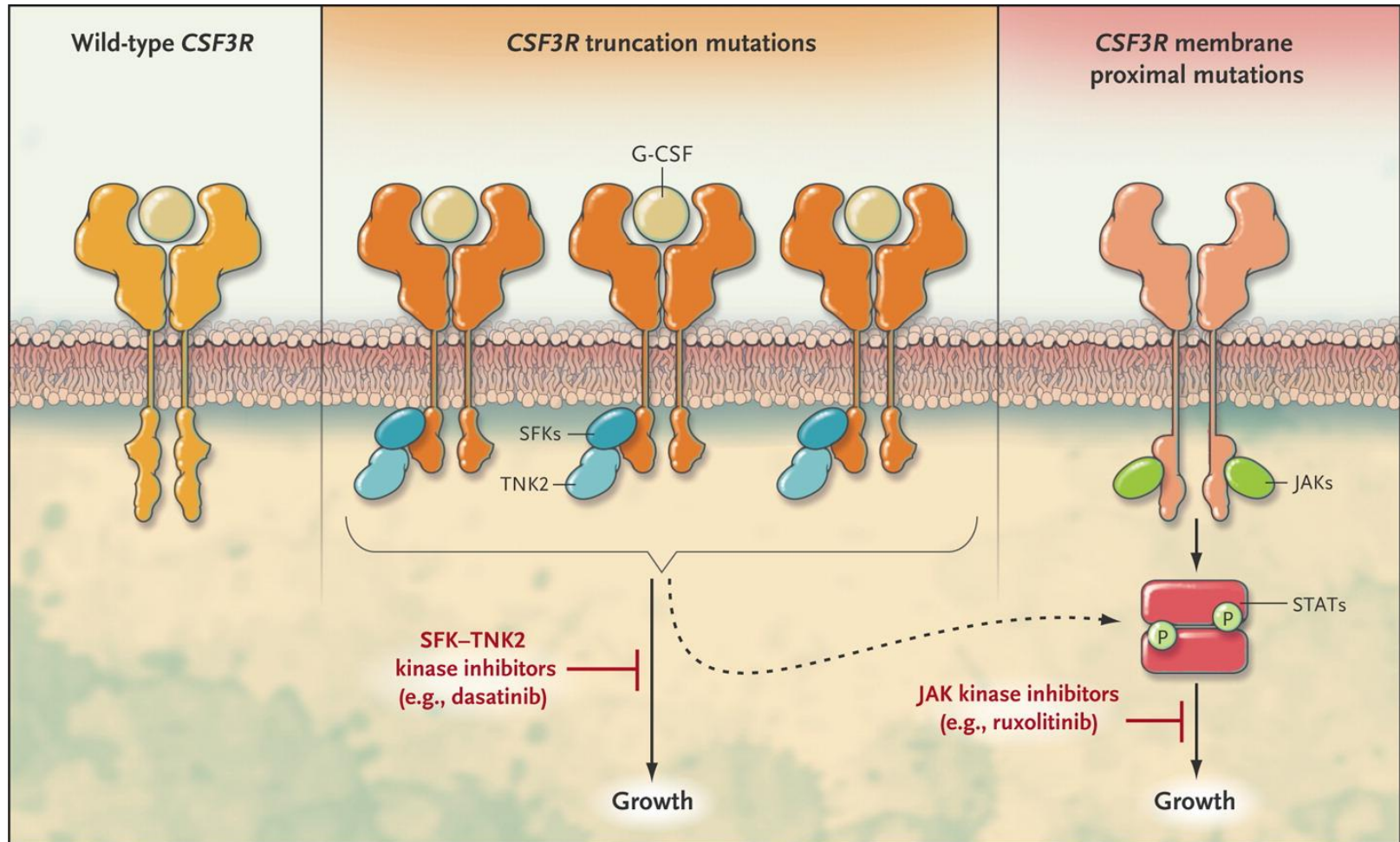
LMMJ



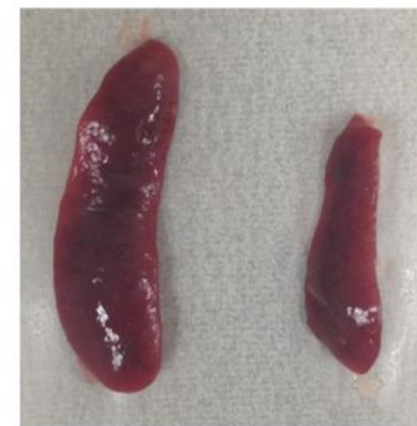
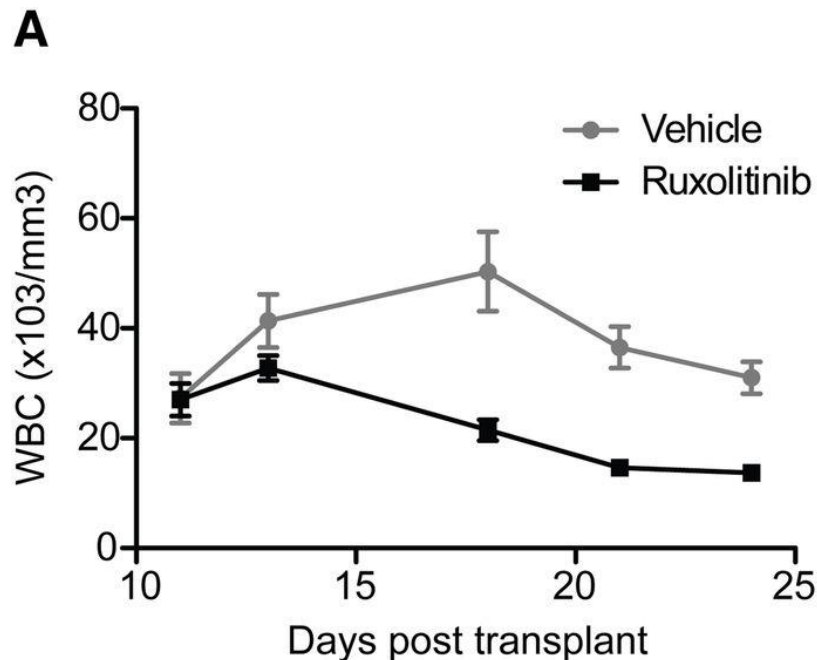
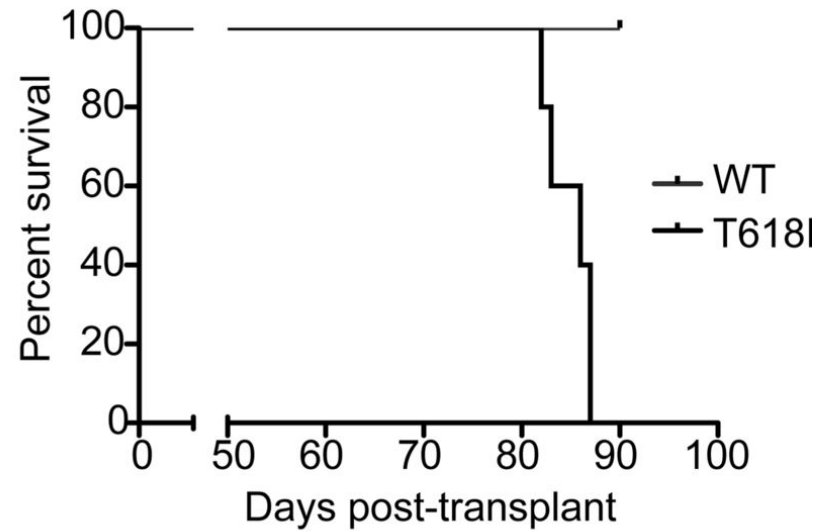
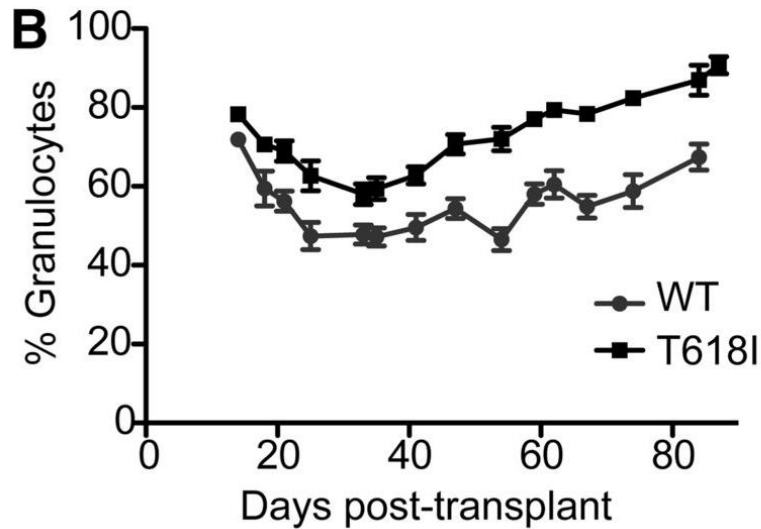
CSF3R



Mutations de CSF3R

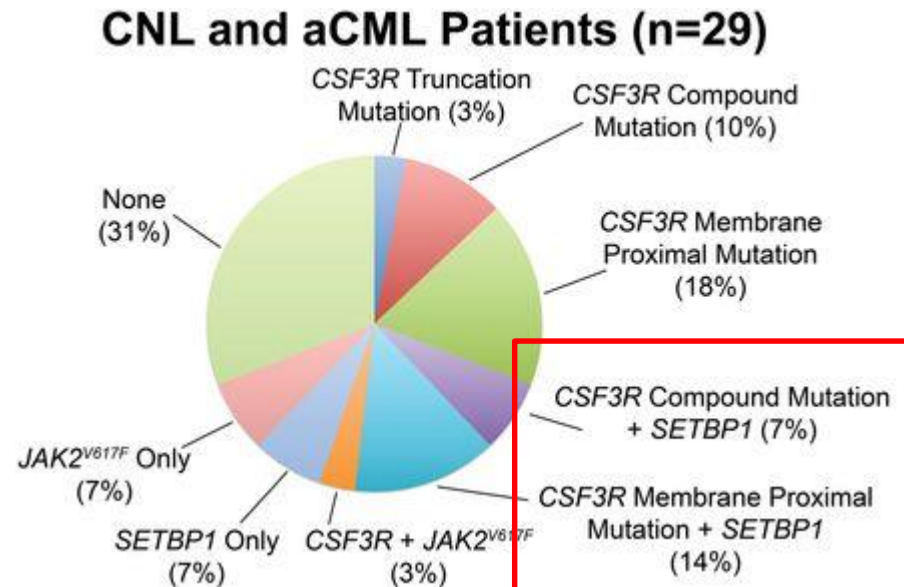


Un modèle murin de LCN sensible à l'inhibition de JAK2



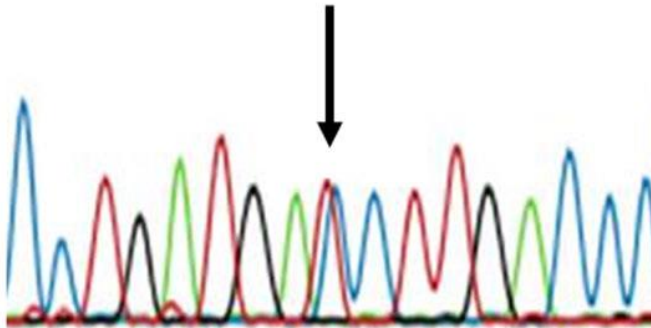
Vehicle Ruxolitinib

Co-occurrence des mutations de *CSF3R* et de *SETBP1*



Un cas de LMC atypique avec mutation *CSF3R* résistant au Ruxo

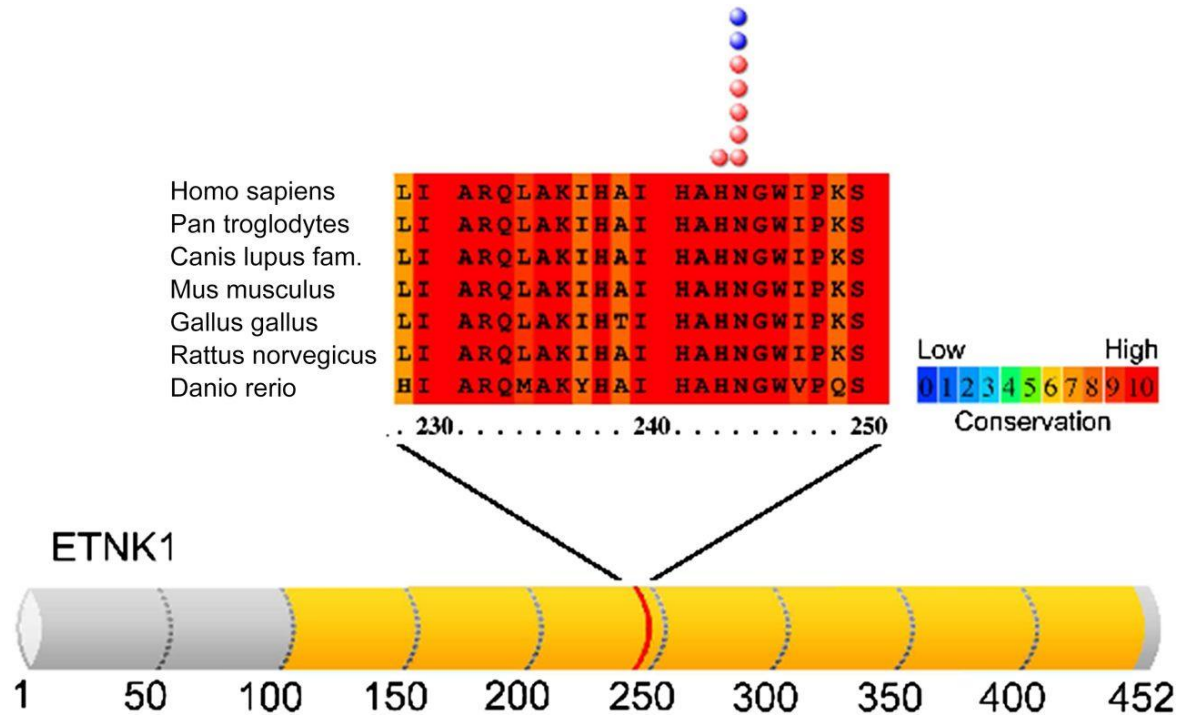
CCTGATGACCTTGACCC



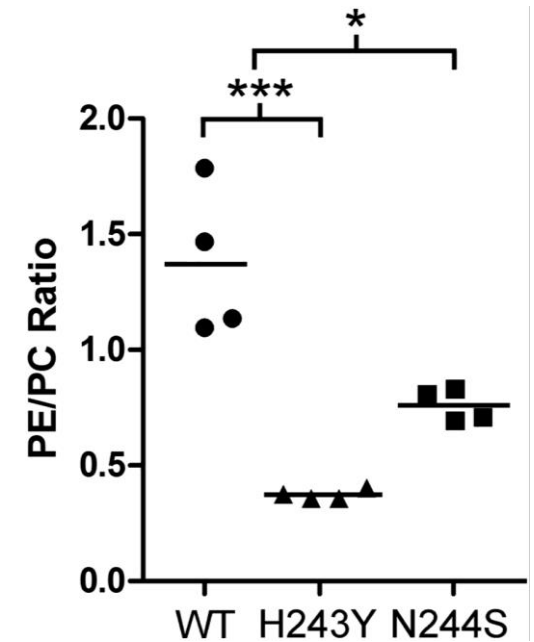
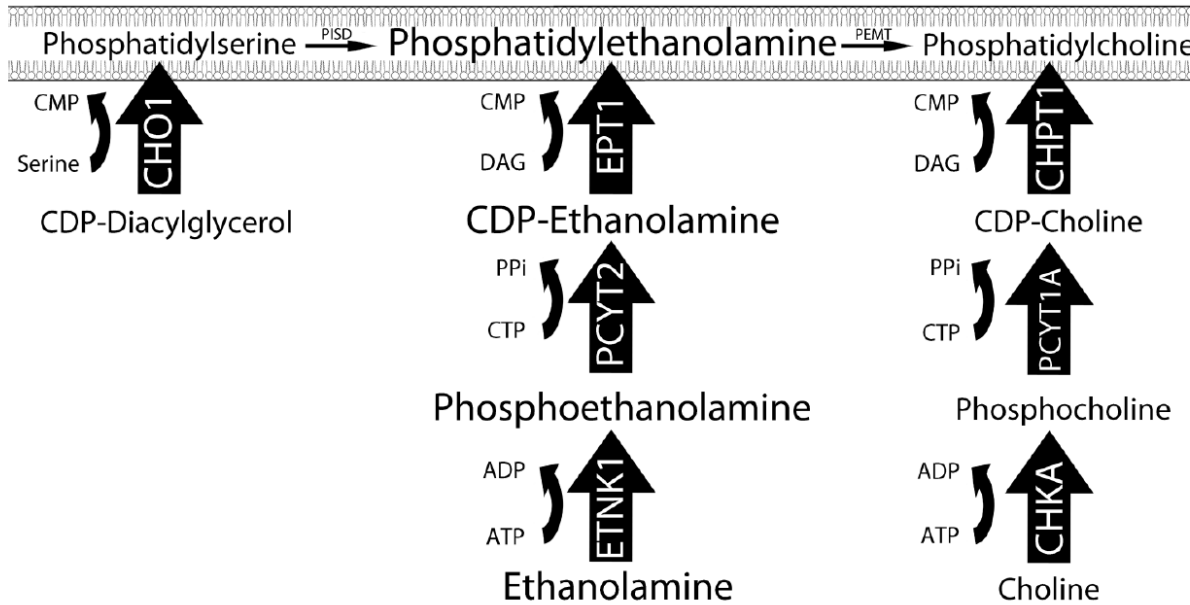
CSF3R 1853C>T

CSF3R T618I

Mutations d'ETNK1



Mutations d'*ETNK1*



domaines membranaires

membrane mitochondriale

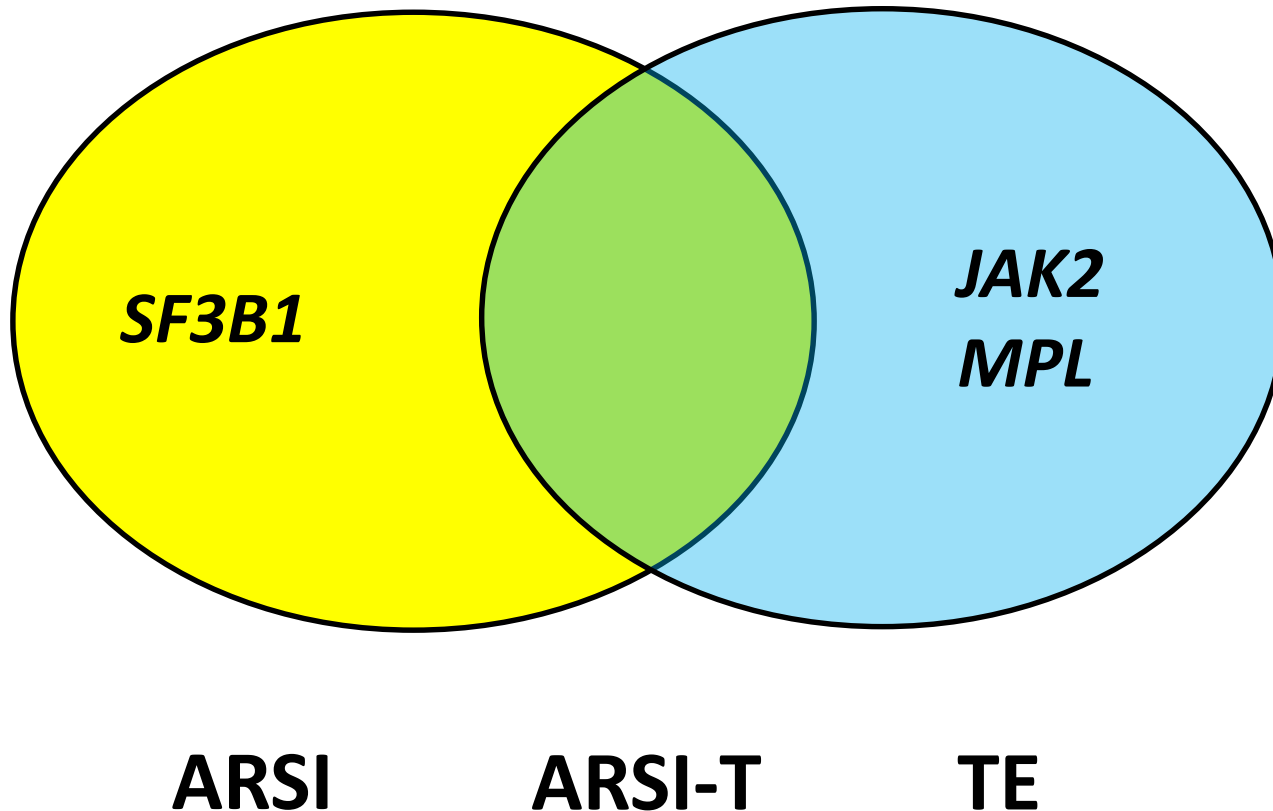
Signalisation cellulaire ?

autophagie

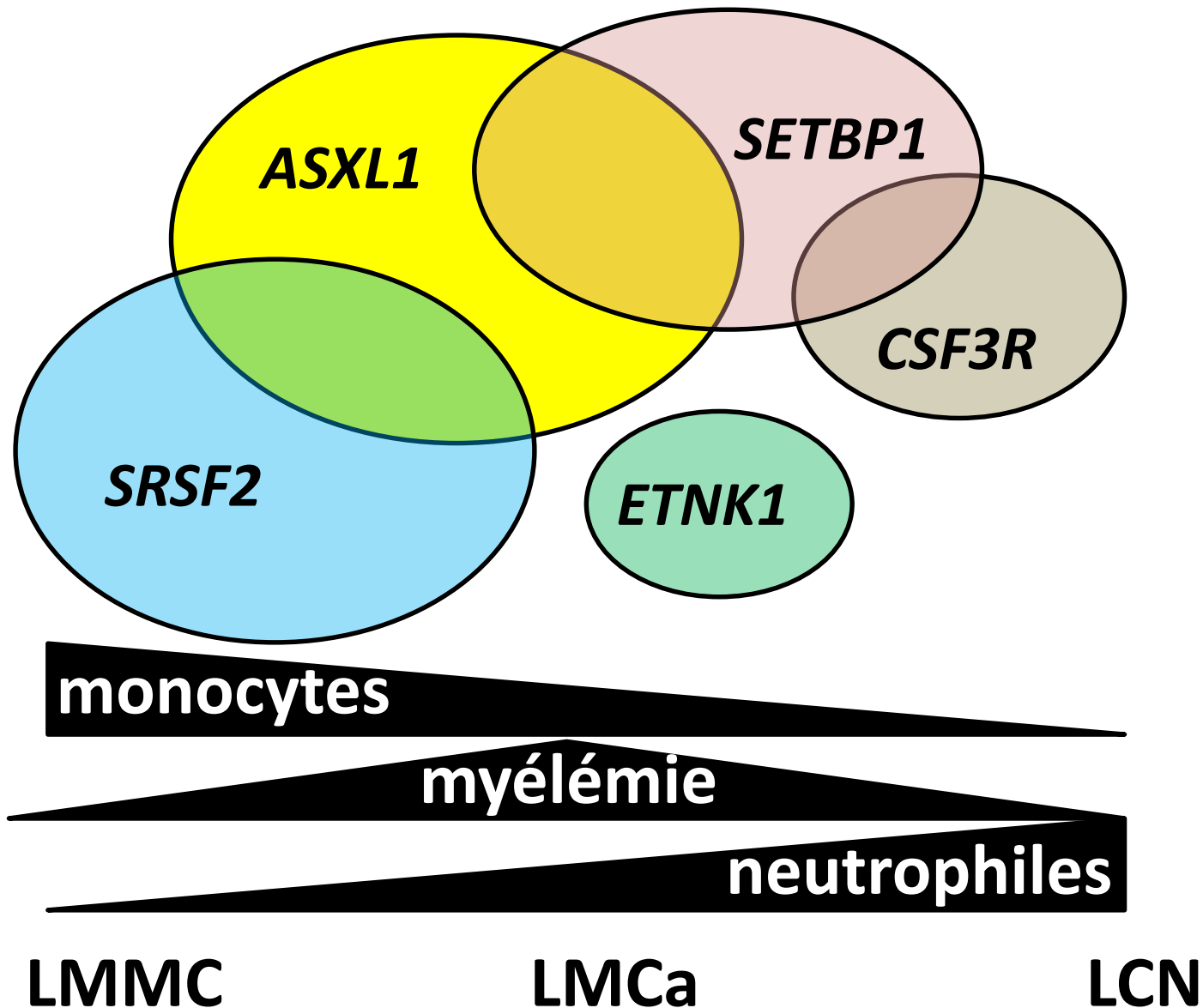
cytokinèse

Métabolisme ?

Du plus simple...



... au plus compliqué



Options thérapeutiques

- **Allogreffe**
- **Cytoréduction**
- **Chimiothérapie**
- **Hypométhylants**
- **Essais cliniques ?**

Options thérapeutiques

- **Allogreffe**
- **Cytoréduction**
- **Chimiothérapie**
- **Hypométhylants ?**
 - Quelques réponses à la décitabine (Hausmann *J Oncol Pharm Pract.* 2015)
- **Essais cliniques ?**
 - PEG-IFNa (Jabbour *Cancer* 2007) : RC 40% ; toxicité ++
 - Ruxolinitib si mutation *CSF3R* ?

Cas clinique

- Homme de 80 ans
- Adressé pour « LMMC proliférative dans les suites d'un SMD »
- Depuis 3 ans, SMD faible risque avec 46,XY,inv(3)(p11q24)[21]
- Sous hydroxyurée depuis 1 an pour LMMC proliférative, myélogramme non recontrôlé
- ECOG=1, pas de signe général
- Pas de splénomégalie, pas de localisation extra-médullaire

NFS			
GB	71.9 10 ⁹ /L	Baso	0.0 10 ⁹ /L
PNN	27.3 10 ⁹ /L	Myél	42%
Lymphos	1.25 10 ⁹ /L	Hb	9.7 g/dL
Monos	4.3 10 ⁹ /L	VGM	85fL
Eo	0.0 10 ⁹ /L	PLQ	133 10 ⁹ /L

Myélogramme	
Cellularité	Elevée
Mégas	Rares
Blastes	2%
Myéloblastes	0%
Monocytes	3%
Dysplasie	G+++

Quels examens d'oncogénétique ?

- Contrôler le caryotype
- Caryotype constitutionnel
- CGH-Array
- Mutations *CSF3R*
- Mutations *ETNK1*
- Mutations *SETBP1*

- Caryotype:
46,XY,inv(3)(p11q24)[1]/46,sl,t(9;22)(q34;q11)[20]
- BCR-ABL positif
 - Transcrit b3a2, 18% IS
- Imatinib 400 mg/d
- RMM à 6 mois

- Structuration nationale
 - Essais cliniques LMMC : GFM
 - Cohortes / essais cliniques LMC atypiques ?
- Structuration internationale : MDS/MPN WG

From www.bloodjournal.org by guest on October 14, 2015. For personal use only.

Perspectives

An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults

Michael R. Savona,¹ Luca Malcovati,² Rami Komrokji,³ Ramon V. Tiu,⁴ Tariq I. Mughal,⁵ Attilio Orazi,⁶ Jean-Jacques Kiladjian,⁷ Eric Padron,³ Eric Solary,⁸ Raoul Tibes,⁹ Raphael Itzykson,⁷ Mario Cazzola,² Ruben Mesa,⁹ Jaroslaw Maciejewski,⁴ Pierre Fenaux,⁷ Guillermo Garcia-Manero,¹⁰ Aaron Gerds,⁴ Guillermo Sanz,¹¹ Charlotte M. Niemeyer,¹² Francisco Cervantes,¹³ Ulrich Germing,¹⁴ Nicholas C. P. Cross,¹⁵ and Alan F. List,³
on behalf of the MDS/MPN International Working Group