

Syndrome myélodysplasique secondaire à une greffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques autologues dans le cadre d'un myélome multiple

[Secondary myelodysplastic syndrome after autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma]

Naoual HASNAOUI¹, Kawtar ZINE FILALI², and Taieb AGOURRAM³

¹Service d'Hématologie Clinique, Centre d'Oncologie Hassan II, Oujda, Morocco

²Service d'Hématologie Clinique et de Greffe, Clinique Ibn Rochd, Rabat, Morocco

³Service d'Hématologie biologique et Immunologie, laboratoire Professeur Alaoui, Rabat, Morocco

Copyright © 2023 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the *Creative Commons Attribution License*, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: *Introduction:* Peripheral hematopoietic stem cell transplantation followed by maintenance Lenalidomide remains the standard of care for patients with multiple myeloma. The development of myelodysplastic syndrome is a serious complication that increases patient morbidity and mortality.

Observation: We report the case of a young patient who developed a secondary myelodysplastic syndrome one year after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma.

Conclusion: With the improved survival of patients with multiple myeloma, early diagnosis of complications secondary to autologous hematopoietic stem cell transplantation, including myelodysplastic syndrome, should be part of the long-term care of these patients.

KEYWORDS: Therapy-related myelodysplastic syndrome; multiple myeloma; autologous transplantation.

RESUME: *Introduction:* La greffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques suivie d'un traitement d'entretien par du Lenalidomide, reste le traitement de base des patients atteints de myélome multiple. Le développement d'un syndrome myélodysplasique est une complication redoutable, augmentant ainsi la morbidité et la mortalité des patients.

Observation: Nous rapportons le cas d'un jeune patient qui a développé un syndrome myélodysplasique à un an en post greffe pour un myélome multiple.

Conclusion: Avec l'amélioration de la survie des patients atteints de myélome multiple, le diagnostic précoce des complications secondaires à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques notamment le syndrome myélodysplasique devrait faire partie de la surveillance à long terme de ces patients.

MOTS-CLÉS: Syndrome myélodysplasique secondaire, autogreffe de cellules souches, myélome multiple.

1 INTRODUCTION

Le myélome multiple représente environ 10% des cancers hématologiques et 1% de tous les cancers en général [1]. C'est une maladie incurable malgré les énormes progrès thérapeutiques au cours de la dernière décennie.

L'introduction de nouvelles classes thérapeutiques a nettement amélioré la survie des patients atteints de MM, qui est passée de 2-3 ans à 8-10 ans récemment [2, 3].

Malgré l'utilisation de ces nouvelles molécules, la greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues (ASCT) reste le traitement de base pour les patients éligibles nouvellement diagnostiqués et qui a amélioré la survie avec des réponses profondes et durables pour la majorité des patients. Plusieurs essais de phase 3 récents ont une fois de plus confirmé le bénéfice de survie associé à l'ASCT dans le myélome multiple [4,5].

Le Melphalan haute dose suivie d'une autogreffe de CSH (HDM-ASCT) est une thérapie potentiellement toxique associée à une morbidité importante et rarement une mortalité avec une mortalité liée au traitement (TRM) qui reste inférieure à 1% [6]. Cette procédure, qui pourrait être compliquée à la phase initiale d'une aplasie prolongée, une mucite et des infections, augmente ainsi à long terme le risque de syndrome myélodysplasique et de leucémie aigue (SMD/LAM) chez les patients atteints de MM [7].

Nous rapportons le cas d'un syndrome myélodysplasique (SMD) secondaire à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

2 OBSERVATION

Un patient de 63 ans, bien portant, ses antécédents médicaux sont sans particularité. En juin 2020, il consultait pour des lombalgies inflammatoires et un déficit sensitivomoteur des deux membres inférieurs évoluant dans un contexte d'altération de l'état général. L'IRM médullaire montrait la présence de multiples lésions ostéolytiques associées à une compression médullaire en regard de L1. Il avait un taux de protéines à 106 g/l, l'albumine à 28,3 g/l. Le dosage des chaînes légères libres Kappa était à 252 mg/l et le rapport K/L à 25,2. Le myélogramme montrait 20% de plasmocytes dystrophiques et la FISH était sans anomalies. Il avait comme signes CRAB: une hypercalcémie à 106 mg/l, une créatinine à 10mg/l, une anémie à 9g/dl et des lésions osseuses sur l'IRM.

Le patient a reçu une radiothérapie en urgence au niveau de L1 et il a été traité selon le protocole VTD (Velcade, Thalidomide et Dexaméthasone) et après 3 cures il a été en réponse complète de sa maladie suivie d'une autogreffe de CSH en novembre 2020. Il a reçu par la suite son traitement de consolidation par du VTD et mis sous Lénelidomide d'entretien.

A 10 mois de la greffe de CSH HDM-ASCT et lors du bilan de suivi le patient a présenté une bicytopénie: une anémie à 10g/dl et une thrombopénie à 73 G/l.

L'exploration médullaire par une ponction sternale est revenue en faveur d'un syndrome myélodysplasique avec dysplasie multilignée selon les critères diagnostiques habituels [8], le caryotype est revenu normal classant ainsi le patient dans le sous groupe bon pronostique avec score RIPSS à 1.2 [9]. (Figure 1)

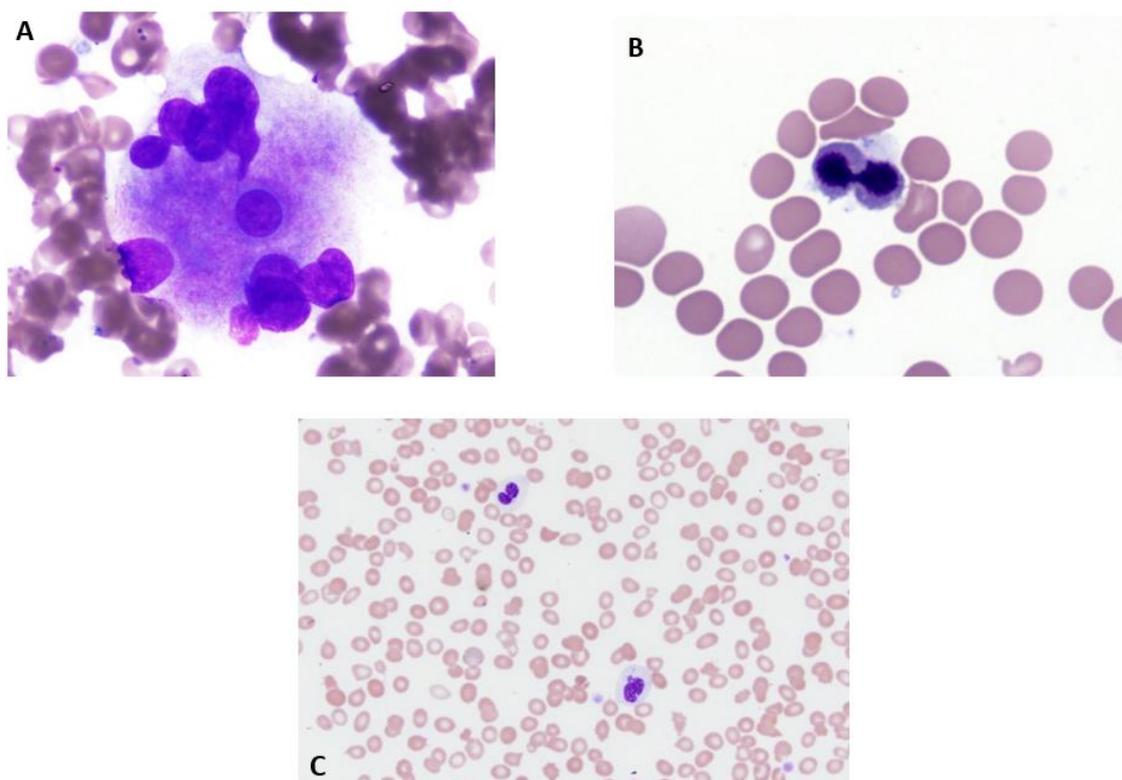


Fig. 1. Myélogramme montrant des signes de dysplasie multilignée
A: Dysmégacaryopoïèse, B: Dysérythropoïèse, C: Dysgranulopoïèse

Après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire, il a été décidé de poursuivre le traitement d'entretien par Lénalidomide chez notre patient, compte tenu du faible risque de son syndrome myélodysplasique et du bénéfice de l'entretien par Lénalidomide sur la survie sans progression et la survie globale chez les patients atteints de MM.

3 DISCUSSION

Le Melphalan haute dose suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques (HDM-ASCT), suivi d'un traitement de maintenance par du Lénalidomide, est le traitement standard des patients éligibles diagnostiqués avec un myélome multiple au cours des dernières années, avec amélioration de la survie sans progression et de la survie globale [10, 11]. L'utilisation de nouvelles molécules, à savoir les inhibiteurs de protéasome, les immunomodulateurs et les anticorps monoclonaux, dans le traitement du MM a considérablement amélioré la survie des patients notamment les plus jeunes [12].

L'exposition au Melphalan haute dose augmente le risque de SMD/LAM chez les patients atteints de MM. Le délai médian entre HDM-ASCT et le développement du SMD rapporté dans la littérature est de 5 ans (intervalle de 1 à 15) [13].

Dans une large étude évaluant 8740 patients atteints de MM, le risque de LMA/SDM a été multiplié par 11.5 chez les patients atteints de MM par rapport à la population générale [14]. Les données de the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program font état d'une incidence cumulée de cancers secondaires de 1 % à 10 % dans le MM [15]. D'autres larges études ont rapporté une incidence allant de 1.1 à 24.3% [16, 17]. Cette complication peut être expliquée par les progrès connus dans la prise en charge des patients atteints de MM que ce soit en première ligne ou en rechute, ainsi que dans le traitement d'entretien ce qui a permis une meilleure survie après l'ASCT par conséquent plus de patients sont à risque de développer des SMD/LAM. Et deuxièmes, à la suite de plusieurs études menées sur des patients atteints de lymphome [18], le diagnostic de SMD chez les patients autogreffés est de plus en plus évoqué devant les cytopénies tardives, même si chez les patients réfractaires ou en rechute après l'ASCT.

Si le Melphalan haute dose et à l'ASCT sont des facteurs de risque connus de développer un SMD/LAM, l'impact du Lénalidomide reste moins clair. Plusieurs études ont montré que le Lenalidomide en post greffe était associé à un risque plus élevé de développer un SMD/LAM par rapport aux ceux qui n'en ont pas reçu [19, 20]. Cependant, le bénéfice de traitement d'entretien par le Lénalidomide, tels que l'amélioration de la survie globale, l'emportent clairement sur les risques.

Le grand challenge reste d'identifier quel patient pourra bénéficier d'une ASCT et d'un traitement d'entretien. Cette question importante fait l'objet d'un grand débat et un domaine actif de la recherche clinique en cours.

Le cas de notre patient rejoint ce qui est rapporté dans la littérature. Son SMD est de faible risque selon le score R-IPSS. Une étude moléculaire par NGS sera d'une valeur ajoutée à la recherche d'anomalies de mauvais pronostic non détectée sur le caryotype conventionnel. La poursuite du traitement d'entretien par Lénalidomide semble une bonne décision vu le bénéfice largement démontré dans la littérature sur la PSF et l'OS et ce bénéfice dépasse le risque d'aggravation de son SMD et/ou de transformation en LAM. Cependant une surveillance rapprochée du patient reste obligatoire et refaire les explorations nécessaires en cas d'aggravation de ses cytopénies est légitime.

4 CONCLUSION

Le syndrome myélodysplasique est rare après une HDM-ASCT suivie d'un traitement d'entretien par du Lénalidomide. Les protocoles d'entretien ne doivent pas être modifiés ou arrêtés car leur bénéfice dépasse le risque de développer un SMD/LAM. Cependant il ne faut pas hésiter à explorer la moelle devant toutes cytopénies inexplicables.

REFERENCES

- [1] Harousseau JL, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2009 Jun 18; 360 (25): 2645-54.
- [2] Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014; 28 (5): 1122-1128.
- [3] Costa LJ, Brill IK, Omel J, Godby K, Kumar SK, Brown EE. Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States. *Blood Adv*. 2017; 1 (4): 282-287.
- [4] Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 20; 24 (6): 929-36.
- [5] Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Conticello C, Catalano L, Corradini P et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Dec; 16 (16): 1617-29.

- [6] Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, Hamadani M, D'Souza A, Usmani SZ et al. Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018; 4 (3): 343–350.
- [7] Mailankody S, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Korde N, Bjorkholm M, Goldin LR, et al. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after multiple myeloma and its precursor disease (MGUS). *Blood.* 2011; 118: 4086–92.
- [8] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016 May 19; 127 (20): 2391–405.
- [9] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012 Sep 20; 120 (12): 2454–65.
- [10] McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* (2012); 366, 1770–1781.
- [11] Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *New England J. Med.* (2012); 366, 1782–1791.
- [12] Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2019 Apr 8; 9 (4): 44.
- [13] Nadiminti K, Sidiqi MH, Meleveedu K, Alkhateeb HB, Al-Kali A, Hogan WJ et al. Characteristics and Outcomes of Therapy Related Myeloid Neoplasms in Patients with Multiple Myeloma Following Autologous Stem Cell Transplantation. *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 4560.
- [14] Mailankody S, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Korde N, Bjorkholm M, Goldin LR, et al. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after multiple myeloma and its precursor disease (MGUS). *Blood.* 2011; 118: 4086–92.
- [15] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016. Accessed February 15, 2017.
- [16] Sevilla J, Rodríguez A, Hernández-Maraver D, de Bustos G, Aguado J, Ojeda E, Arrieta R, Hernández-Navarro F. Secondary acute myeloid leukemia and myelodysplasia after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Ann Hematol.* 2002 Jan; 81 (1): 11-5.
- [17] Rifkin RM, Abonour R, Shah JJ, Mehta J, Narang M, Terebelo H et al. Connect MM (R) —the Multiple Myeloma Disease Registry: incidence of second primary malignancies in patients treated with lenalidomide. *Leuk Lymphoma.* 2016; 57: 2228- 2231.
- [18] Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Christiansen DH. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplasia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Blood* 2000; 95: 3273–3279.
- [19] Mouhieddine TH, Sperling AS, Redd R, Park J, Leventhal M, Gibson CJ et al. Clonal hematopoiesis is associated with adverse outcomes in multiple myeloma patients undergoing transplant. *Nat. Commun.* 2020; 11, 2996.
- [20] McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 3279–3289.