

# Les leucémies à cellules dendritiques plasmacytoïdes a.k.a. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasms

**Epidémiologie, diagnostic, critères de réponse, traitements actuels et à venir**

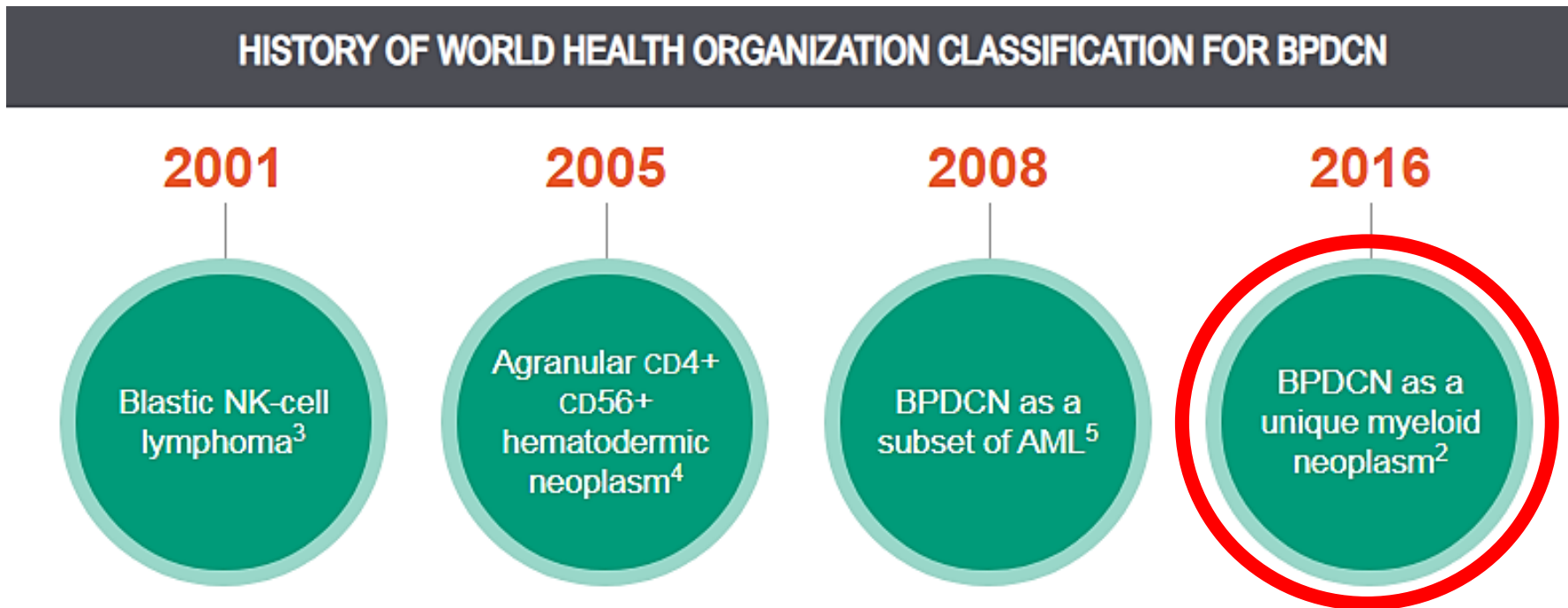
**Mise au point en 2023**

**Journée du FILO 2023, La Baule, 18 octobre 2023**

David Ghez, Gustave Roussy & Eric Deconinck, CHRU Besançon

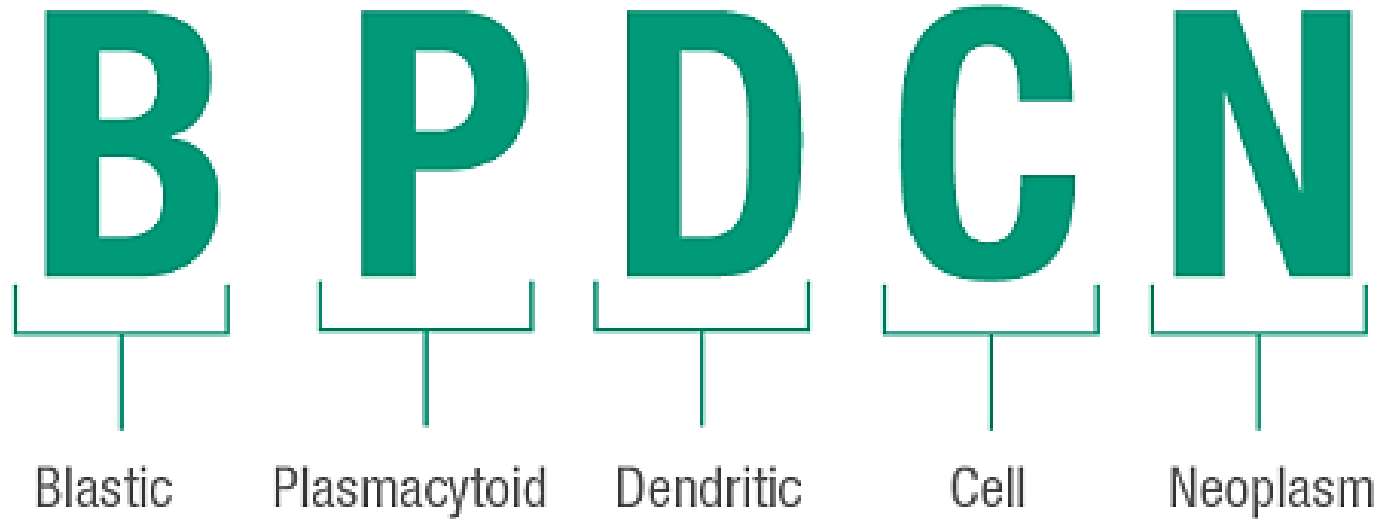


# Une maladie hématologique rare aux nombreux noms



Frequent reclassification and renaming has contributed to underrecognition.<sup>1</sup>

# Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm



# Epidémiologie: a story for old men...

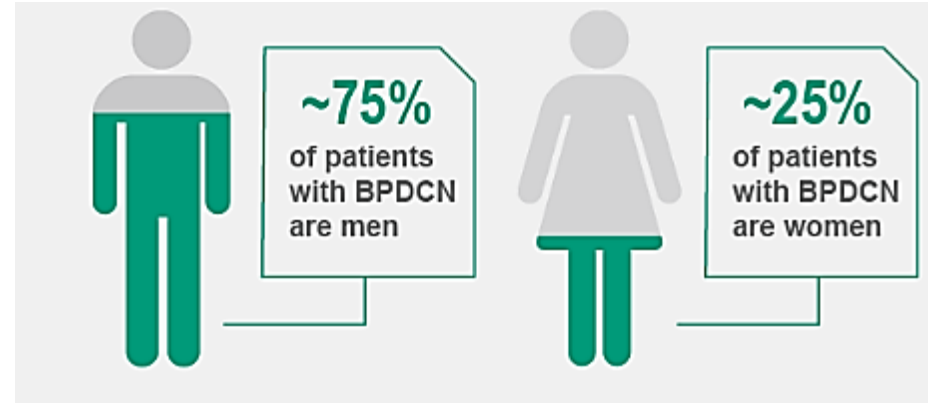
- **Hémopathie très rare :**

- 0,4-0,5% des hémopathies malignes
- Incidence 0,04/100,000
  - 700/an aux USA
  - 1000/an en Europe
  - 20-30/an en France

- **Sujet âgé** : médiane d'âge au diagnostic = 67 ans

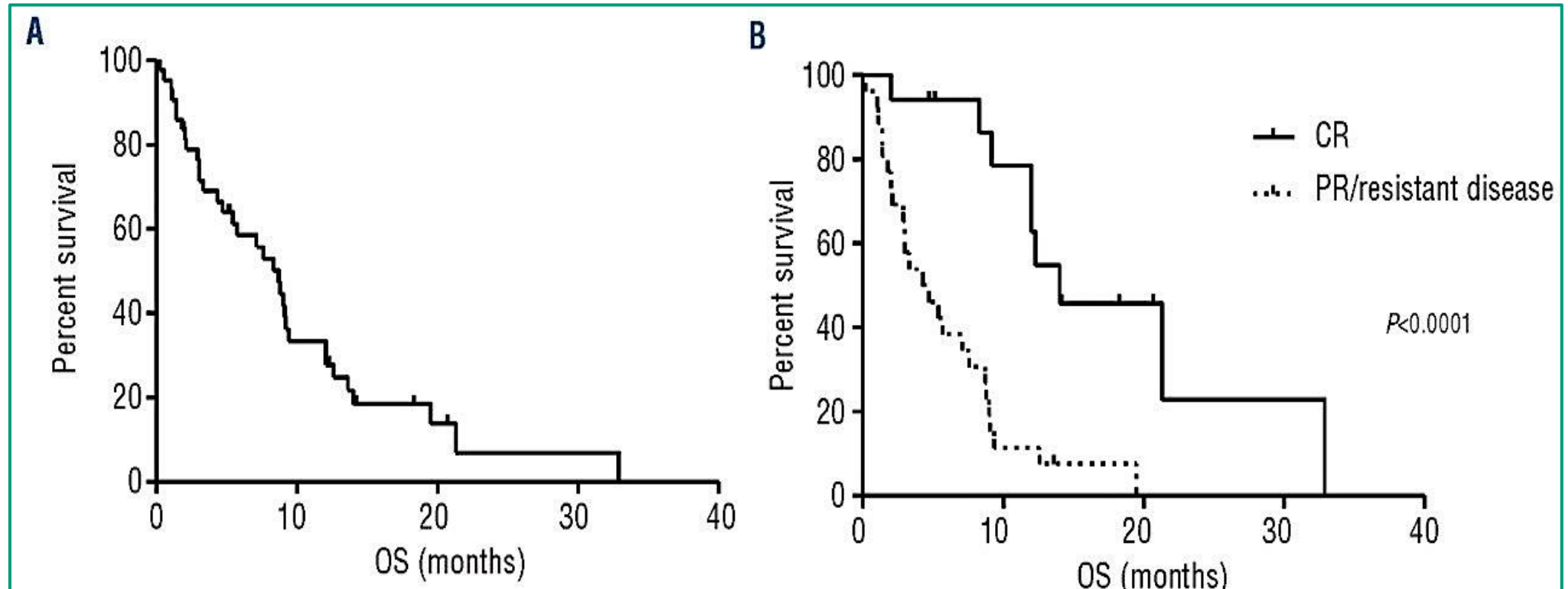
- Prédominance **masculine** : sex ratio entre 2,2 et 3

- Hémopathie préexistante dans 10-20% des cas (LMMC ,LAM, SMD, ...)



... with a usually (very) bad ending

Médiane de survie  $\leq 1$ an

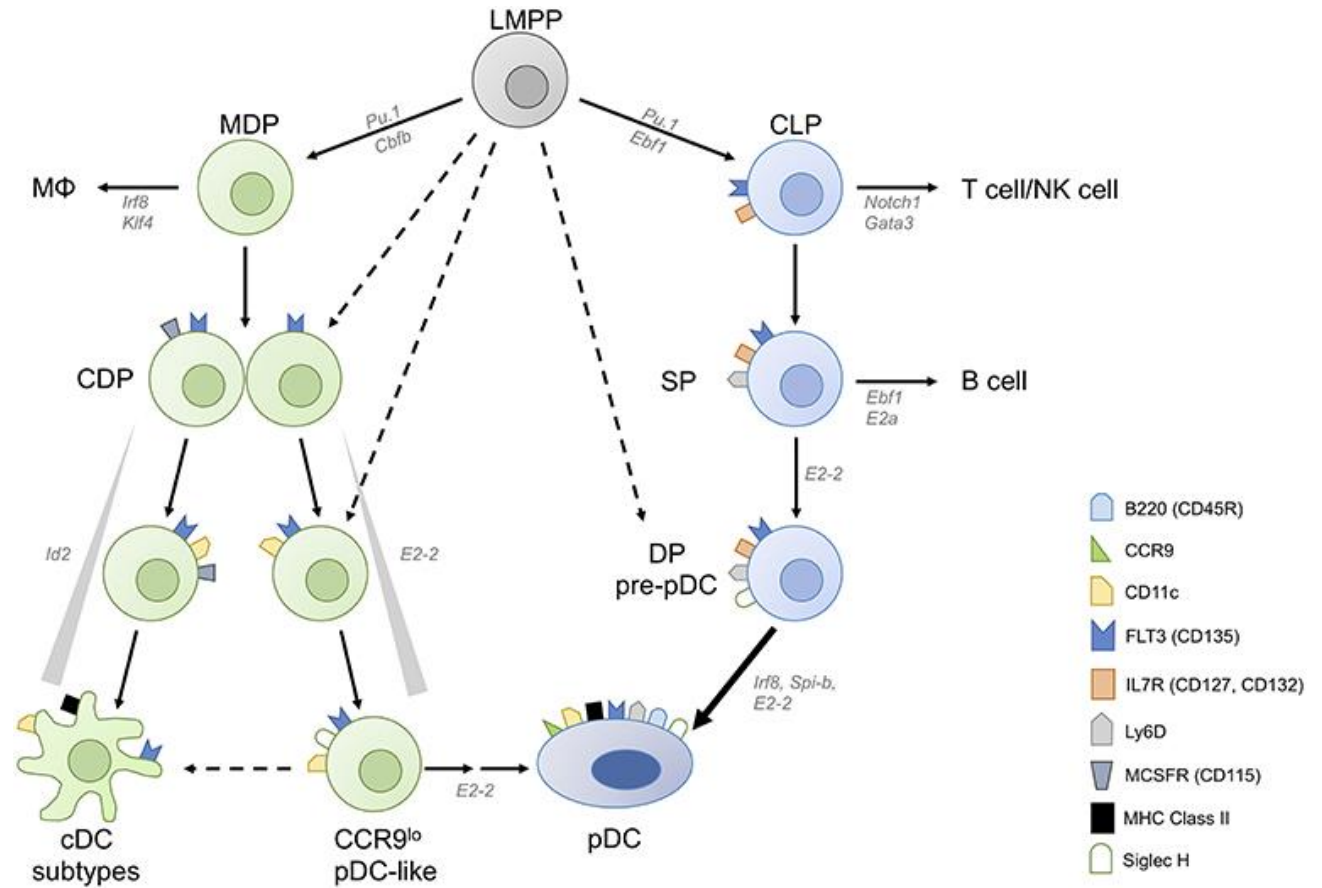


# Cellules dendritiques plasmacytoïdes

Sous-type de cellules dendritiques

Double origine: myéloïdes et lymphoïdes

Morphologie plasmocytaire

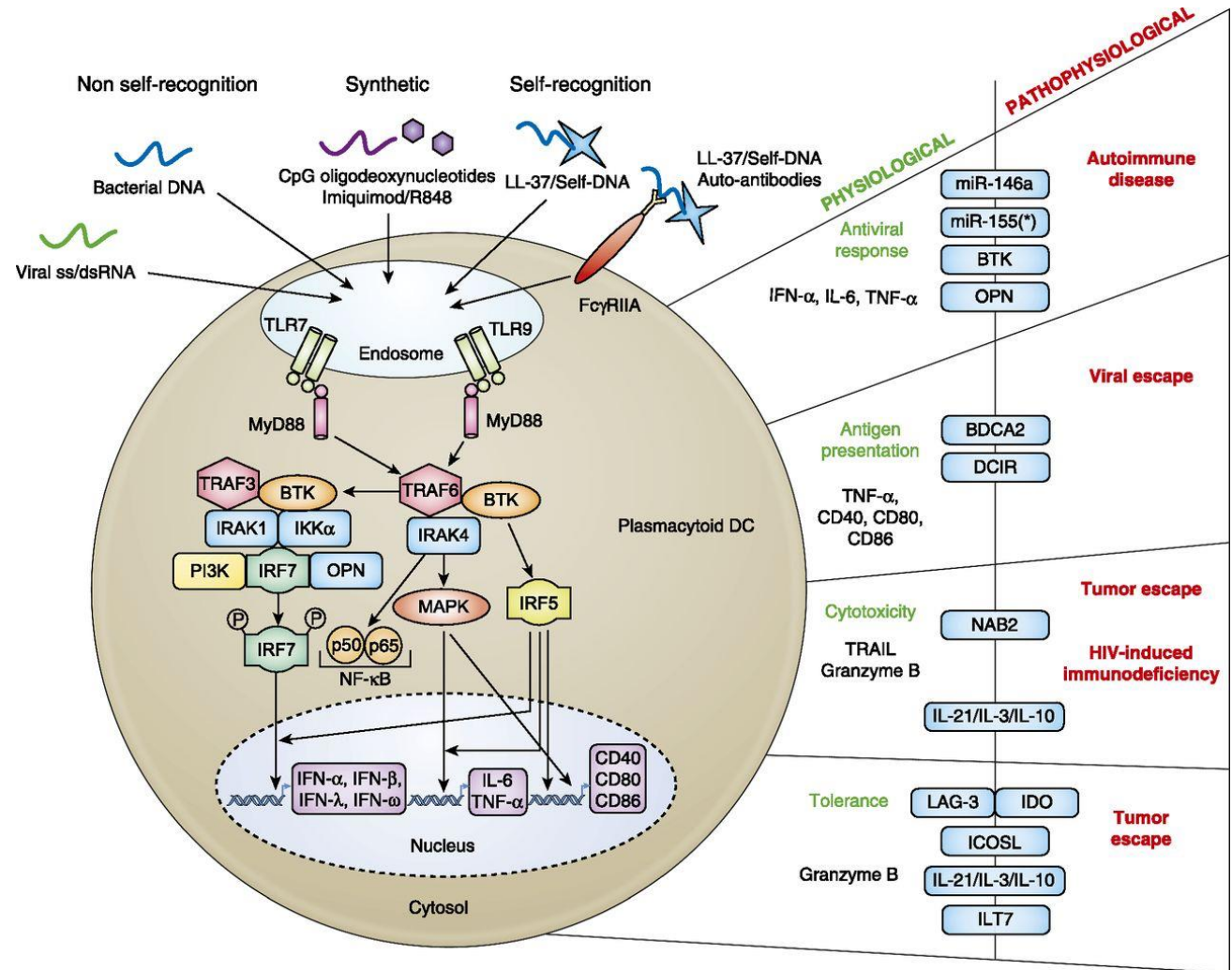


# Cellules dendritiques plasmacytoïdes

- Cellules présentatrices d'antigène
- Capacité de cytotoxicité

## Rôle-clé dans l'immunité innée:

- TLR7/9: détection acides nucléiques viraux
  - Principales cellules productrices d'interférons de type 1 (IFN $\alpha$  +++)
- ⇒ Réponse antivirale +++

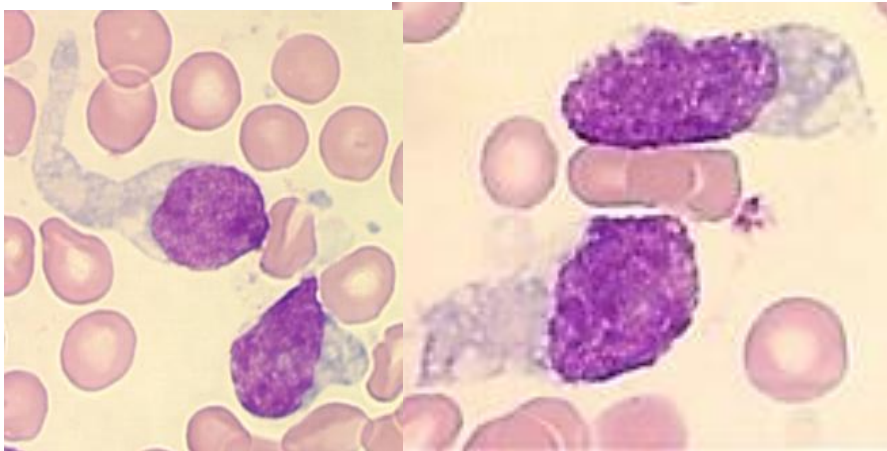


- Egalement impliquées dans diverses pathologies: cancers, maladies auto-immunes....

# Les BPDCN sont classées dans le groupe des leucémies aiguës myéloïdes ....

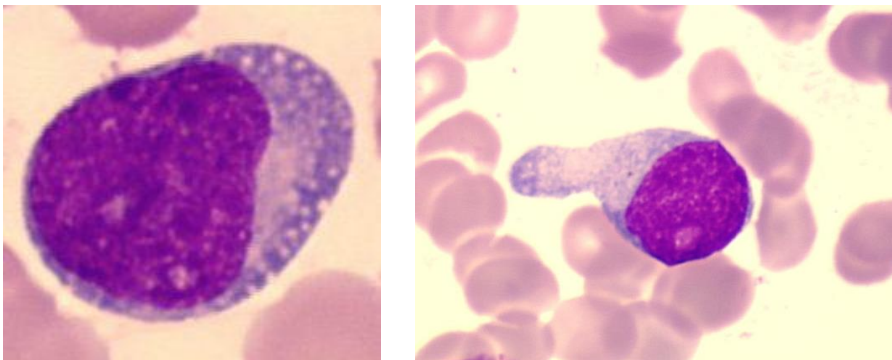
Prolifération de cellules immatures (blastes)

Envahissement médullaire ± blastes circulants (secondairement dans 30-40% des cas)



Aspect cytologique caractéristique:

- Pseudopode
- Micro-vacuoles en « collier de perles »





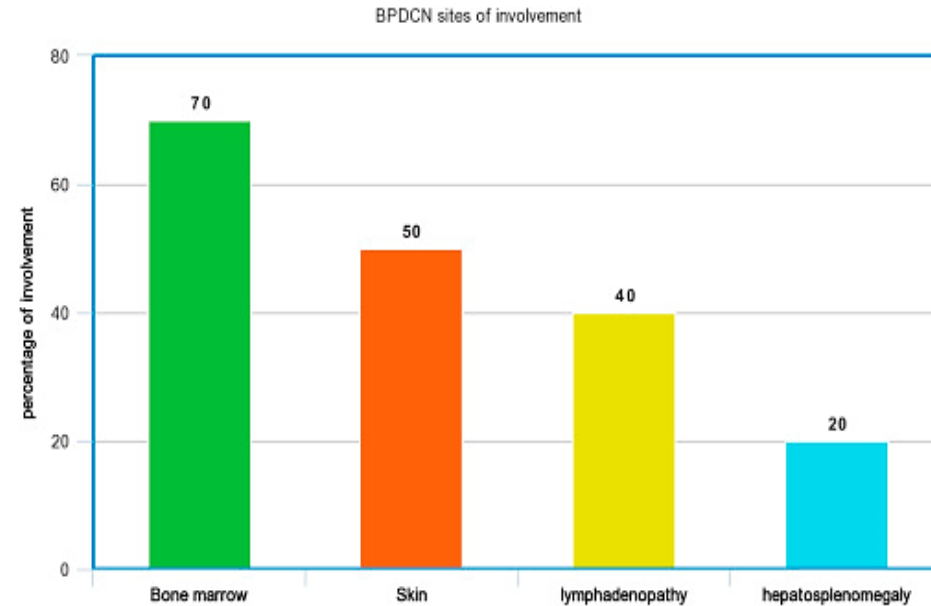
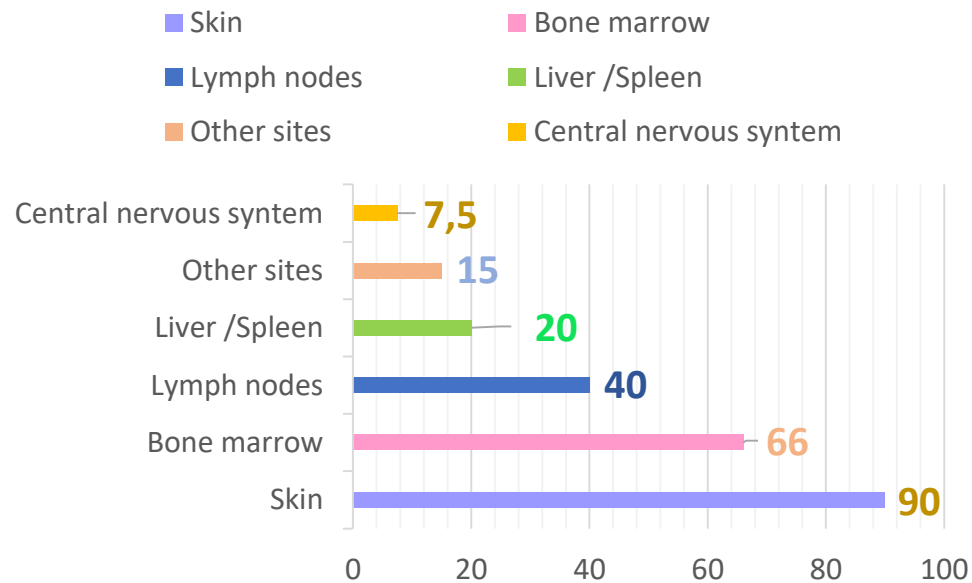
# ... mais avec une atteinte tumorale clinique fréquente ou une présentation extramédullaire initiale

Tableau leucémique inaugural (40-60%)

Atteinte du SNC 5-10% au diagnostic  
(augmente si rechute, 30%)

Tableau initial d'hématodermie

- Atteinte cutanée isolée 6-12 mois (30-60%)
- Extension secondaire inéluctable (>90%)



**Toujours évoquer une LAPDC devant une atteinte cutanée tumorale**  
**Lésions cutanées fréquentes (90% des cas) et inaugurales (50-60%) des cas.**



N Pemmaraju *N Engl J Med* 2019;380:1628-1637  
*IMG632 In R/R AML And BPDCN, Abstract #27.*  
Garcia-recio *Oncotargets And Therapy* 2016;9 5507-5511  
Marmouset. *Hemato Oncol.* 2019 Oct;37(4):487-489  
A. Lane

# Critères diagnostiques

## Cytométrie en flux/Immunohistochimie:

### Cas typiques:

CD4+ CD56+/- CD123+

MPO= cCD3- CD14- CD19- CD11c -

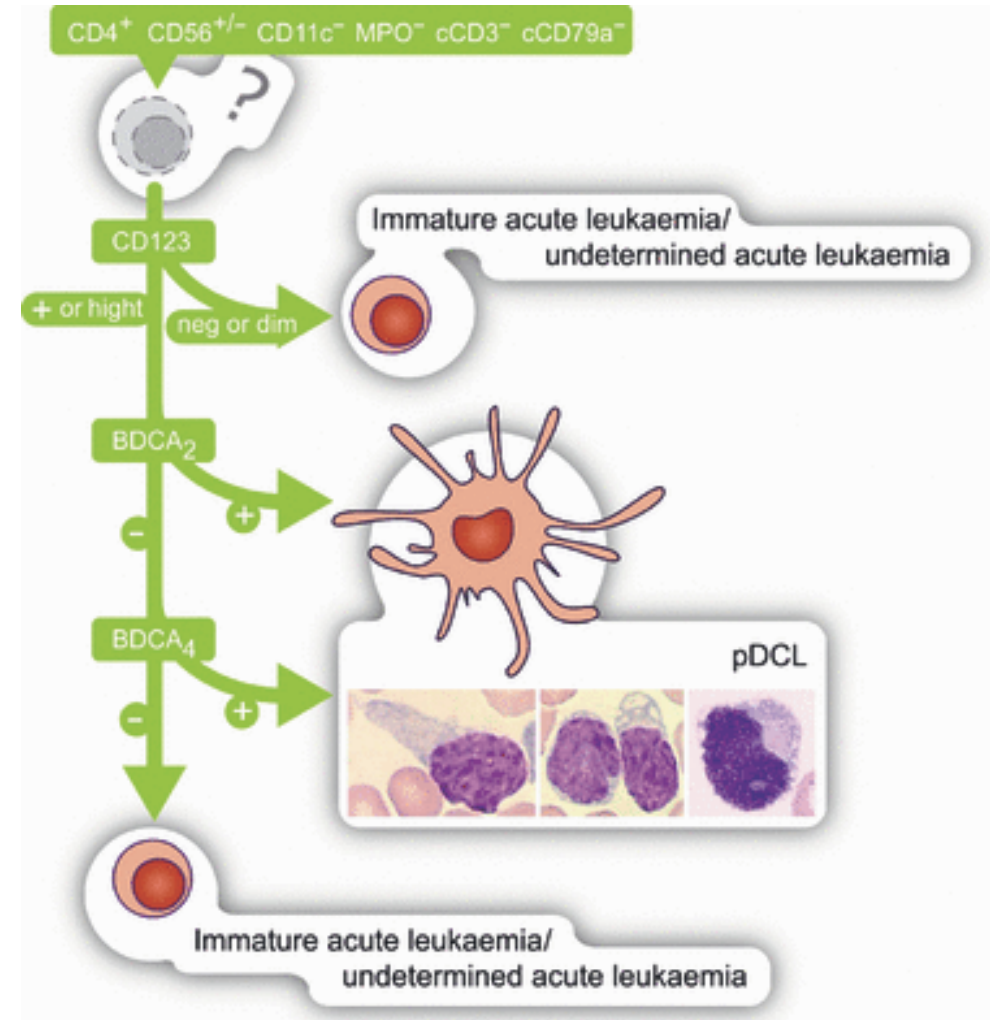
### Autres marqueurs + caractéristiques

BDCA-2 (CD303)

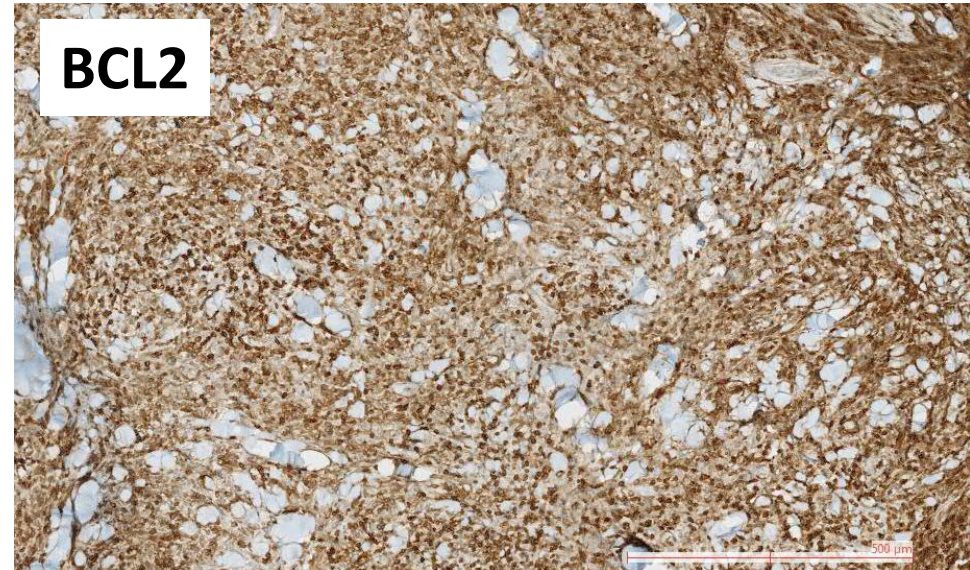
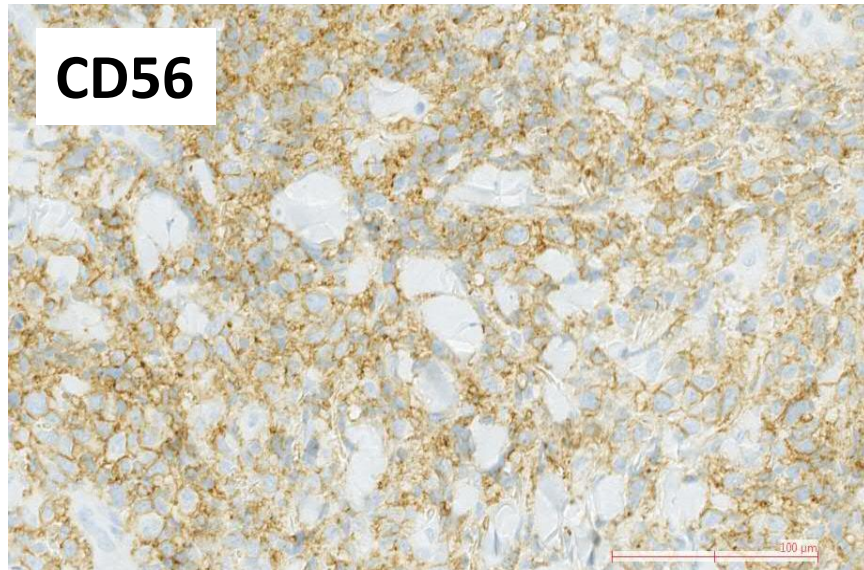
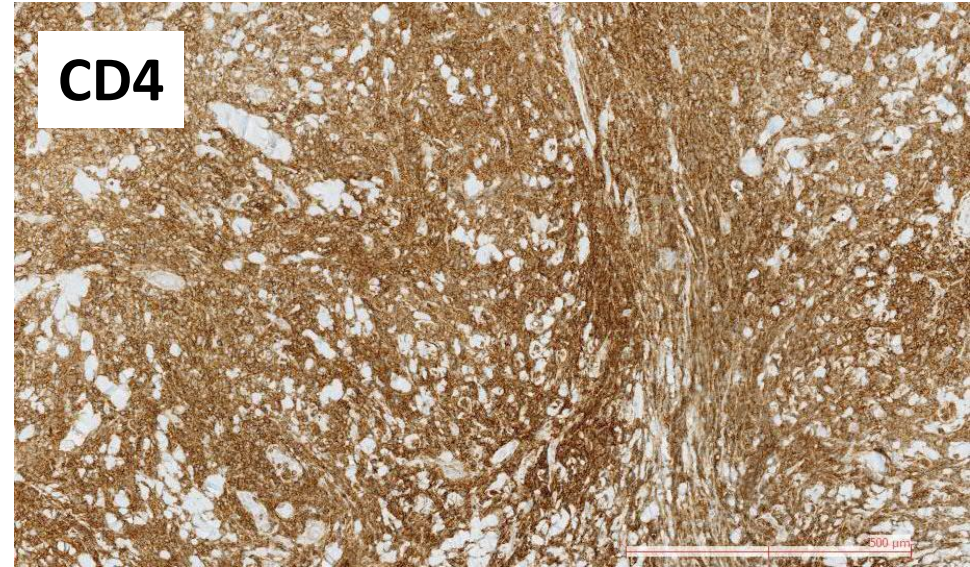
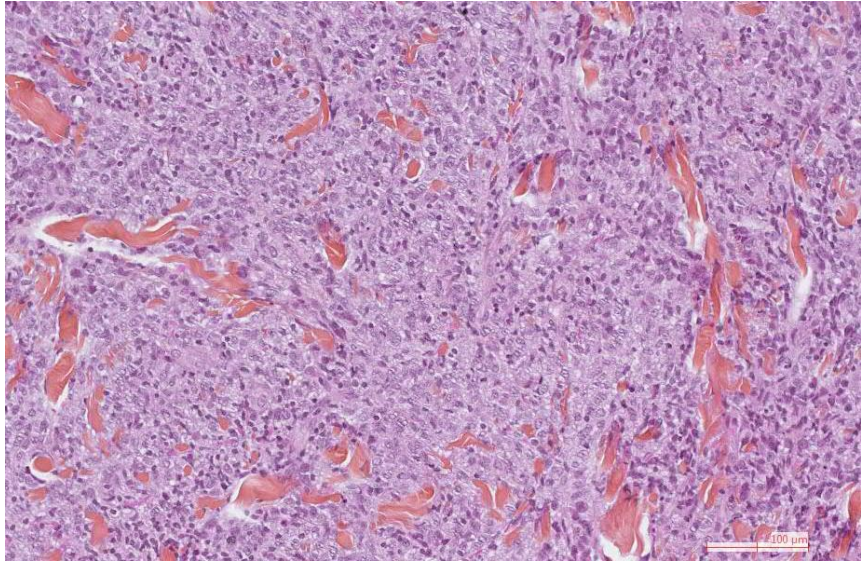
BDCA-4 (CD304/neuropilin-1)

TCL1

TCF4







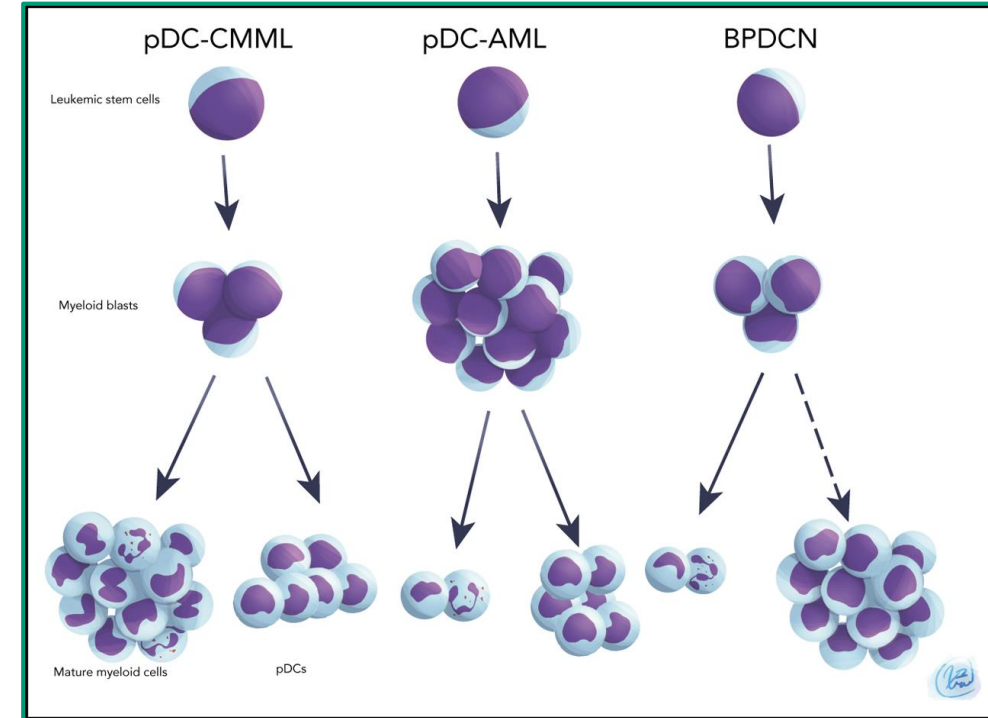
**Biopsie cutanée: infiltration tumorale massive du derme sur toute sa hauteur**



# Diagnostic différentiel

## Mature pDC proliferation associated with myeloid neoplasm (MPDCP)

- expansion d'un contingent de PDC clonales dans le cadre d'une pathologie myéloïde
- expriment les marqueurs PDC classiques CD4, CD123, BDCA2 et BDCA4 *mais pas CD56*
  - LMMC +++
  - certaines LAM (pDC-AML): LAM0 associées à mutation de RUNX1++



From Xiao et al. Blood 2021

Lymphome NK/T extranodal: CD3+ EBER+ CD123-

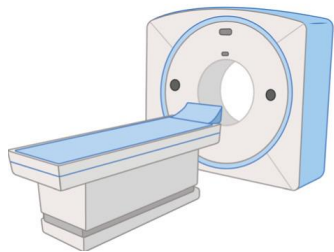
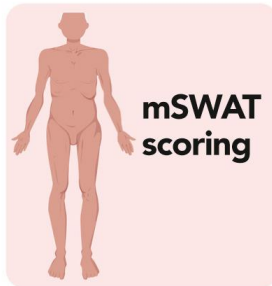
# Outline of diagnostic evaluation for BPDCN

## Cutaneous and systemic evaluation



Violaceous skin lesions on inspection

- Skin biopsy and baseline photography

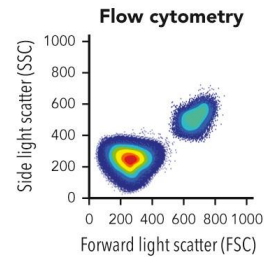
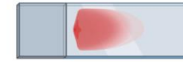


- PET-CT or CT scan for assessment of lymph nodes and/or other extra-medullary disease

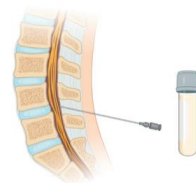
## Cytomorphological evaluation



- Bone marrow aspirate and biopsy

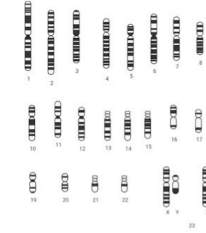


- Flow cytometry evaluation
1. CD123, CD4, D56
  2. CD303
  3. TCL1
  4. TCF4



- CSF evaluation for assessment of CNS disease

## Adjunct tests



- Cytogenetics

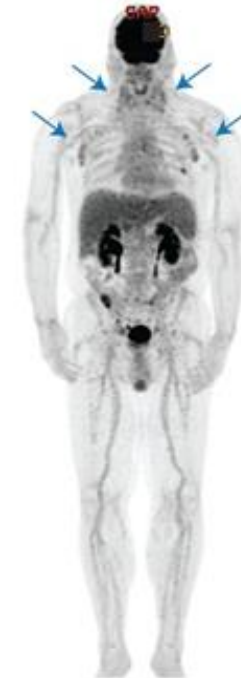
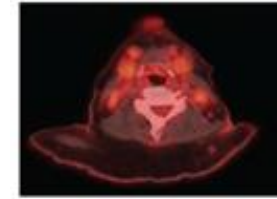
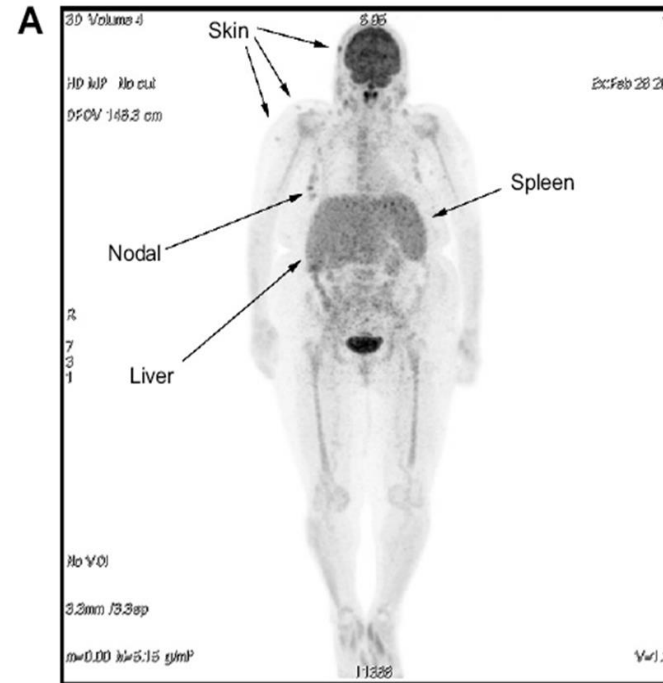


- NGS for myeloid mutation assessment

**North American Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Consortium: position on standards of care and areas of need**

from Pemmaraju et al. Blood 2023

# Intérêt du TEP-scan dans le bilan d'extension



# Score mSWAT: modified Severity Weighted Assessment Tool

Région du corps	% de surface corporelle totale représentée par la région	% de surface corporelle atteinte pour chacun des 3 types de lésion dans chacune des 12 régions du corps		
		Patch	Plaque	Tumeur ou ulcération
Tête	7			
Cou et nuque	2			
Face antérieure du tronc	13			
Bras	8			
Avant-Bras	6			
Mains	5			
Face postérieure du tronc	13			
Fesses	5			
Cuisses	19			
Jambes	14			
Pieds	7			
Aine	1			
Sous-total du % de surface corporelle atteinte par type de lésion				
Facteur de pondération par type de lésion		x1	x2	x4
Sous total % de surface corporelle par type de lésion x facteur de pondération				

TOTAL DU SCORE mSWAT : \_\_\_\_\_ / 400



# Critères d'évaluation de la réponse

Site tumoral	Outils	Critère	Reference
• Peau	Score mSWAT	Calcul du score	Olsen, 2011
	Biopsie cutanée	Anapath + IF	
• Moelle osseuse	Myélogramme, biopsie osseuse Hémogramme	LAM	Cheson, 2003
		MRD= à définir	
• Atteinte viscérale et ganglionnaire	TDM +/- TEP	LNH	Cheson, 2014

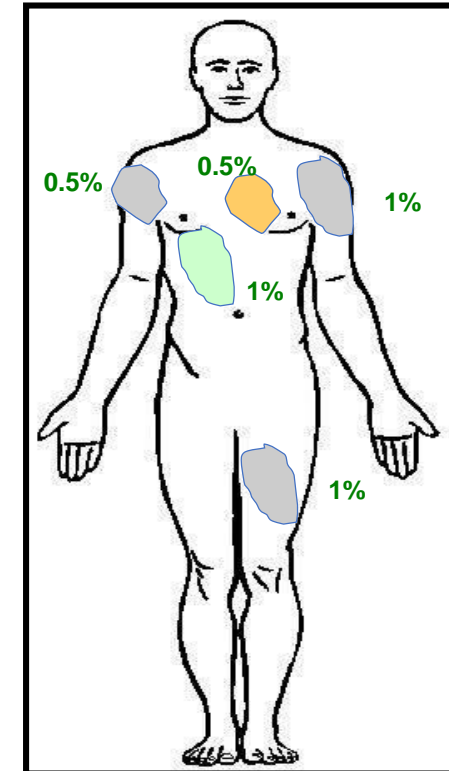


Illustration d'un score mSWAT

<sup>1</sup>CR includes clinical CR (CRc) = No detectable disease in non-skin organs (e.g. bone marrow, et al) and gross reduction in cutaneous lesions with residual microscopic skin disease

<sup>2</sup>Assessed at baseline and thereafter as necessary

**- LES TRAITEMENTS -**

# Quelle stratégie thérapeutique dans les LAPDC/BPDCN ?

Maladie très rare = peu d'études (et souvent rétrospectives), petit nombre de patients

Aucun traitement permettant d'envisager une guérison (hormis l'allogreffe)

Pas de traitement de référence validé

## Les piliers thérapeutiques:

- Chimiothérapie intensive: induction LAM/LAL, hyper CVAD (MDACC), schéma LpDESSAI (PHRC), etc...
- Bridge vers allogreffe autant que possible

## CAVEAT

**toxicité +++, stratégie difficile/impossible chez la majorité des patients (âge/comorbidités)**

# Quelle stratégie thérapeutique dans les LAPDC/BPDCN ?

## Alternative = traitement ciblant CD123 (IL3R):

- Immunotoxine = tagraxofusp (approuvé par EMA/FDA)
- Anticorps anti-CD123 couplé = pivekimab sunirine (IMGN-632)



- CAR T-cells: expérimental

ARTICLE



<https://doi.org/10.1038/s41467-022-29669-8>

OPEN

Targeting CD123 in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm using allogeneic anti-CD123 CAR T cells

# Quelle stratégie thérapeutique dans les LAPDC/BPDCN ?

## Les outsiders

- Inhibiteurs du protéasome = bortezomib, carfilzomib
- Antagoniste de BCL2 = venetoclax
- 5-azacytidine

**Traitements non validés dans cette indication, pas d'essais cliniques contrôlés, efficacité clinique rapportée sur la base de (rares) case reports**

## Peut-être un jour ?

- Inhibiteurs de BET
- Litifilimab (anti-BDCA2)

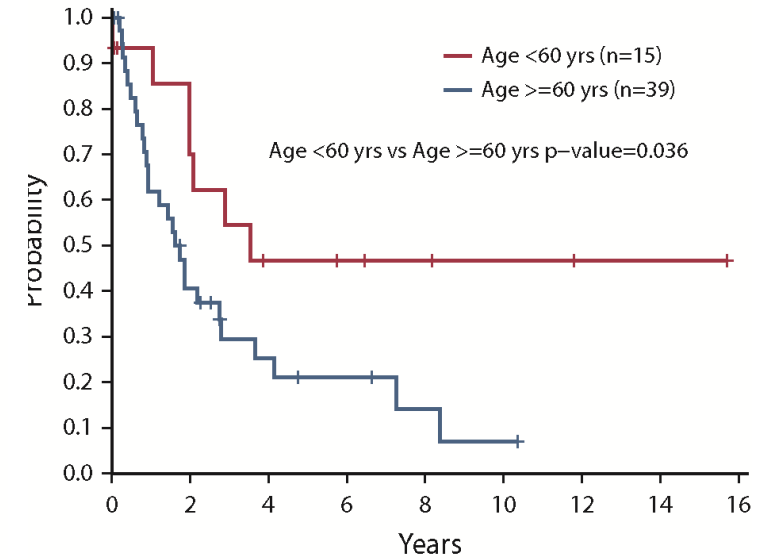
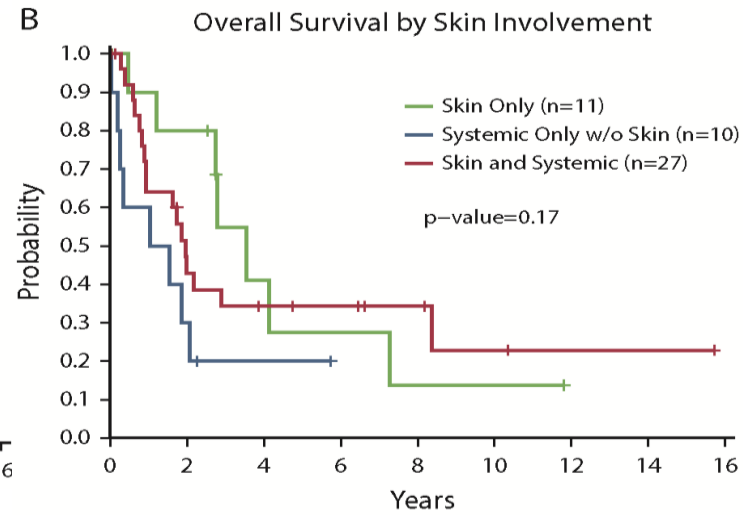
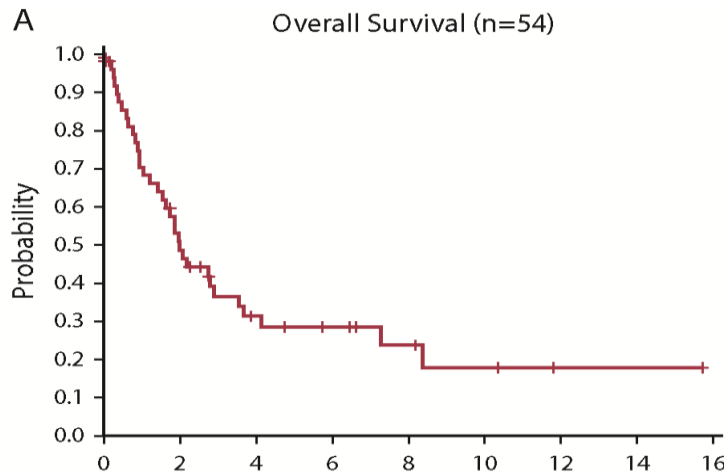
# Ere pré-tagraxofusp

## Résultats avec traitements conventionnels

Survie médiane 24 mois

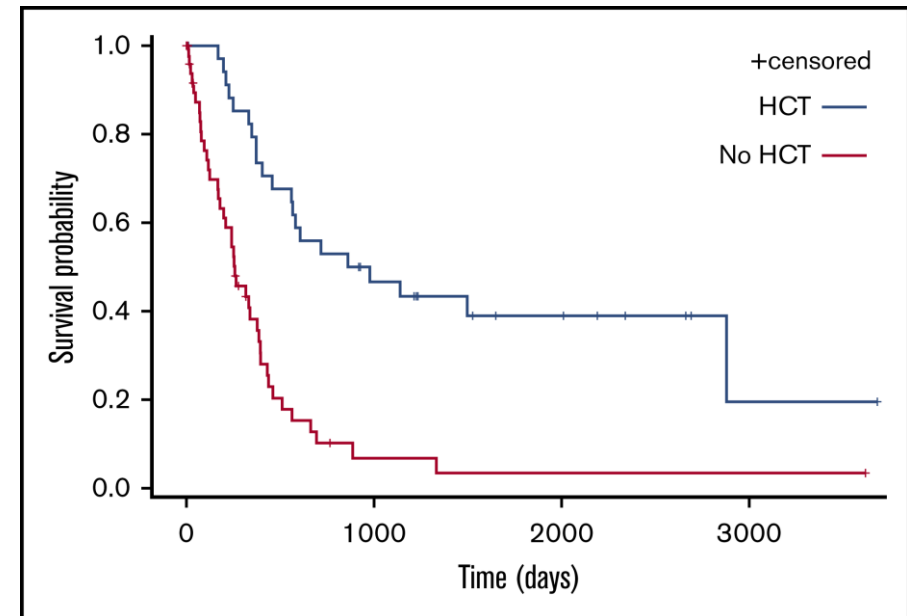
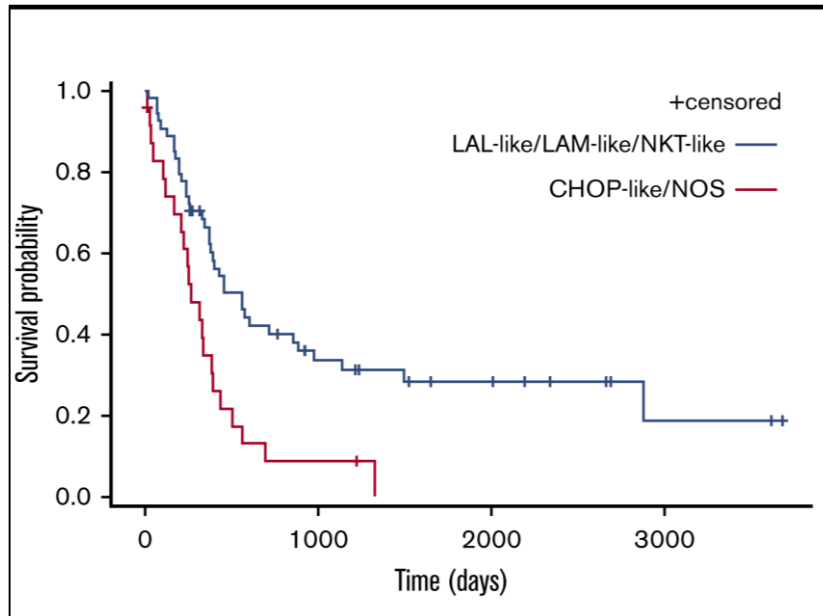
Atteinte cutanée isolée = même OS

Impact âge +++



# Ere pré-tagraxofusp

## Résultats avec traitements conventionnels

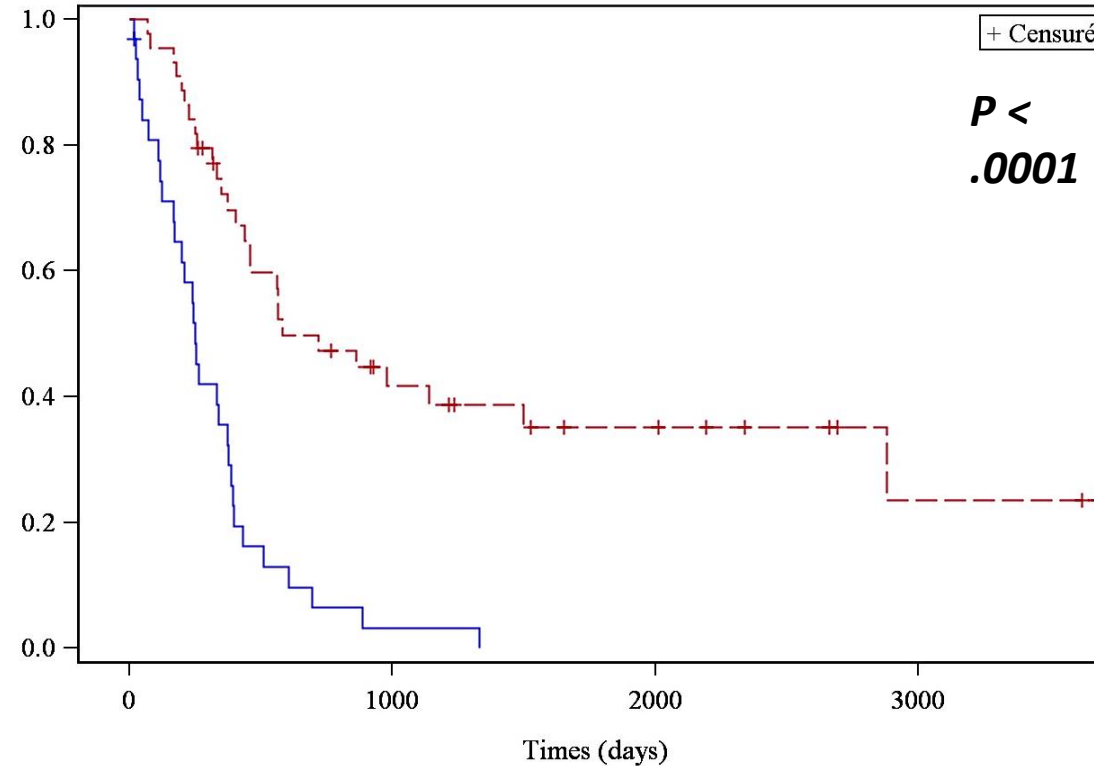


Survie médiane allo 49 mois vs 8 mois

# Ere pré-tagraxofusp

## Résultats avec traitements conventionnels

### Impact de la réponse



Réponse 1ere ligne

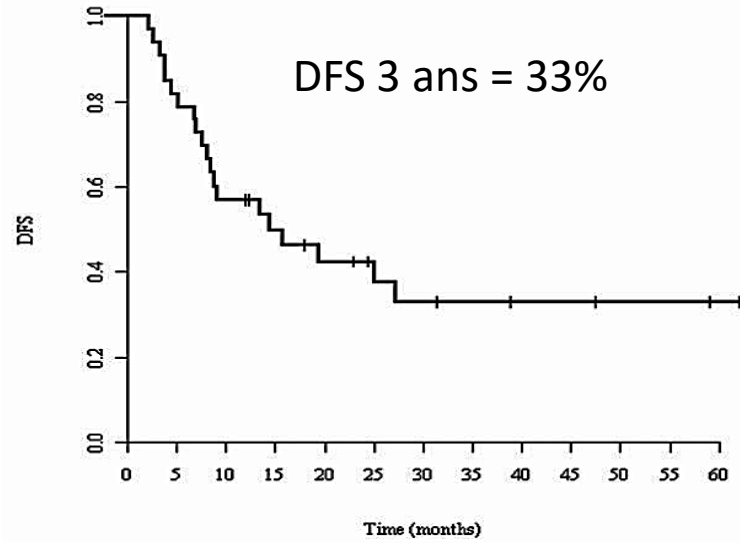
Réfractaire/rechute

Survie < 8 mois

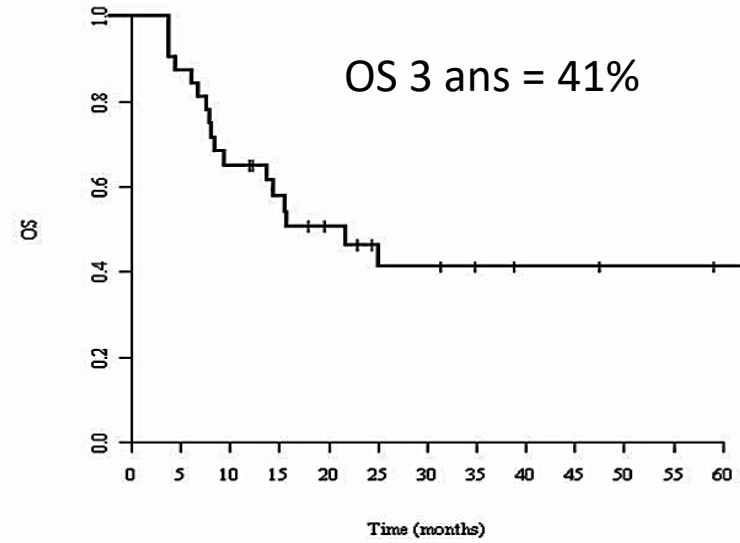


# Greffe allogénique et survie

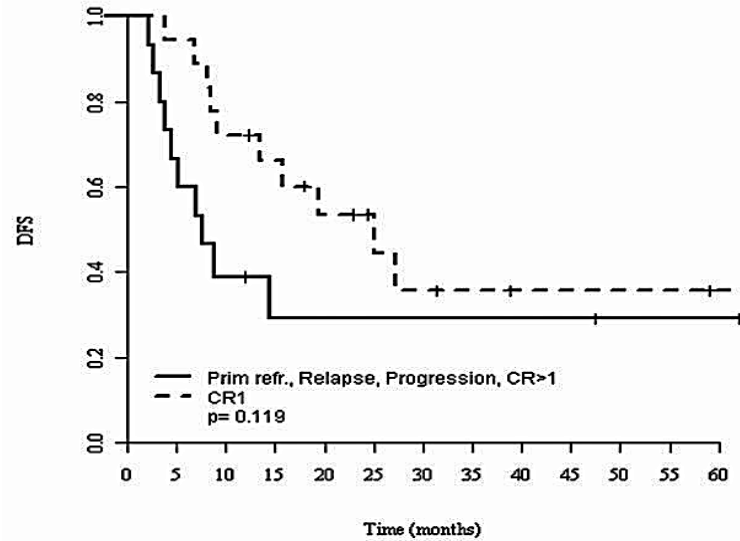
**A**



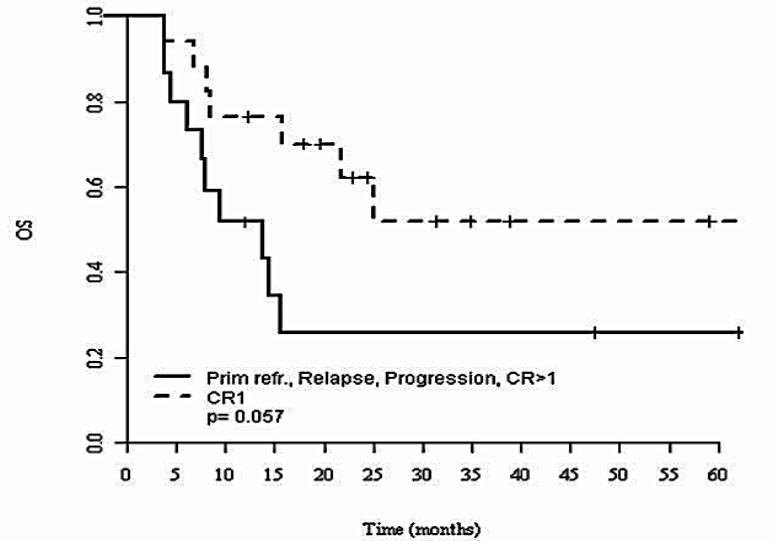
**B**



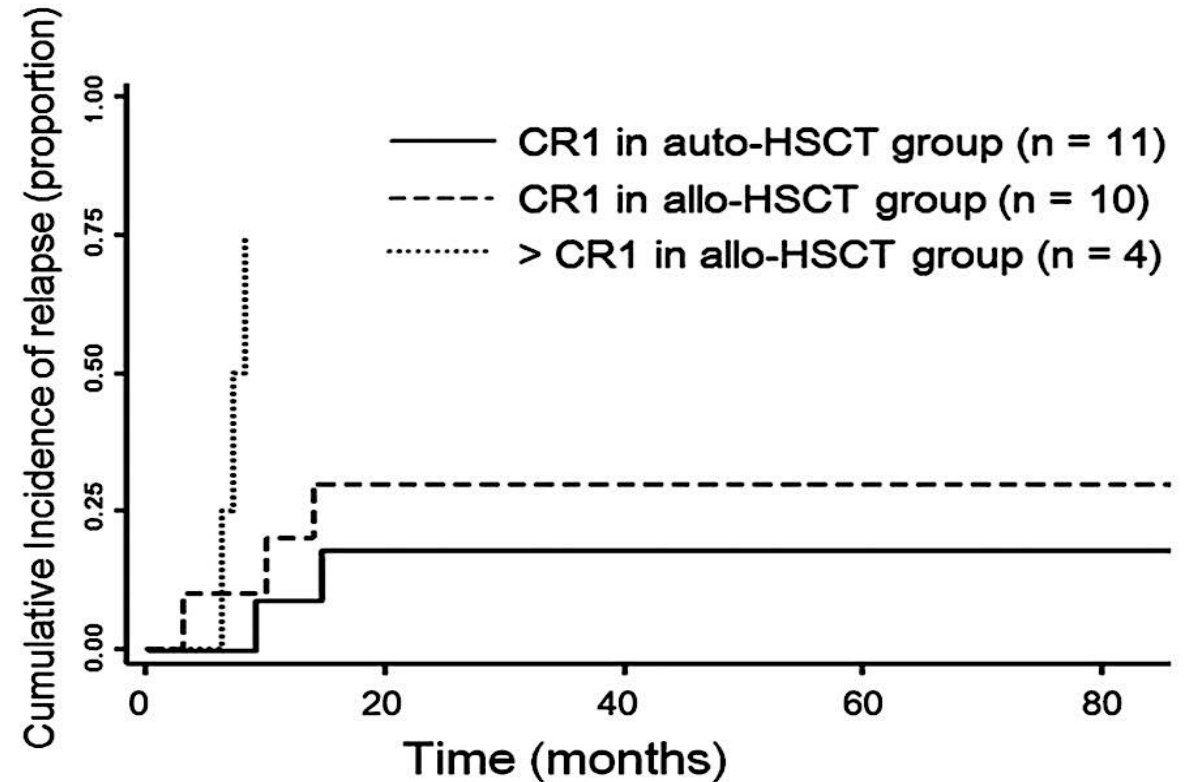
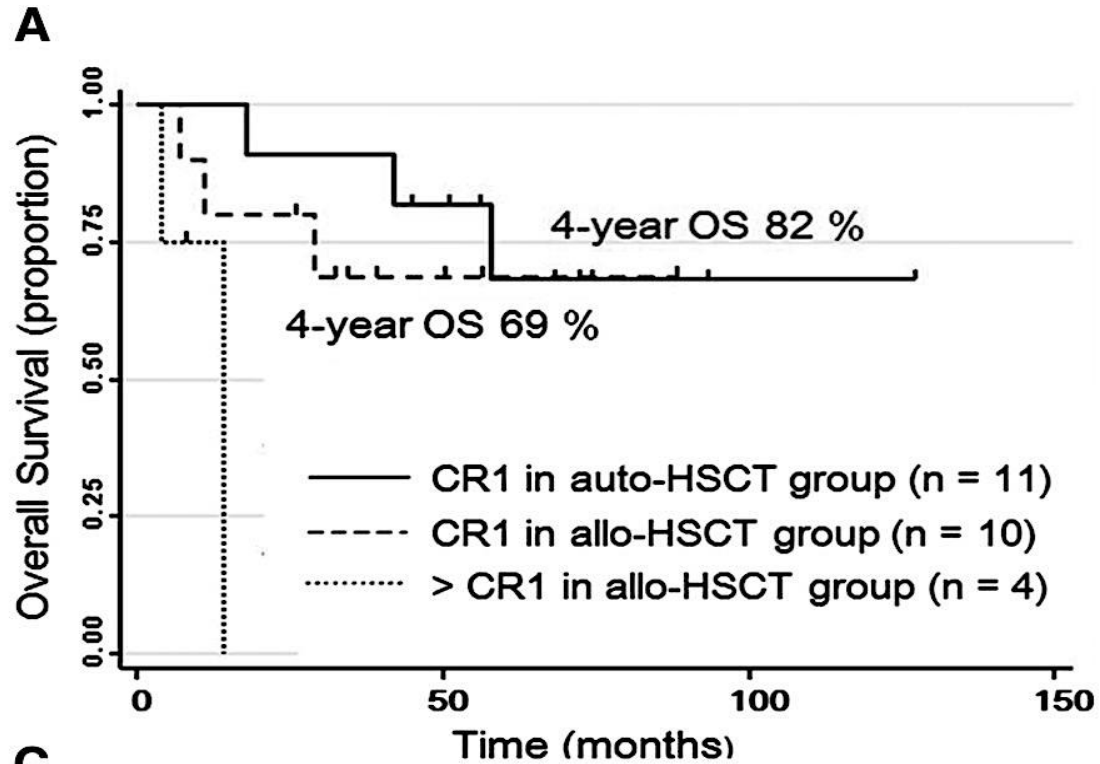
**C**



**D**

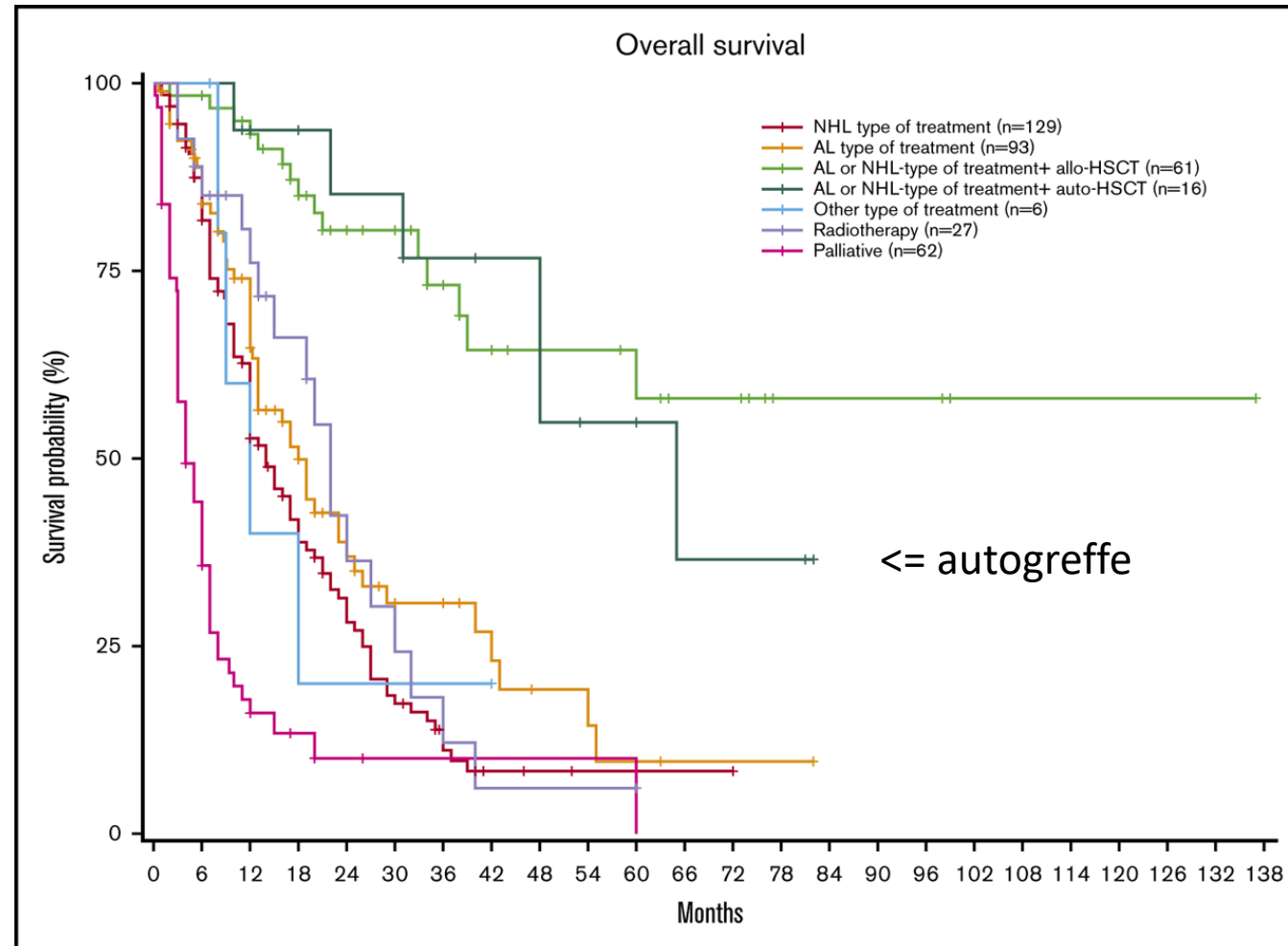


# Il faut greffer en première ligne



# Survie globale selon le traitement

## Etude rétrospective internationale sur 398 patients



# Stratégie conventionnelle = synthèse des résultats

## Effacité limitée des traitements conventionnels

- Survie médiane < 18 mois
- Chimios intensives >> chimios plus « light » e.g. CHOP-like
- Pronostic péjoratif si maladie réfractaire primaire ou en rechute
- Rechutes quasi inéluctables sans greffe
- Allogreffe: 30% de survie a long terme
- Autogreffe: études suggèrent également un petit bénéfice

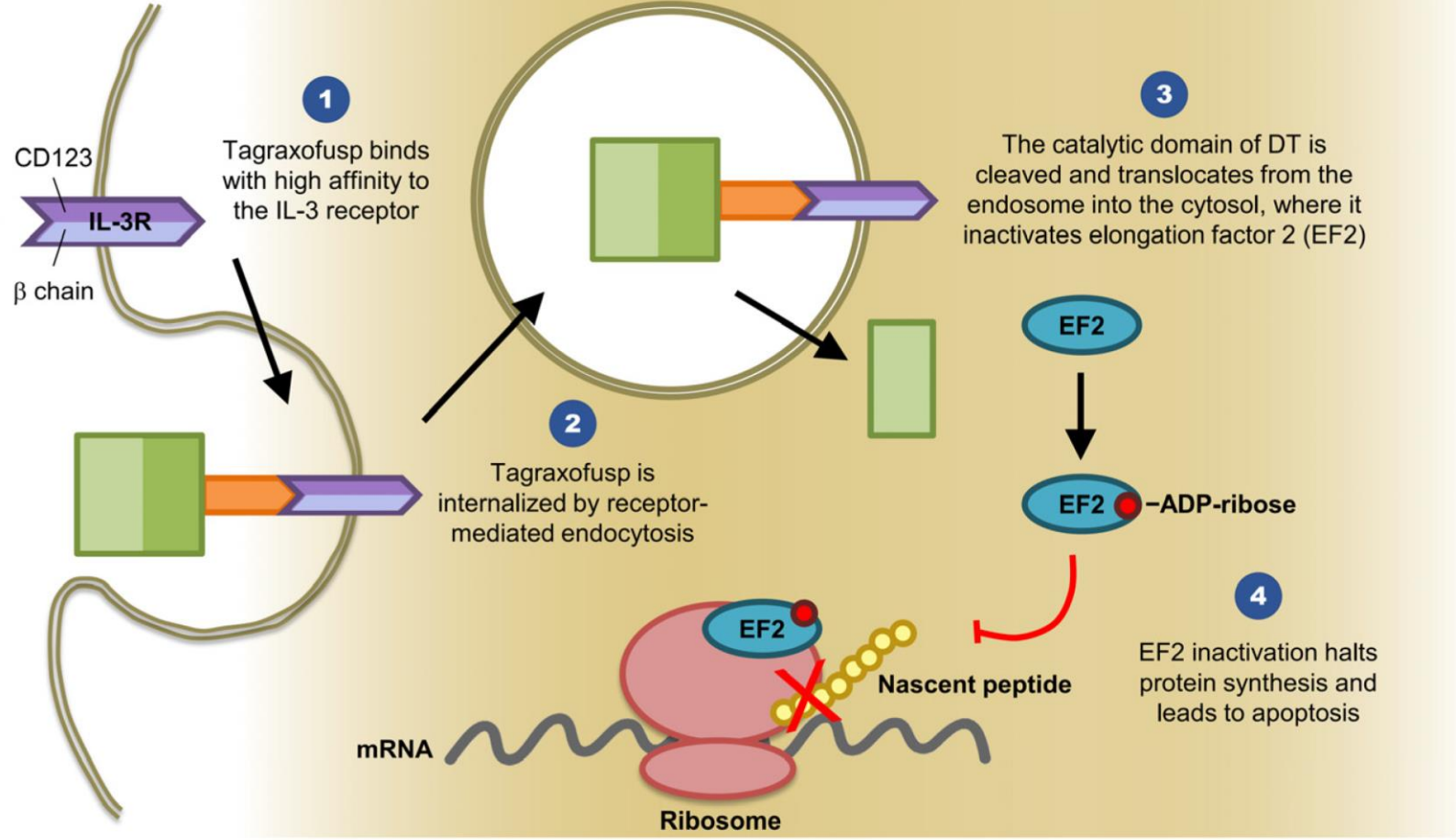
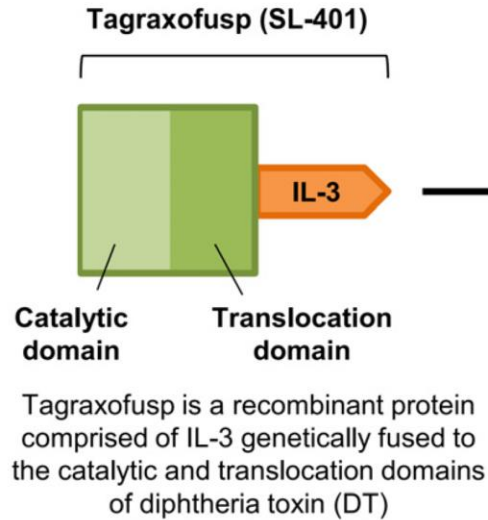
**Et.....infaisable chez les sujets âgés et/ou comorbides !**

ORIGINAL ARTICLE

# Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm

Naveen Pemmaraju, M.D., Andrew A. Lane, M.D., Ph.D., Kendra L. Sweet, M.D.,  
Anthony S. Stein, M.D., Sumithira Vasu, M.D., William Blum, M.D.,  
David A. Rizzieri, M.D., Eunice S. Wang, M.D., Madeleine Duvic, M.D.,  
J. Mark Sloan, M.D., Sharon Spence, M.S., Shay Shemesh, M.S.,  
Christopher L. Brooks, Ph.D., John Balser, Ph.D., Ivan Bergstein, M.D.,  
Jeffrey E. Lancet, M.D., Hagop M. Kantarjian, M.D.,  
and Marina Konopleva, M.D., Ph.D.

Etude pilote sur 47 patients = 32 en première ligne et 15 R/R  
2 doses évaluées 5µg/kg et 12µg/kg J1-J5



# Résultats sur les 29 patients première ligne traités avec 12µg/kg J1-J5

Age médian 68 ans

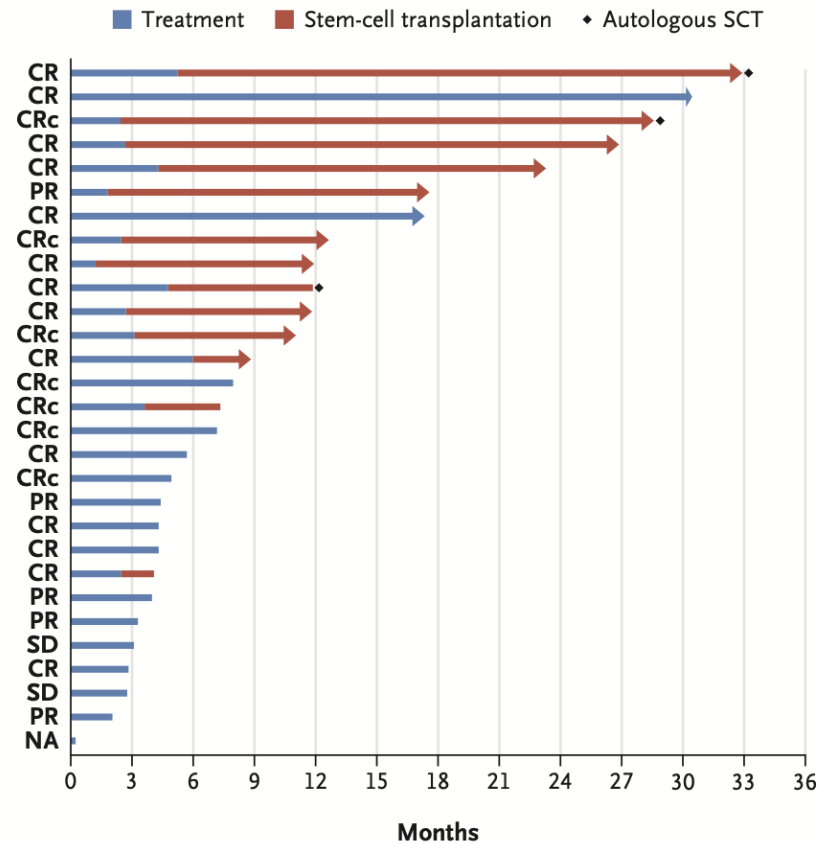
Taux de réponse 90% dont 71% RC

13 patients soit 45% greffés (10 allo et 3 autogreffes)

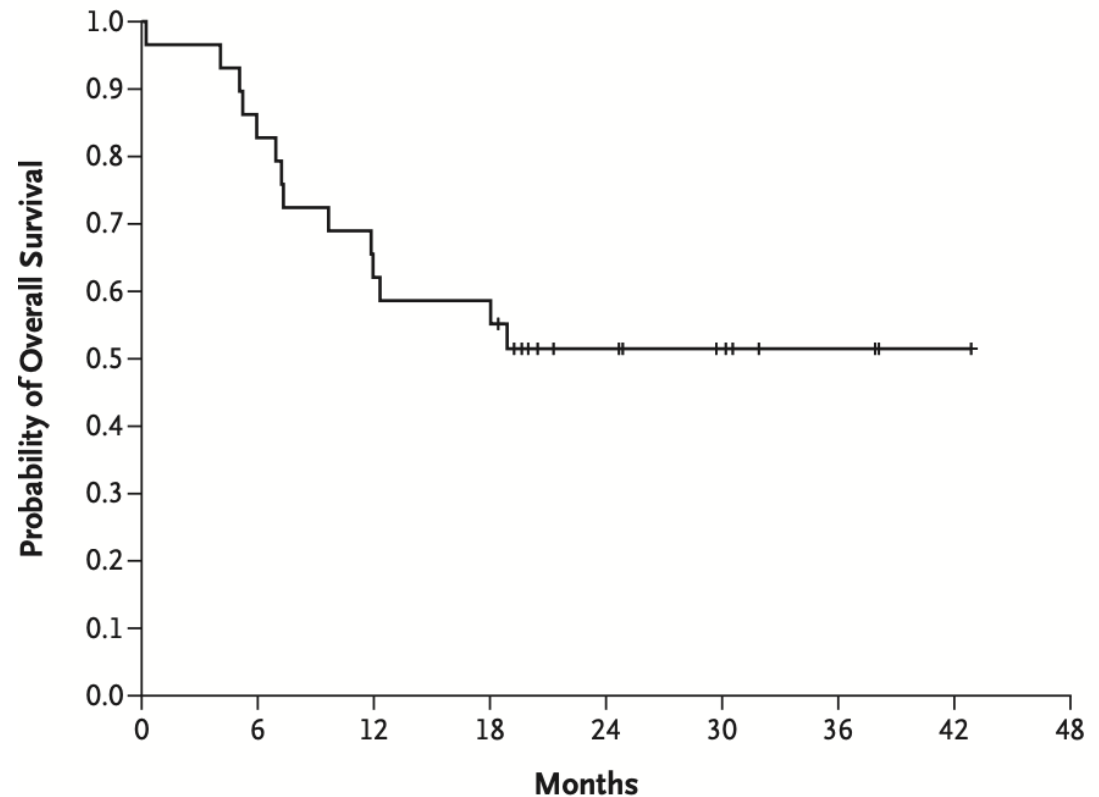
Survie à 18 et 24 mois: 59 et 52%

NB: bien moins efficace chez sujets prétraités  
Réponse 67%  
Survie 8.5 mois

Outcomes in 29 Previously Untreated Patients



Kaplan–Meier Analysis of Overall Survival



# Mise à jour 2022 (29 1L + 36 1L cohorte acces continu) avec un follow-up médian de 34 mois

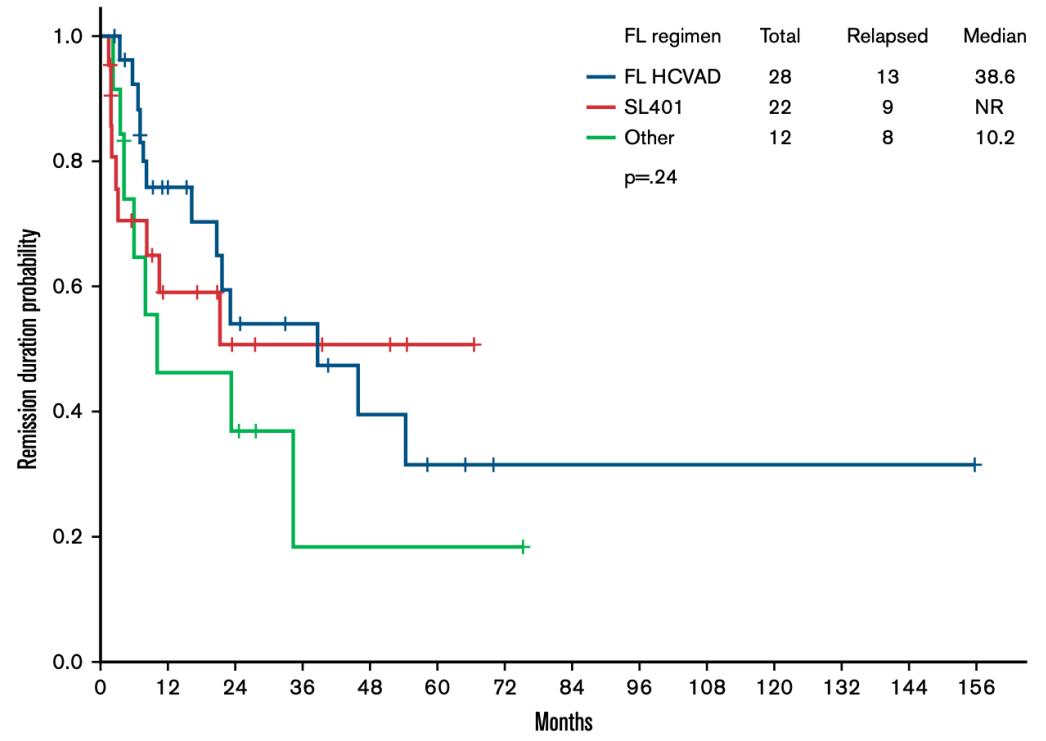
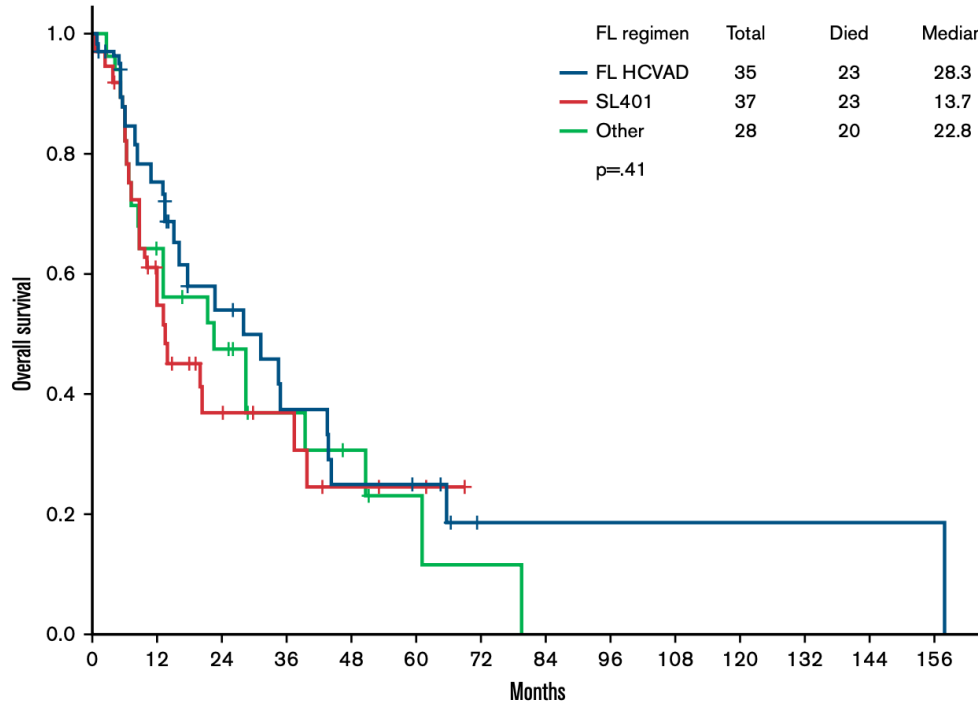
**TABLE 2.** Response Rate and Duration of CR for First-Line Patients With Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Treated Once Daily With Tagraxofusp 12 µg/kg

<b>Outcome</b>	<b>Stages 1-3 (n = 29)</b>	<b>Stage 4 (n = 36)</b>	<b>Overall (n = 65)</b>
Response rate, No. (%)			
CR + CRc	21 (72)	16 (44)	37 (57)
ORR	26 (90)	23 (64)	49 (75)
Bridged to SCT	13 (45)	8 (22)	21 (32)
Bridged to SCT after CR + CRc	12 (57)	7 (44)	19 (51)
Median duration of CR + CRc, months (95% CI)	NR (5.9 to NR)	4.4 (2.3 to NR)	24.9 (3.8 to NR)
Probability at 6 months, %	70	44	59
Probability at 12 months, %	65	36	53
Probability at 18 months, %	65	36	53
Probability at 24 months, %	65	36	53
Median duration of follow-up, months	39	19	34
Median OS, months (95% CI)	25.8 (9.7 to 53.9)	11.5 (6.8 to 19.1)	15.8 (9.7 to 25.8)
Survival probability at 12 months, %	62	49	55
Survival probability at 18 months, %	59	41	50
Survival probability at 24 months, %	52	25	40

**Age médian 68 ans**



# Chimiothérapie intensive vs tagraxofusp



Plus de RC avec HCVAD = 80% vs 59%

Taux de transplantation 51 vs 49%

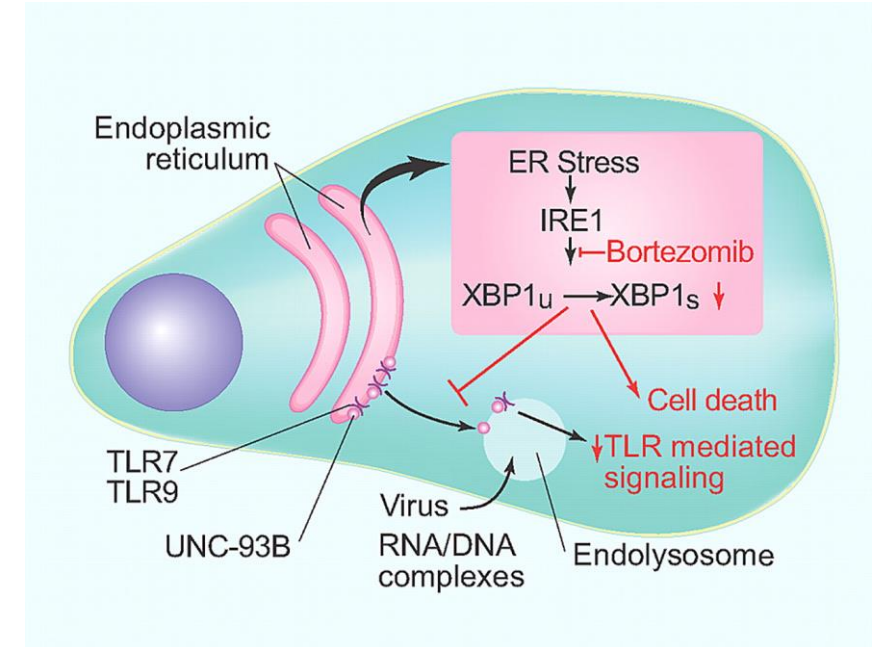
Patients TAG (SL401) plus âgés que patients HCVAD = 68 vs 61 ans

**- LES ALTERNATIVES -**

# Inhibiteurs du protéasome

## Un rationnel biologique

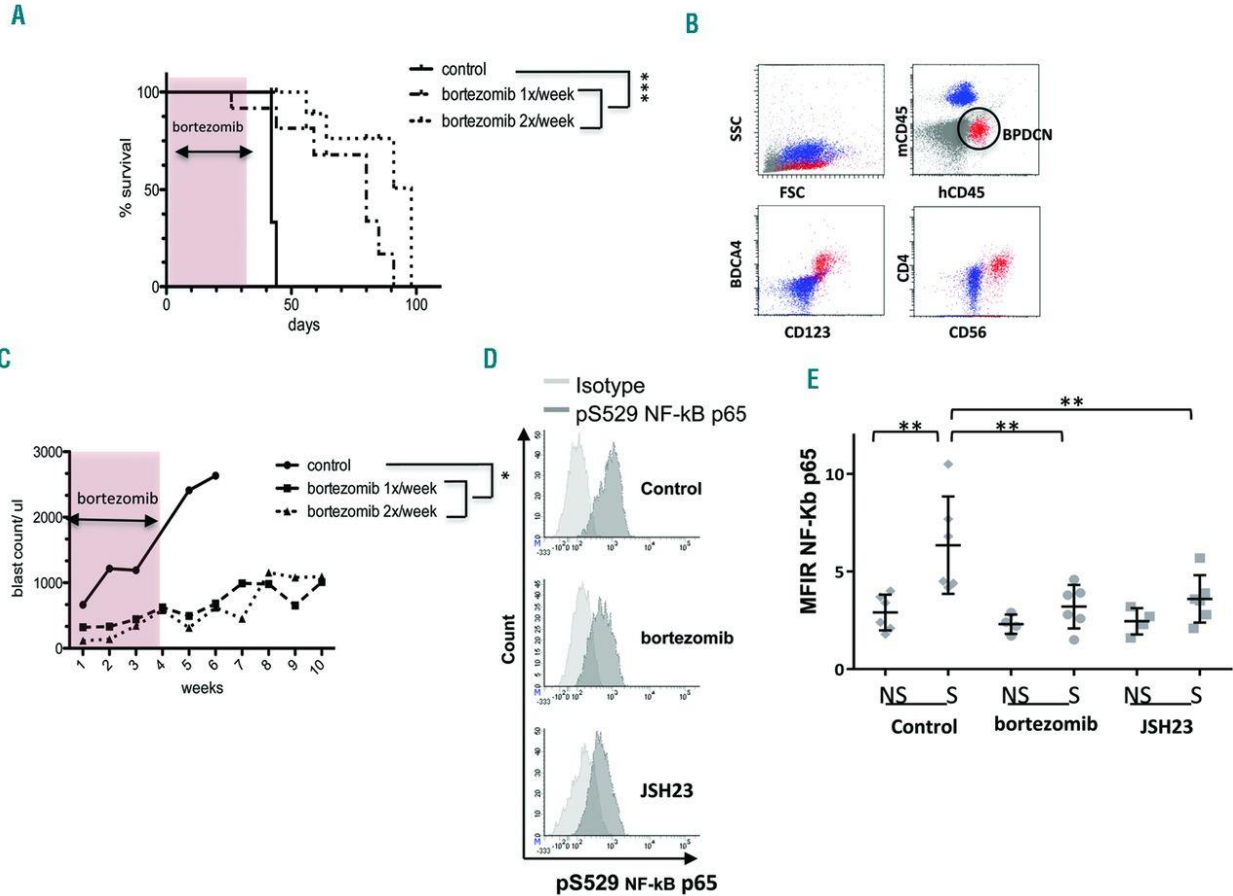
- Sapienza et al. *Molecular profiling of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm reveals a unique pattern and suggests selective sensitivity to NF- $\kappa$ B pathway inhibition*. Leukemia 2014
- Hirai et al. *Bortezomib suppresses function and survival of plasmacytoid dendritic cells by targeting intracellular trafficking of Toll-like receptors and endoplasmic reticulum homeostasis*. Blood 2011



from Dhodapkar, Protein stress? pDCs go Toll-free, Blood, 2011

# Inhibiteurs du protéasome

## Un modèle murin



Philippe et al. *Bortezomib as a new therapeutic approach for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*. Haematologica 2017

# Inhibiteurs du protéasome

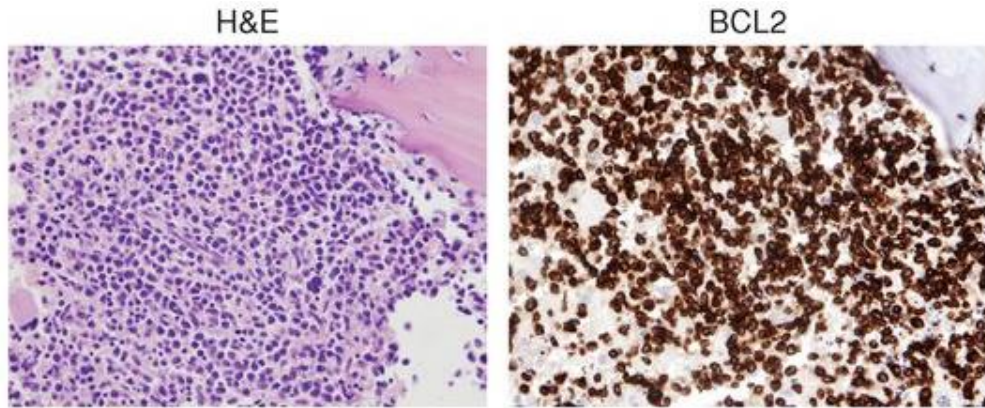
## Et des cases reports avec VRD

- Marmouset et al. Hemato Oncol 2019
- Chahine et al. Clin Lymph Leuk & Myeloma 2020
- Yang et al. Ann Hematol 2020

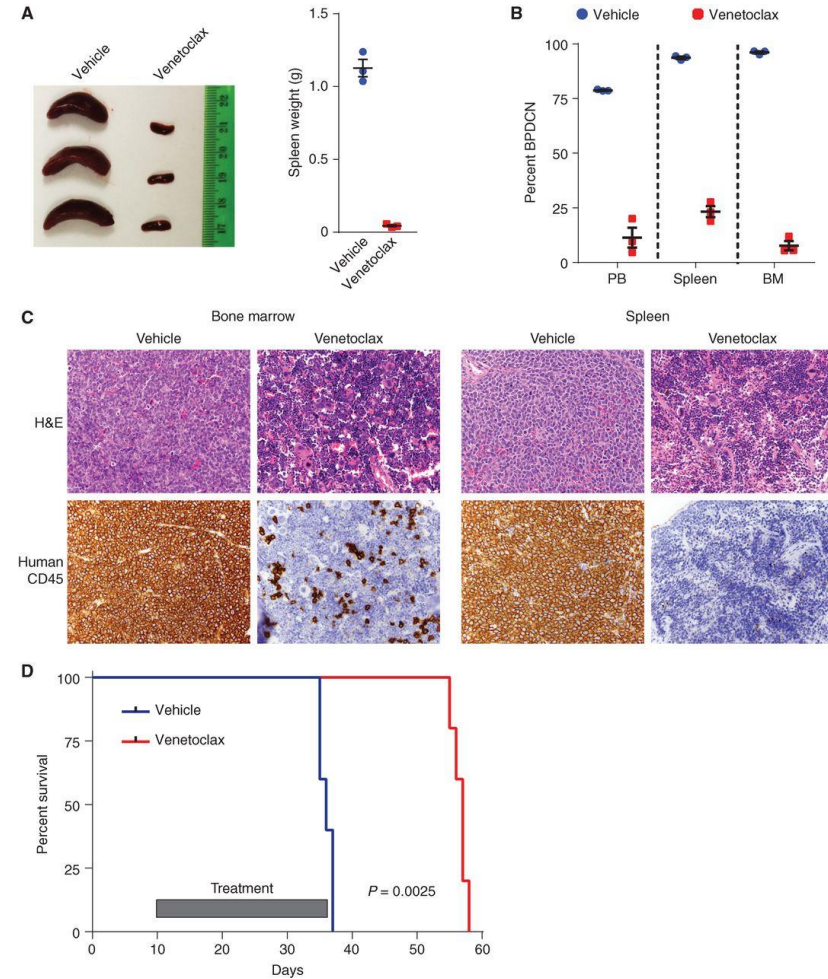


# Antagoniste de BCL2: le venetoclax

Monteiro et al. *Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Is Dependent on BCL2 and Sensitive to Venetoclax*. *Cancer Discovery* 2017



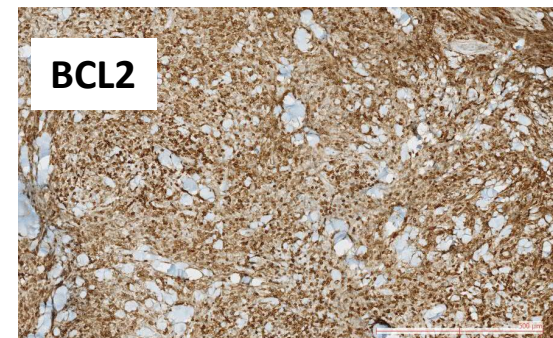
Expression intense de BCL2



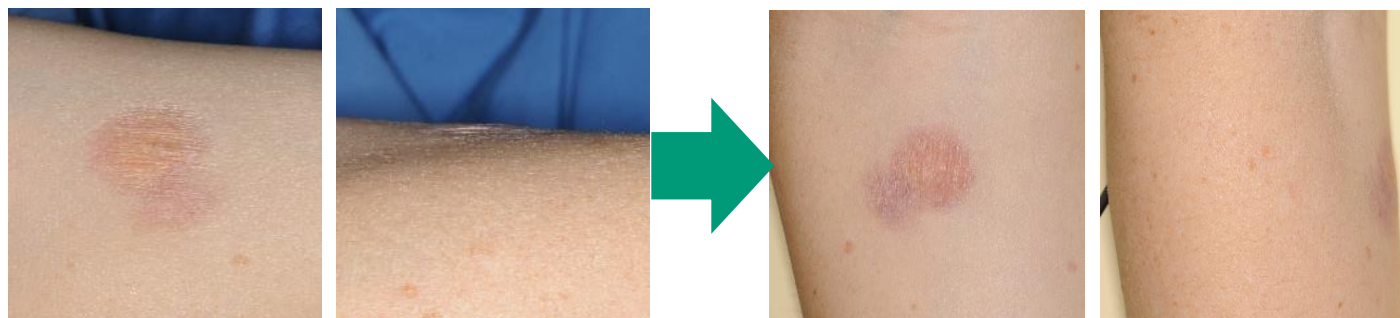
Modèle murin PDX (patient derived xenograft)



**Patiente de 45 ans BPDCN multifocale**  
**Réfractaire double induction**  
**VEN 800mg/j début à J14 post 2<sup>e</sup> induction (ida/arac)**



**J14 = J0 venetoclax**



**J45 venetoclax**

# 5-azacitidine +/- Venetoclax

## AZA monothérapie

- Laribi et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: the first report of two cases treated by 5-azacytidine. Eur J Haematol 2014.

## AZA/VEN traitement de référence des LAM des sujets âgés/unfit

- Le Calloch, et al. Achievement of rapid complete remission in an 87-year-old female patient with azacytidine-venetoclax for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Annals Hematol 2022
- Nagate Y, et al Venetoclax Combined with Azacytidine Can Be a First-line Treatment Option for Elderly Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. Intern Med 2022
- Azad et al. Venetoclax and Azacitidine in the Treatment of Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Refractory to Conventional Therapy. Cureus. 2022
- Gangat et al. Venetoclax and hypomethylating agents in older/unfit patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Am J Hematol 2022

**Quelques réponses mais beaucoup de toxicités hématologiques et décès infectieux**



# Pourrait-on faire mieux ?

## Stratégie actuelle: traitements intensifs comme bridge à l'allogreffe:

- seul espoir de guérison
- traitements lourds +++ = élimine la majorité des patients qui sont âgés/unfit

## Tagraxofusp:

- Activité clinique incontestable
- Utilisable chez patients plus âgés
- Mais loin d'être une panacée !!

## Rechutes SNC fréquentes

**Il faudrait améliorer \* : 1/ l'efficacité et 2/ la tolérance**

\* de préférence sans que l'une n'ait pas un effet délétère sur l'autre.....

# Stratégie « all-in »

## Equipe du MD Anderson

***Venetoclax, SL-401, and Chemotherapy for the Treatment of Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (NCT04216524)***

Combinaison HyperCVAD + VEN + TAG

## Equipe du Dana Farber \*

***SL-401 in Combination With Azacitidine or Azacitidine/Venetoclax in Acute Myeloid Leukemia (AML), High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) or Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN)***

Combinaison TAG + AZA +/- VEN

\*NB: communication ASH 2021: 2/ 3 patients recevant TAG-AZA-VEN pour R/R BPDCN (ayant reçu précédemment TAG) ont répondu(CRc=1, CRi=1)

## Moins toxique: Essai TAGVEN Venetoclax + Tagraxofusp

*Open label phase II study evaluating the efficacy and safety of the combination of tagraxofusp and venetoclax in treatment-naive blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients*

Etude multicentrique nationale

Sponsor FILO

Recrutement: 31 patients sur 36 mois (analyse de futilité après 11 patients)

Critère d'inclusion: > 18 ans, BPDCN en première ligne

### **Schéma de traitement:**

- TAG 12 $\mu$ g/kg J1-J5 x 12 cycles de 28 jours (max)
- Venetoclax 400mg/j x 24 cycles de 28 jours (max)

# Essai TAGVEN

## Objectif principal

- Taux de CRc (= CR/CRi/CRh) après 3 cycles

## Objectifs secondaires

- Taux de réponse globale
- Taux de MRD phénotypique indetectable
- Safety/tolérance
- PFS/OS/DOR
- Proportion de patients allogreffés

## Etude biologique (F Garnache-Ottou, Besançon)

**Interêt théorique: combinaison de 2 molécules actives dans BPDCN, pas de probleme de PK, pas d'overlap en termes d'effets secondaires, probablement moins toxique que d'autres combinaisons donc possibilité de traitement pour les sujets âgés, le venetoclax passe la barrière hémato encéphalique...**

**en attendant ouverture de TAGVEN.....**  
**schéma « chemo-free »**  
**Venetoclax + Bortezomib + Dexamethasone**

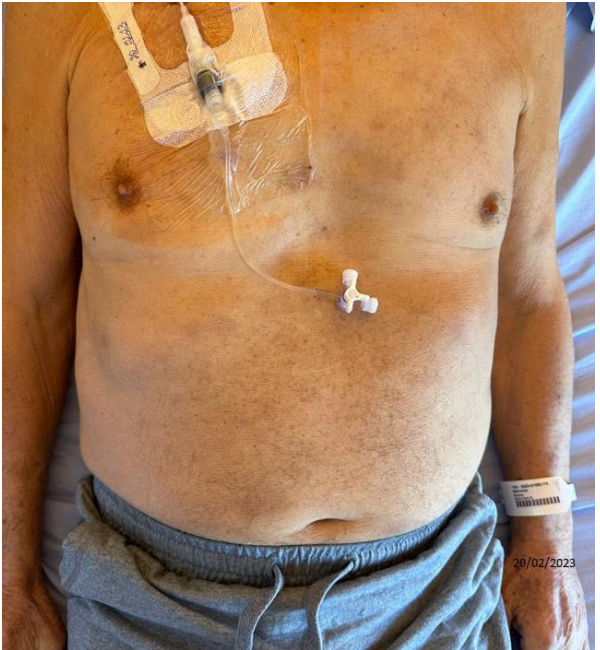
Utilisation « off label » chez des sujets âgés unfit en première ligne

8 patients (Villejuif, Clamart, Limoges, Montpellier, La Réunion, Besançon)

Combinaison VEN continu + Inhibiteur protéasome (bortezomib = 7, carfilzomib = 1) + Dex

Evaluation tolérance et efficacité

Réponse cutanée après 1 cycle





#	Sex	Age (y)	CNS + at diag	NGS	Response at C1	Follow-up (month)	Duration of response (month)	Complications	Status
1	M	84	No	SRSF2 (49%), TET2 (46%), KRAS (29%), ETV6 (3%)	CR	8	8+	n/a	Alive
2	M	80	No	TET2 V1056Lfs* (45%), TET2 E1106Vfs* (43%), ASXL1 (38%), ZRSR2 (90% chr X), ETV6 (30%)	CR	4	4	Hypertension Mesenteric infarction	Dead in CR
3	M	79	Yes	TET2 N752Rfs* (49%), TET2 Q720* (42%), TP53 (27%)	CRh *	4	2	Cytopenias Subdural hematoma	Dead with relapse
4	M	81	No	n/a	CR	14	8	Thrombocytopenia Hypertension	Alive
5	F	70	No	n/a	CR	5	5+	n/a	Alive
6	M	81	No	ASXL1, SRSF2, TET2	CR	8	8+	n/a	Alive
7	M	78	Yes	SRSF2, TET2, ZRSR2, PTPN11	CR	7	4 (relapse due to treatment withhold)	Pancytopenia NSTEMI Heart failure	Alive
8	M	79	No	n/a	CR	8	8+	n/a	Alive
<b>Total</b>	<b>87,5% males</b>	<b>median 79 y</b>	<b>25% CNS +</b>	<b>TET2: the most frequent Followed by SRSF2</b>	<b>CRc 87,5%</b>	<b>median FU 7,25 months</b>	<b>Median DOR 5,9 months</b>	<b>50% cardio vasc complications</b>	<b>75% Alive</b>

\*neutropenia grade 2