



 Université
de Lille



 **ONCOLille**
LILLE CANCER RESEARCH INSTITUTE

CHU
LILLE


Canther
Cancer Heterogeneity, Plasticity
and Resistance to Therapies

Le diagnostic des SMD/LAM à l'heure de nouvelles classifications

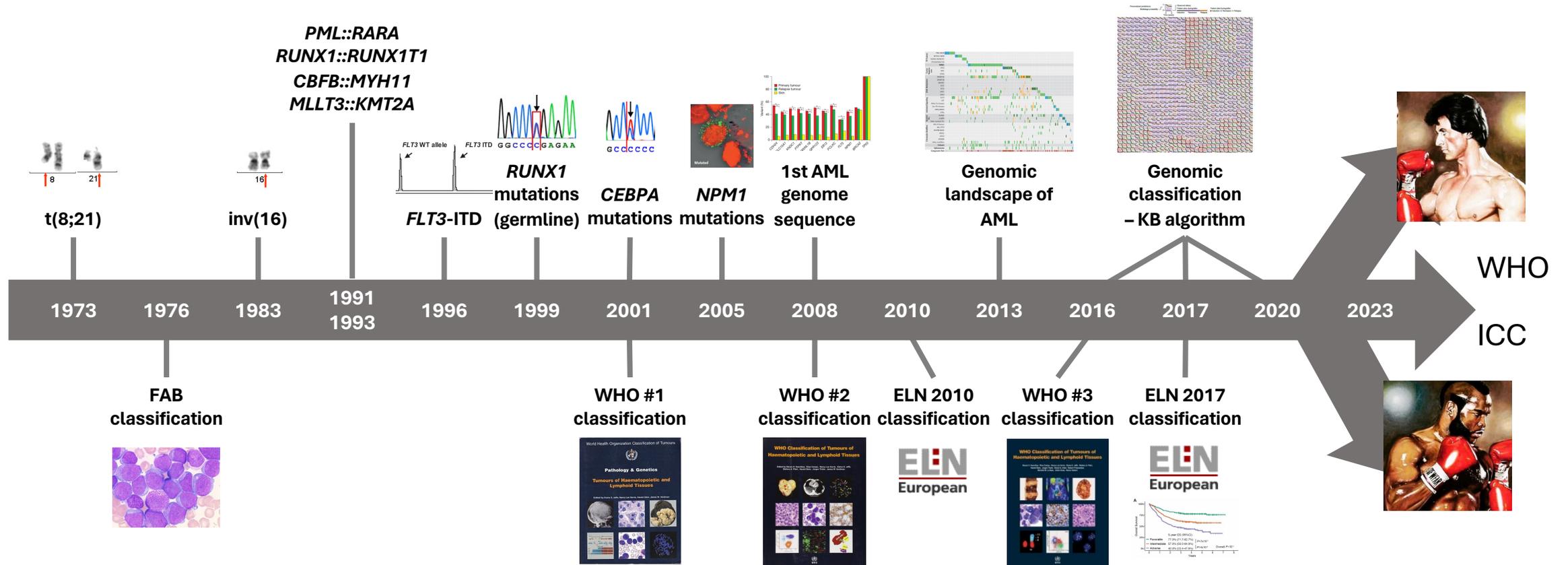
Nicolas DUPLOYEZ

Laboratoire d'Hématologie

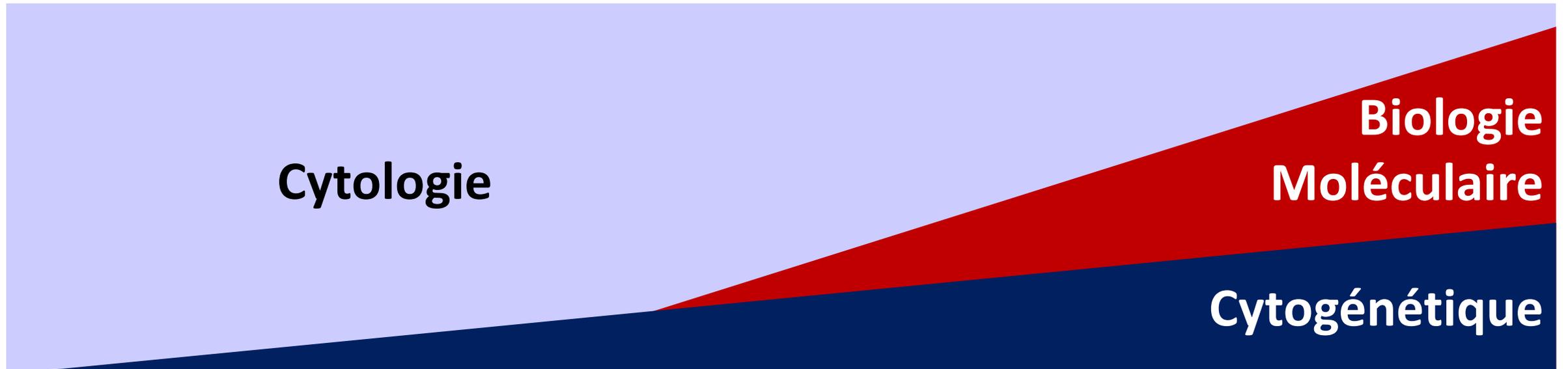
CHU de Lille

BIO MED  **2024**
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

50 ans de classifications des LAM



50 ans de classifications des LAM



Pourquoi classer les hémopathies ?



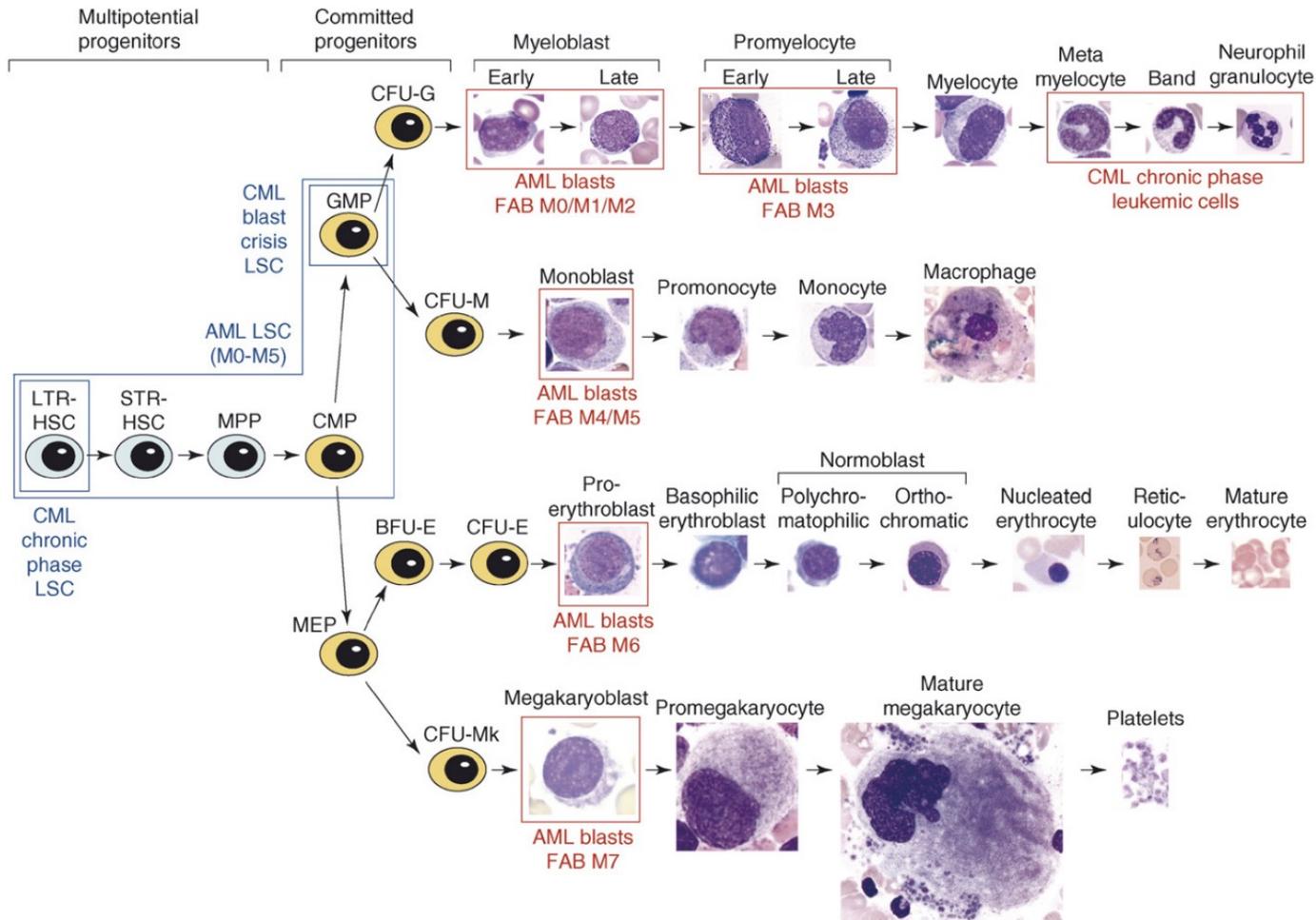
Déterminer le **plan de traitement** le plus approprié :

- Prédire **l'évolution** (↔ patients présentant les mêmes caractéristiques)
- Définir le rapport bénéfices/risques de la **greffe de CSH**
- Choisir une **thérapie active** (ou non), ajouter une **thérapie ciblée**, proposer une **thérapie d'entretien**

Connaitre les modalités de suivi (**maladie résiduelle**)

Permettre une comparaison des études scientifiques

Classification cytologique des LAM



TRENDS in Molecular Medicine

British Journal of Haematology, 1976, 33, 451.

Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias

FRENCH-AMERICAN-BRITISH (FAB) CO-OPERATIVE GROUP

J. M. BENNETT,* D. CATOVSKY,† MARIE-THERÈSE DANIEL,‡ G. FLANDRIN,‡
D. A. G. GALTON,† H. R. GRALNICK§ AND C. SULTAN¶

1976 (M1 à M6), 1985 (M0, M7)

FAB CLASSIFICATION SYSTEM OF ACUTE MYELOID LEUKAEMIA

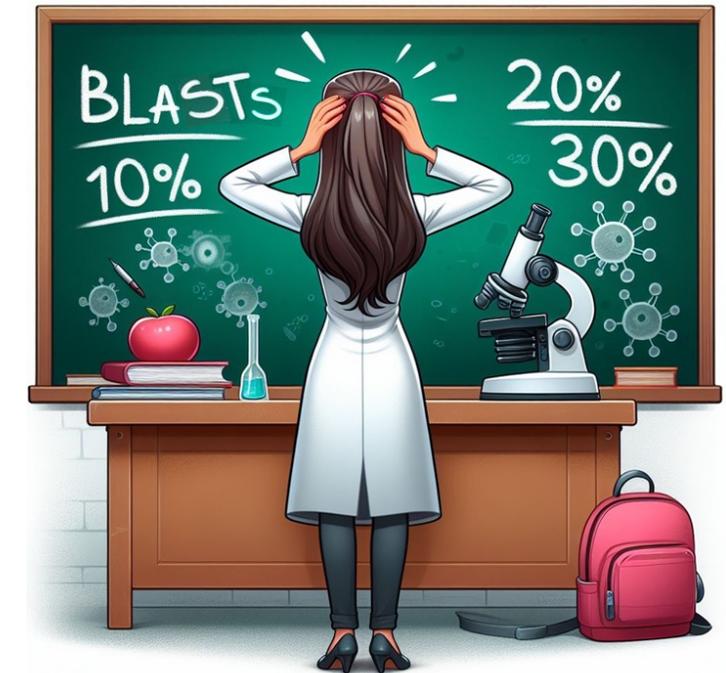
M0	AML with minimal differentiation	
M1	AML without maturation	
M2	AML with maturation	
M3	Acute promyelocytic leukaemia	
M4	Acute myelomonocytic leukaemia	
M5	Acute monoblastic and monocytic leukaemia	
M6	Pure erythroid leukaemia	
M7	Acute megakaryoblastic leukemia	

WWW.BLOOD-ACADEMY.COM

Blastose requise pour le diagnostic de LAM

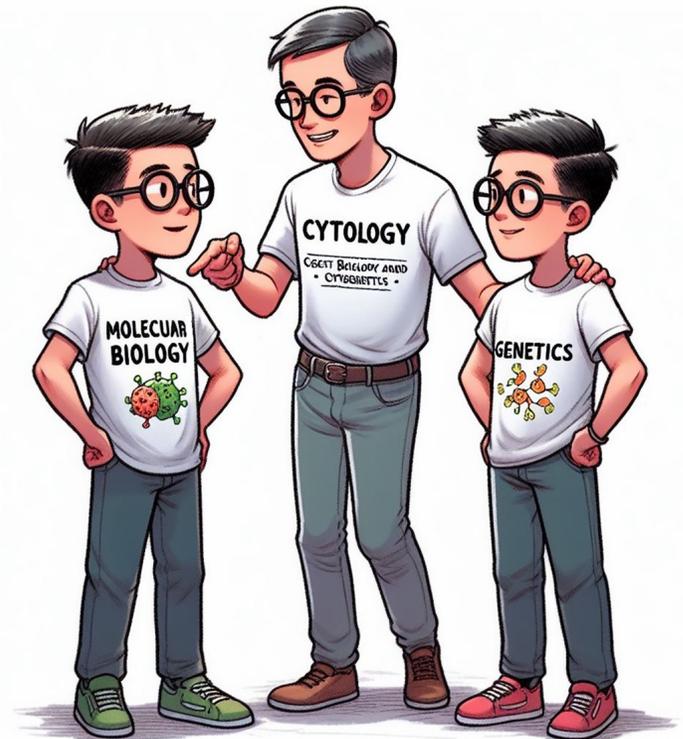
FAB ⁽¹⁾	Blastes (sang ou moelle) \geq 30%
OMS 2001 ⁽²⁾	Blastes (sang ou moelle) \geq 20%
OMS 2008 ⁽³⁾	Blastes (sang ou moelle) \geq 20%
	Exceptions : quel que soit le % de blastes <i>t(15;17); PML::RARA / t(8;21); RUNX1::RUNX1T1 / inv(16); CBFβ::MYH11</i>
OMS 2016 ⁽⁴⁾	Blastes (sang ou moelle) \geq 20%
	Exceptions : quel que soit le % de blastes <i>t(15;17); PML::RARA / t(8;21); RUNX1::RUNX1T1 / inv(16); CBFβ::MYH11</i>
	Disparition de la LAM6 : % de blastes toujours mesuré sur l'ensemble des cellules nucléées de la moelle
OMS 2022 ⁽⁵⁾	Variable selon anomalies génétiques (0, 10, 20%)
ICC 2022 ⁽⁶⁾	Continuum avec les SMD

NB: blastes ou équivalents (myéloblastes, monoblastes, promonocytes, mégacaryoblastes), cas particulier de la LAP



De la cytologie à la génétique (et inversement)

Chromosomal translocations	FAB classification	Relative prognosis
t(8;21)(q22;q22)	M2	fair to good
t(15;17)(q22;q21)	M3	fair to good
inv(16)(p13;q22)/t(16;16)(p13;q22)	M4eo	good
t(9;11)(p21;q23)	M5	poor
t(11q23)	M4–M5	poor
t(6;9)(p23;q34)	M2, M4	poor
t(8;16)(p11;p13)	M5	undetermined
inv(3)(q21;q26)/t(3;33)	M4	undetermined
t(1;3)(p36;q21)		
t(1;22)(p13;q13)	M7	undetermined

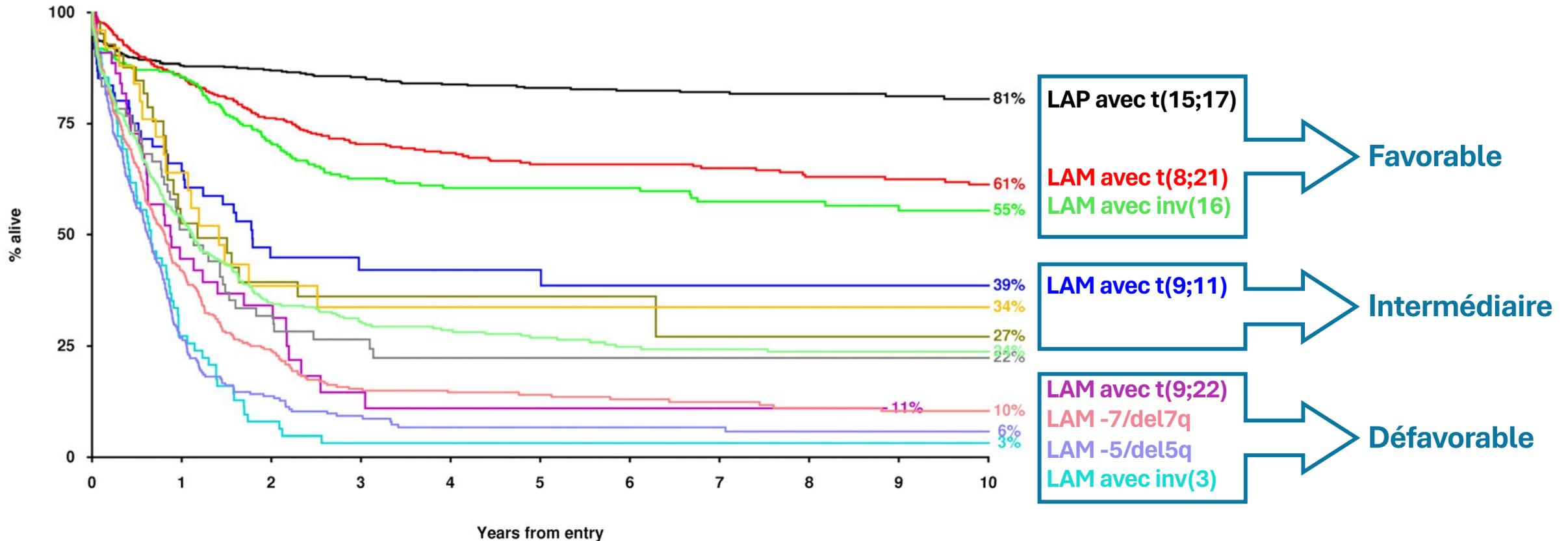


Anomalies cytogénétiques récurrentes

Rowley J D. Identification of a translocation with quinacrine fluorescence in a patient with acute leukemia. *Ann. Génét. Paris* 16:109-12, 1973.
 [Department of Medicine, Pritzker School of Medicine, University of Chicago, and Argonne Cancer Research Hospital, Chicago, IL]



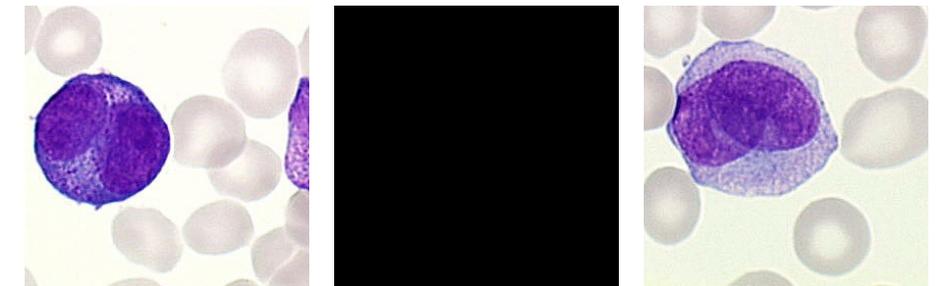
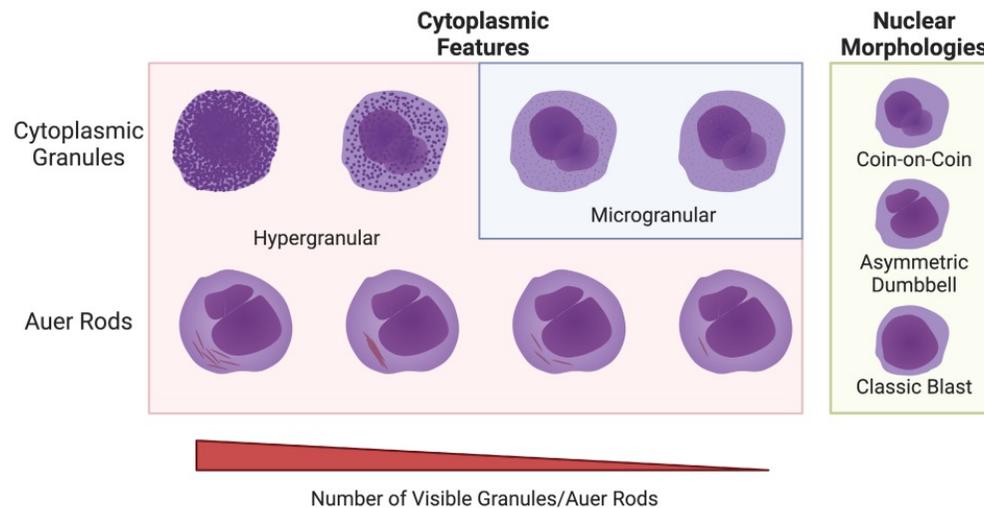
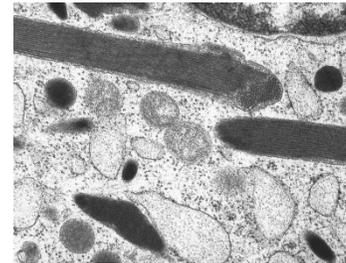
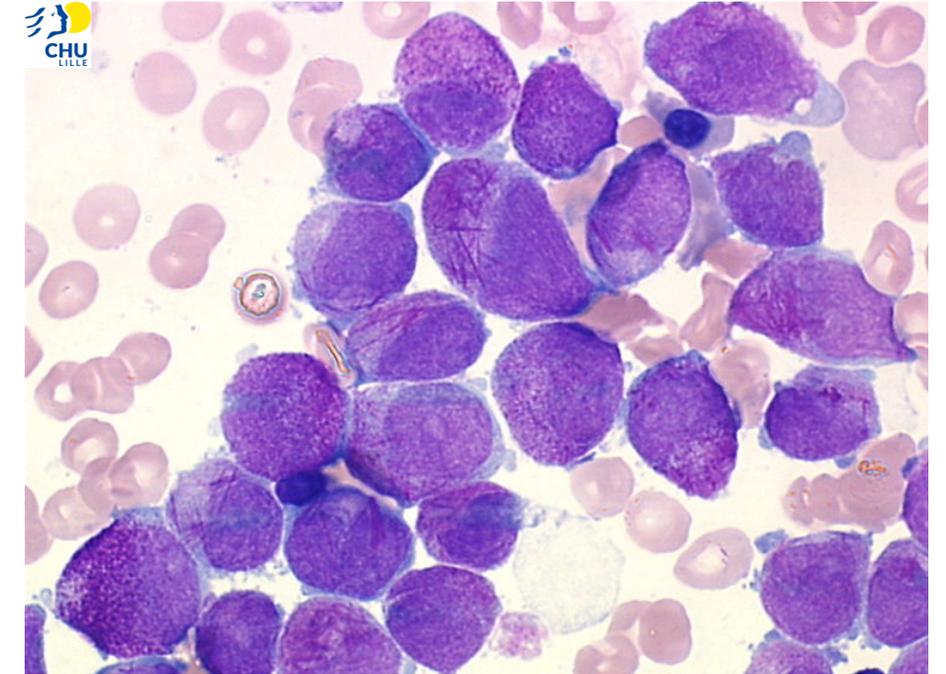
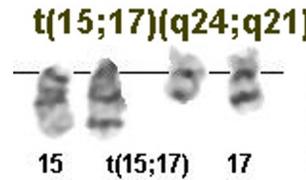
**MRC/NCRI AML Trials: Overall Survival
 Ages 16-59**



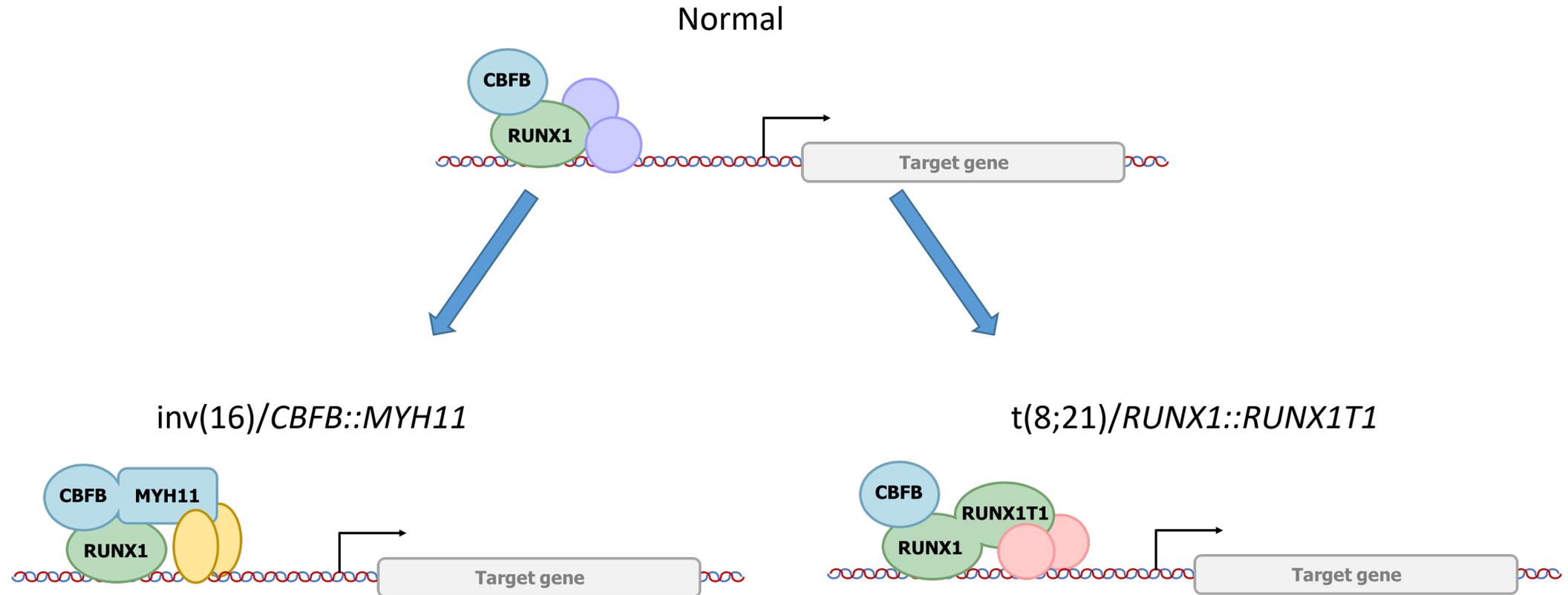
LAP avec t(15;17)(q24.1;q21.2); PML::RARA



- ~ 10% des LAM, pronostic favorable
- LA promyélocytaire (M3-FAB), CIVD
 - Corps d'Auer en fagots, ⚠️ variants microgranulaires
 - CD34-, HLA-DR-



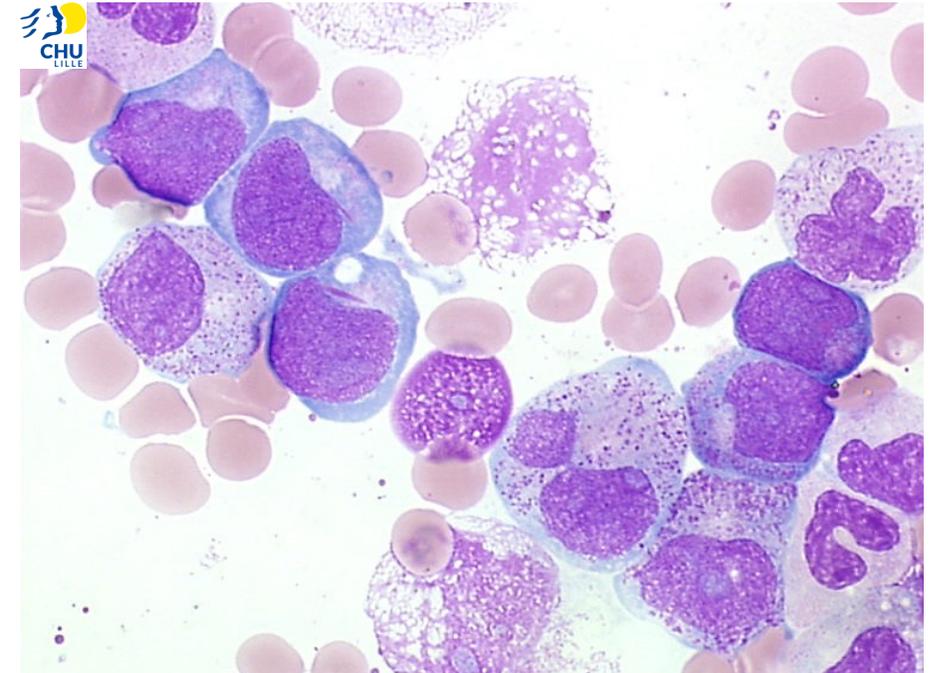
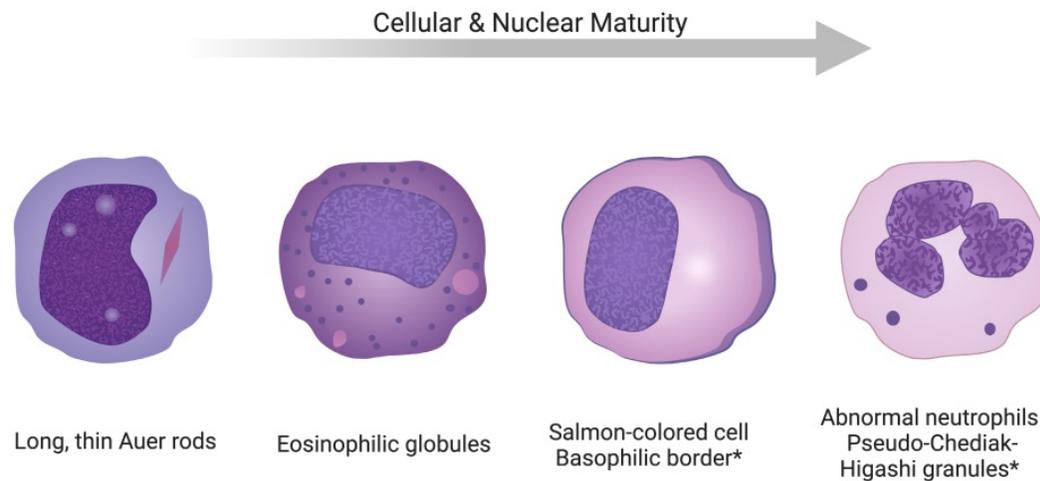
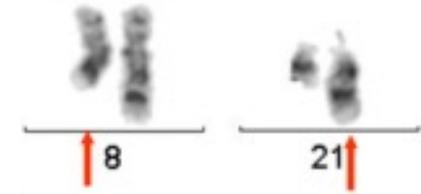
LAM à core binding factor



LAM avec t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1::RUNX1T1*



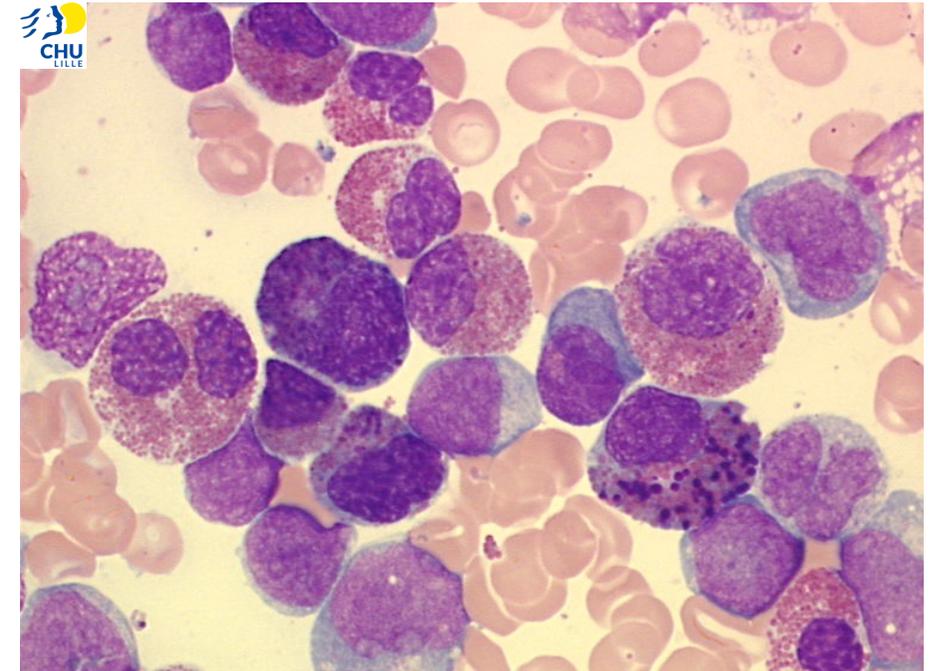
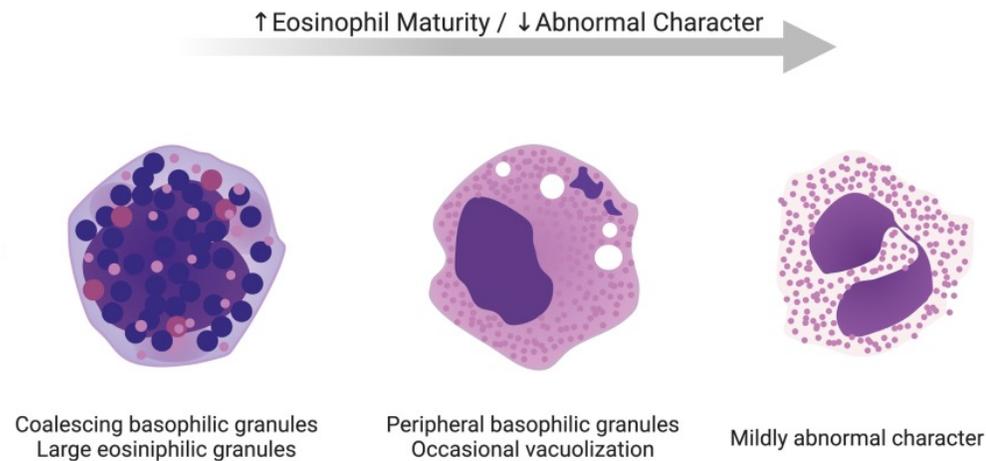
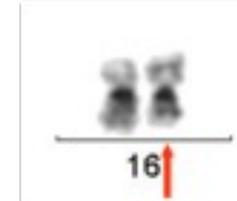
- ~ 8% des LAM, pronostic favorable
- LAM avec maturation (M2-FAB) +++
 - Cytologie évocatrice (corps d'Auer, dysgranulopoïèse)
 - Expression fréquente du CD19 et/ou CD56



LAM avec $\text{inv}(16)(\text{p}13.1\text{q}22)$; $\text{CBFB}::\text{MYH11}$



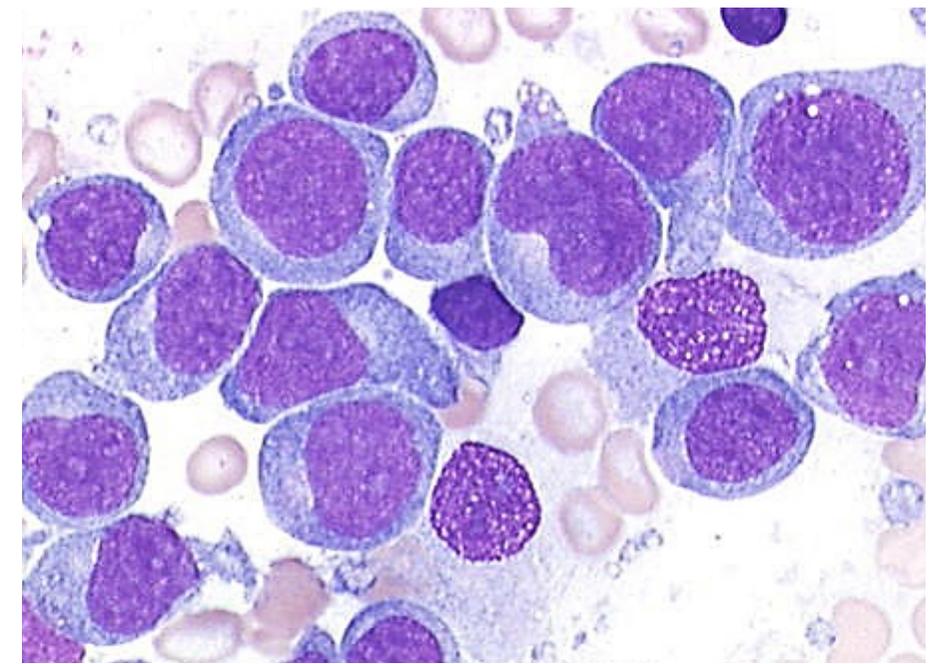
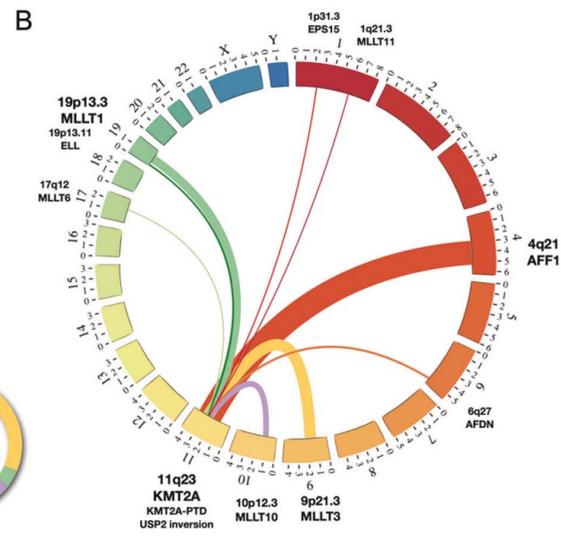
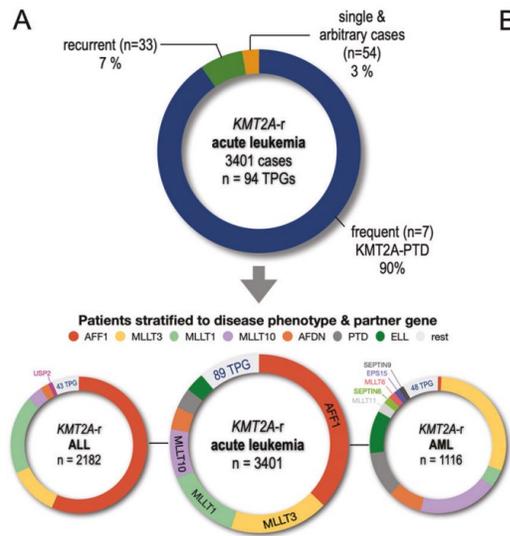
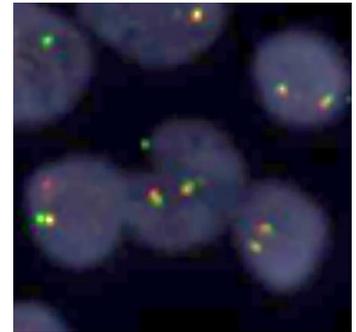
- ~ 6% des LAM, pronostic favorable
- LA myélomonocytaire avec **éosinophiles anormaux (M4Eo-FAB)**



LAM avec réarrangement de *KMT2A* (*MLL*, 11q23)



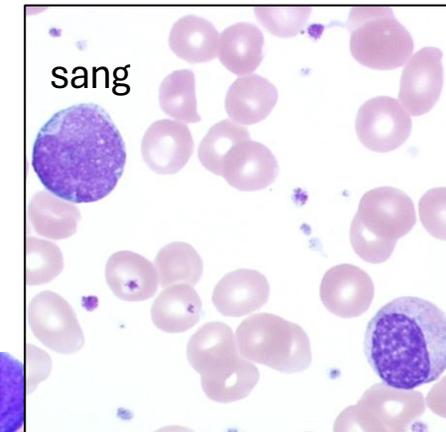
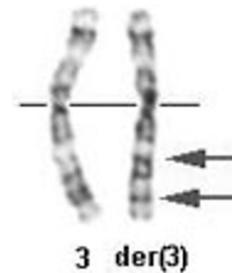
- ~ 5% des LAM, LA monoblastiques (LAM5-FAB), enfants/nourrissons +++
 - LAM avec t(9;11)(p21.3;q23.3)/*MLLT3*::*KMT2A* (pronostic intermédiaire)
 - LAM avec t(10;11)(p12.3;q23.3)/*MLLT10*::*KMT2A* (pronostic défavorable)
 - LAM avec autres réarrangements de *KMT2A* (pronostic défavorable)



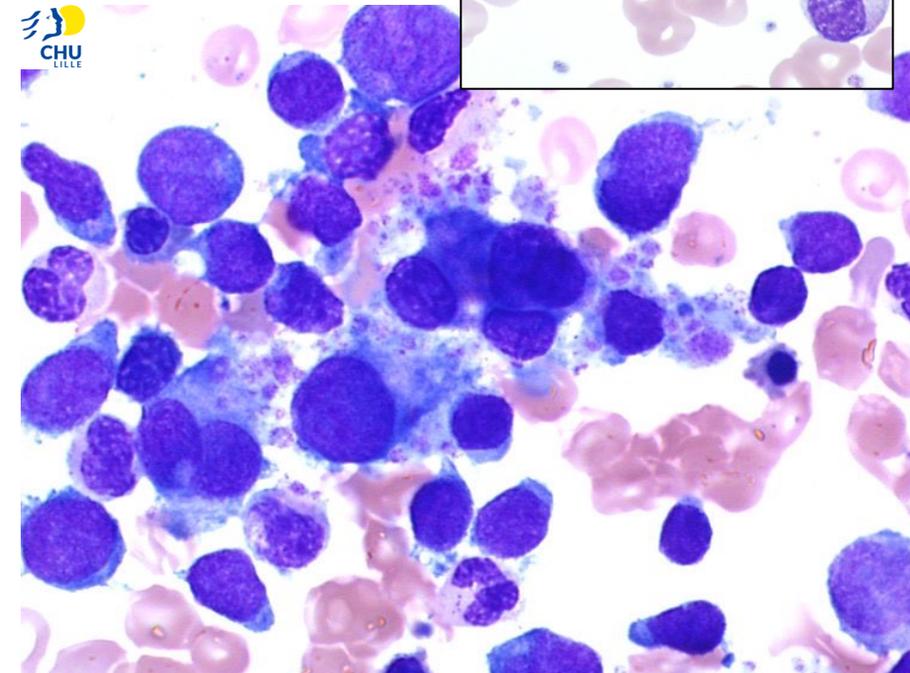
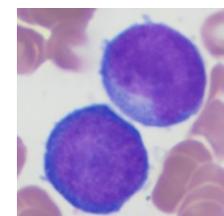
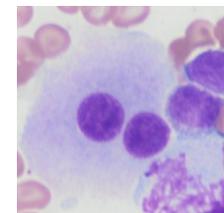
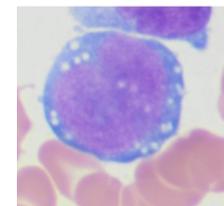
LAM avec inv(3)(q21.3q26.2); *GATA2/MECOM*



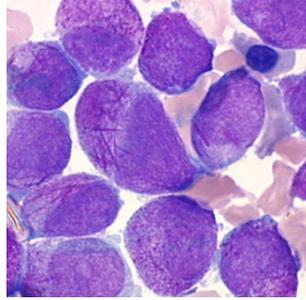
- ~ 1% des LAM, pronostic défavorable
- LAM1/2, LAM4, LAM7, dysplasie multilignée
 - Dismégacaryopoïèse
 - Plaquettes N ou ↓ ou ↑ (anormales)



Diagnosis*	3q Abnormality*	Platelet Count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Reference
ANLL/M1	inv(3q)	611,000	Bernstein et al ⁷
ANLL/M2	inv(3q)	628,000	Bernstein et al ⁷
ANLL/M1	inv(3q)	140,000	Bernstein et al ⁷
ANLL/M1	t(3;3)	129,000	Bernstein et al ⁷
AML	t(3q-;3q+)	303,000	Mecucci et al ⁸
AML/M1	t(3q-;3q+)	152,000	Mecucci et al ⁸
AMMoL/M4	t(3q-;3q+)	200,000	Mecucci et al ⁸
AML	inv(3q)	700,000	Mecucci et al ⁸
ANLL/MK?	inv(3q)	927,000	Pinto et al ⁹
ANLL	inv(3)	350,000	Pintado et al ¹⁰
ANLL/MK	ins(3;3)	120,000	Pintado et al ¹⁰
ANLL/MK	inv(3)	126,000	Pintado et al ¹⁰
ANLL/M2	inv(3)	210,000	Pintado et al ¹⁰
Preleukemia	ins(3;3)	$\leq 1,000,000$	Norrby et al ¹¹

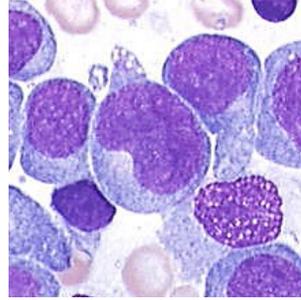


Fusions et transcrits de fusion récurrents



**t(15;17)(q24.1;q21.2);
*PML::RARA***

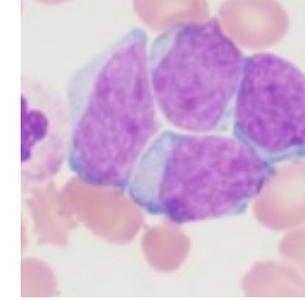
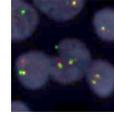
Pronostic favorable



**t(v;11q23.3);
*KMT2A-r***

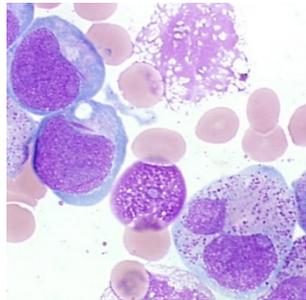
Pronostic défavorable

Sauf
t(9;11);*KMT2A::MLLT3*
Pronostic intermédiaire



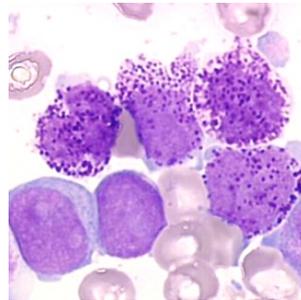
**t(9;22)(q34.1;q11.2);
*BCR::ABL1***

Pronostic défavorable



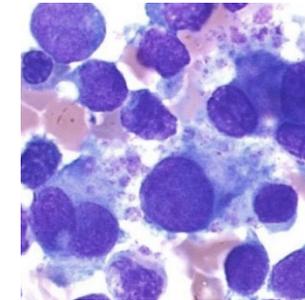
**t(8;21)(q22;q22.1);
*RUNX1::RUNX1T1***

Pronostic favorable



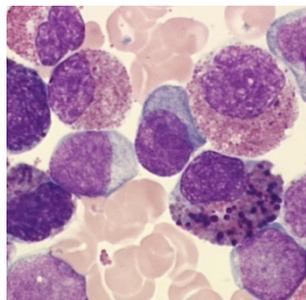
**t(6;9)(p23.3;q34.1);
*DEK::NUP214***

Pronostic défavorable



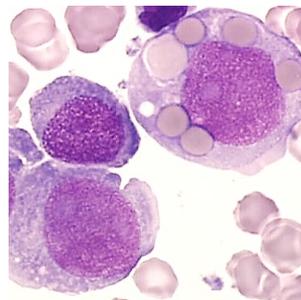
**inv(3)(q21.3q26.2);
*GATA2, MECOM (EVI1)***

Pronostic défavorable



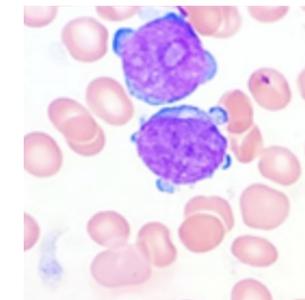
**inv(16)(p13.1q22);
*CBFB::MYH11***

Pronostic favorable



**t(8;16)(p11.2;p13.3);
*KAT6A::CREBBP***

Pronostic défavorable



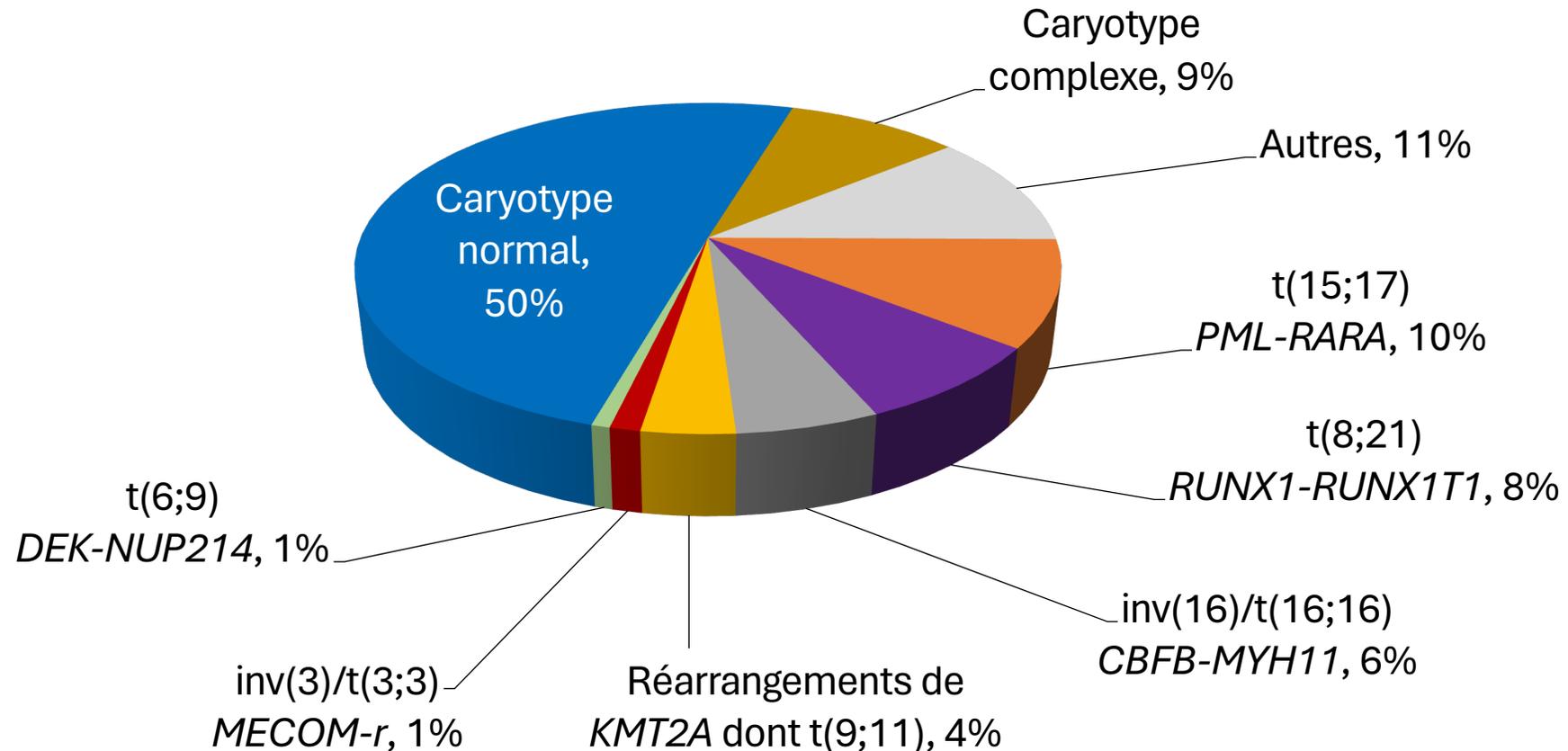
**t(1;22)(p13.3;q13.1);
*RBM15::MRTFA***

**inv(16)(p13.3q24.3);
*CBFA2T3::GLIS2***

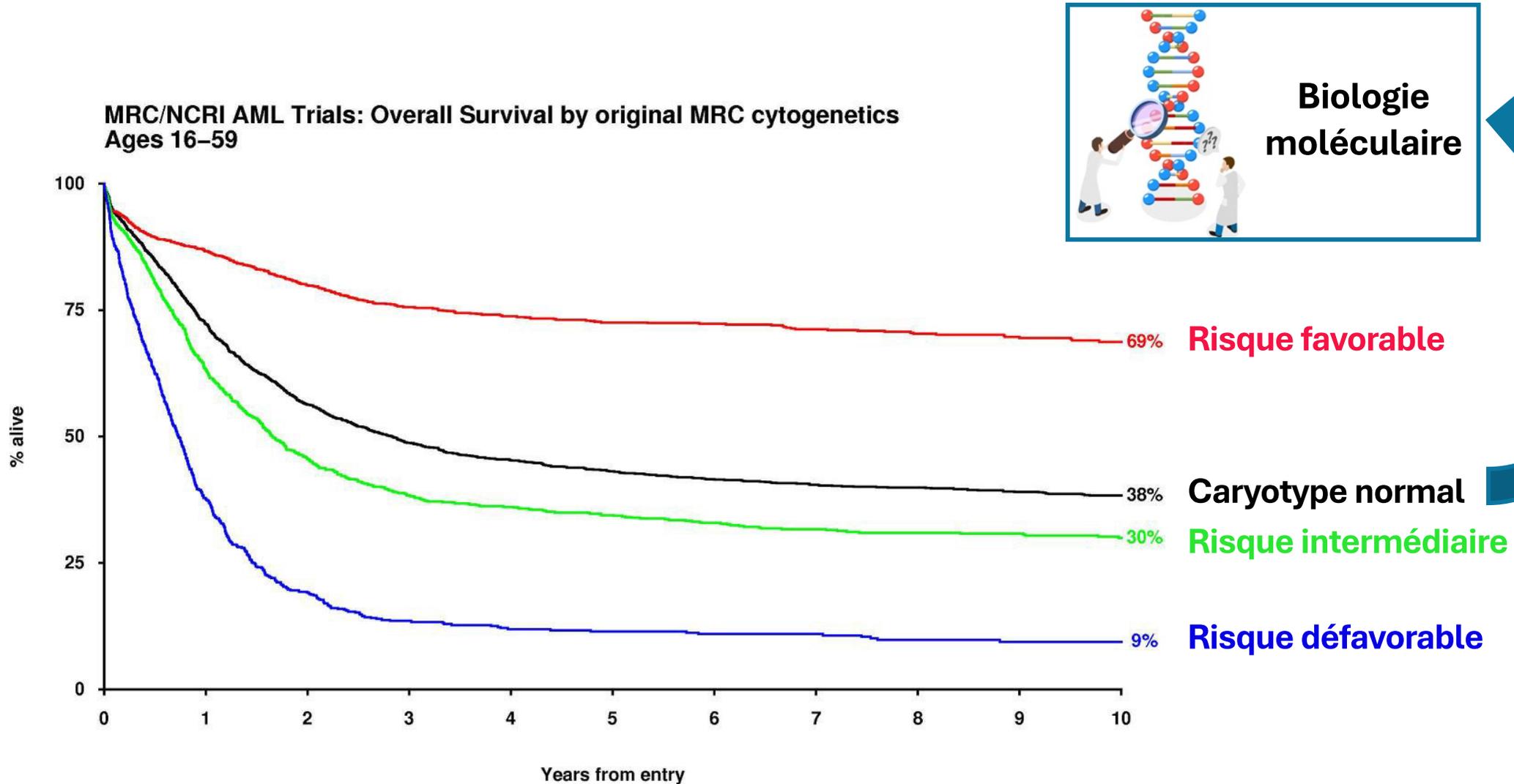
myélofibrose,
nouveau-nés/enfants

50% des LAM ont une cytogénétique normale

Anomalies cytogénétiques des LAM de l'adulte



Anomalies cytogénétiques récurrentes



LAM avec mutation de *NPM1*

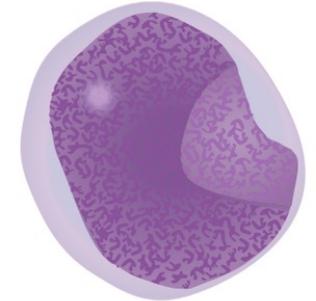
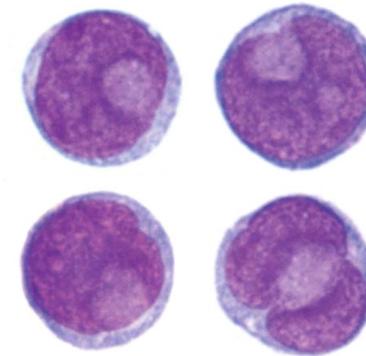
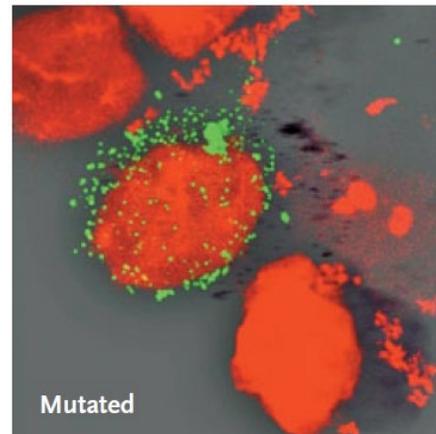
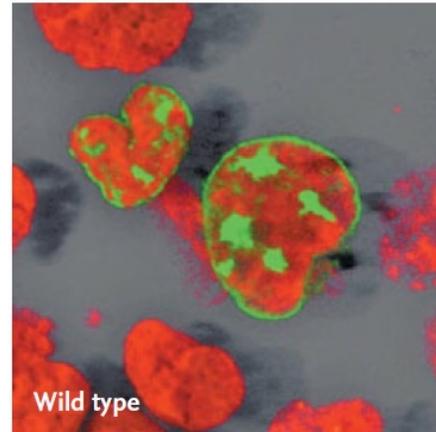


- ~ 30% des LAM

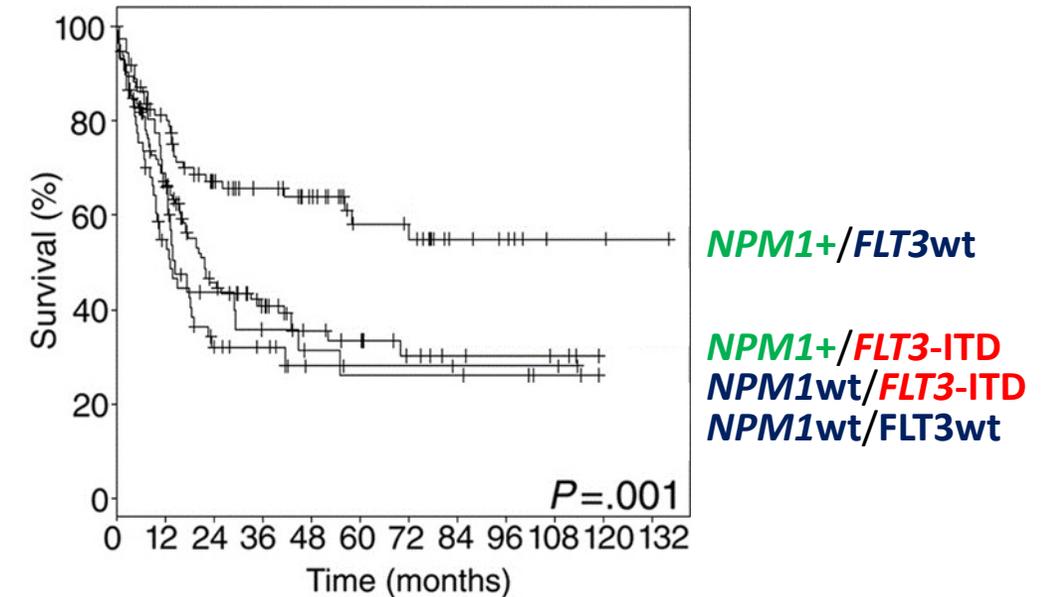
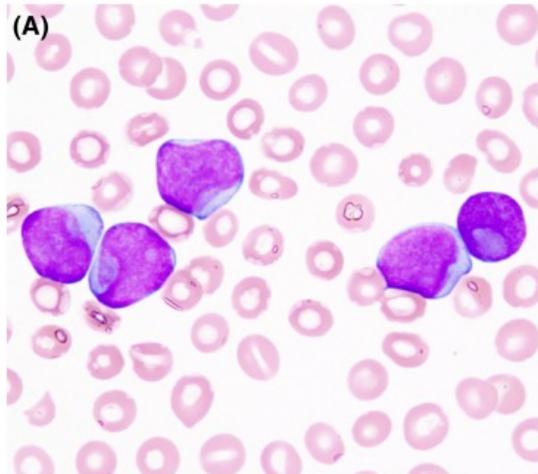
- LAM1/2 (44%), LAM4/5 (52%)
- CD34-, caryotype normal
- Cytologie évocatrice : « **cup-like** »

- **Pronostic modulé par *FLT3*-ITD**

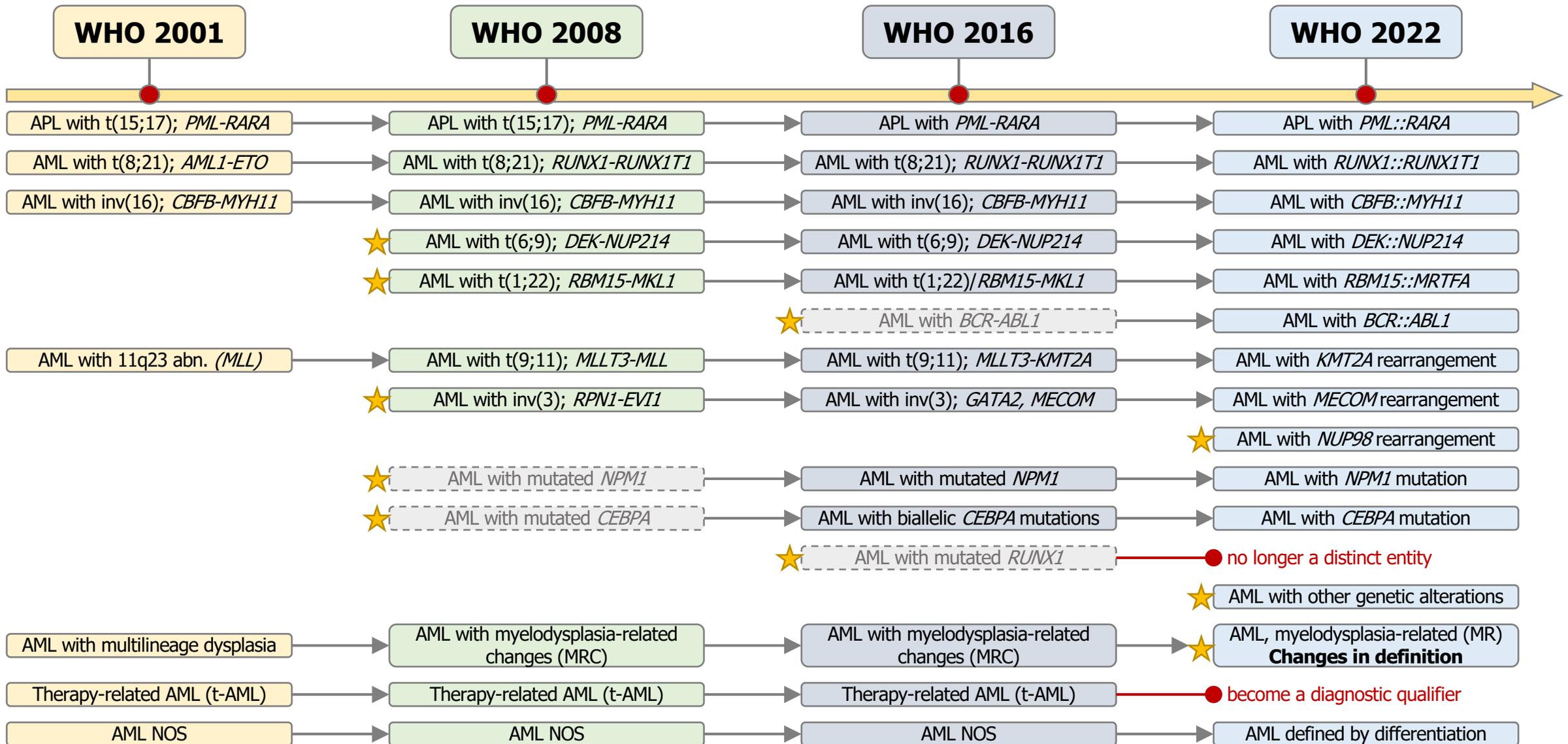
- Si absent : pronostic favorable
- Si présent : pronostic intermédiaire (↑ leucocytose)



- Features:**
- Prominent Nucleolus
 - Cupped-Nucleus
 - Fine Nuclear Chromatin



Evolution de la classification OMS des LAM



Classification OMS 2022 des LAM

Ordre de classification

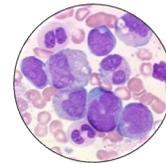
LAM avec anomalies génétiques classantes



LAP avec t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA
LAM avec t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1
LAM avec inv(16)(p13.1q22)/CBFB::MYH11
LAM avec t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214
LAM avec t(1;22)(p13.3;q13.1)/RBM15::MRTFA
LAM avec réarrangement de *KMT2A* (MLL, 11q23)
LAM avec réarrangement de *MECOM* (EVI1, 3q26)
LAM avec réarrangement de *NUP98* (5q35)
LAM avec autres anomalies génétiques
LAM avec mutation de *NPM1*

LAM avec t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1*
LAM avec mutation de *CEBPA*
LAM avec anomalies de type post-myélodysplasie (MR)

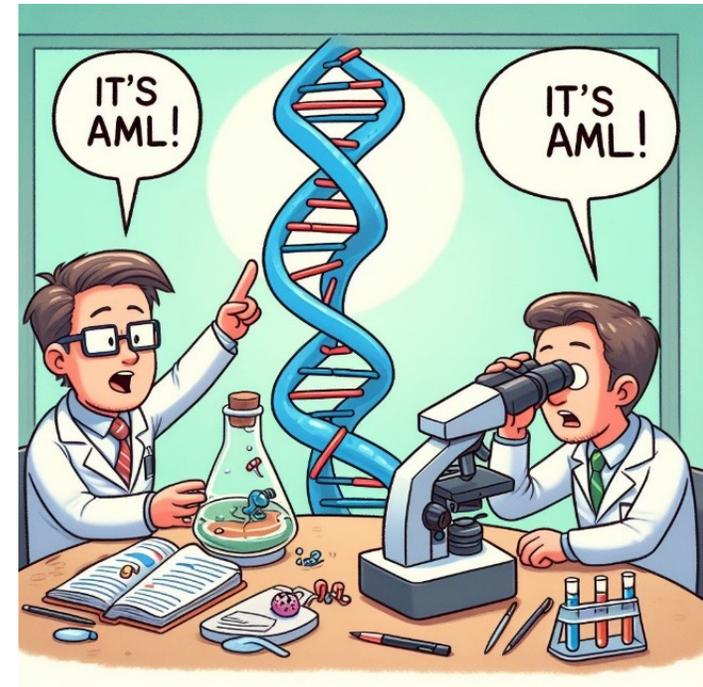
LAM définies par la différenciation cellulaire



LAM avec différenciation minimale (LAM0)
LAM sans maturation (LAM1)
LAM avec maturation (LAM2)
LA basophile
LA myélomonocytaire (LAM4)
LA monocytaire (LAM5)
LA érythroïde pure
LA mégacaryoblastique (LAM7)



Blastose non requise selon l'OMS
Nécessite ≥ 10% selon l'ICC



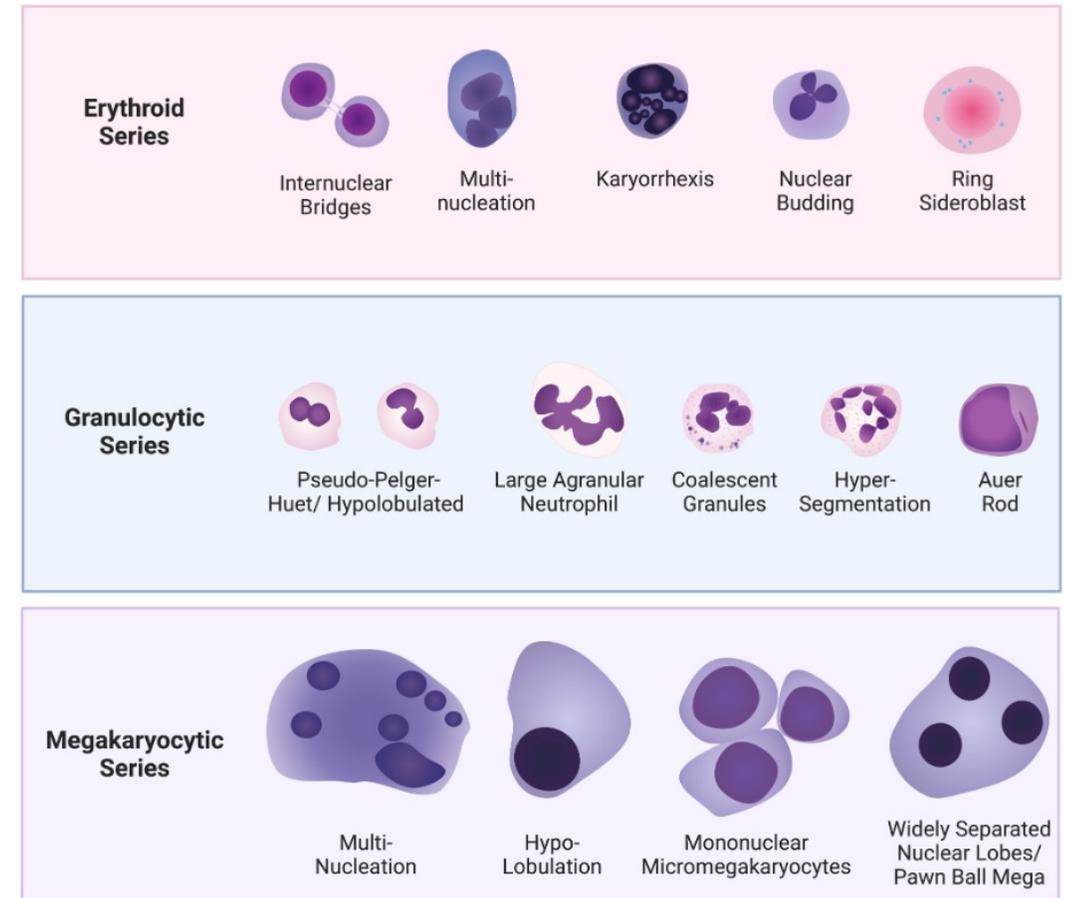
LAM de type post-myélodysplasie (LAM-MR) #2022

Trois critères diagnostiques :

1. Quantitatif : **blastose requise $\geq 20\%$** (sang ou moelle)
2. Histoire : LAM **de novo ou antécédent** connu de SMD ou SMD/SMP
3. Génétique : **avec ≥ 1 anomalie cytogénétique ou moléculaire** de “type SMD”

Changements par rapport à la définition précédente (LAM-MRC #2016) :

1. Elimination de la **morphologie** seule comme critère diagnostique (dysplasie)
2. Mise à jour des critères **cytogénétiques**
3. Introduction d'une définition basée sur les **mutations** : *ASXL1*, *EZH2*, *BCOR*, *STAG2*, *SRSF2*, *SF3B1*, *U2AF1*, *ZRSR2*

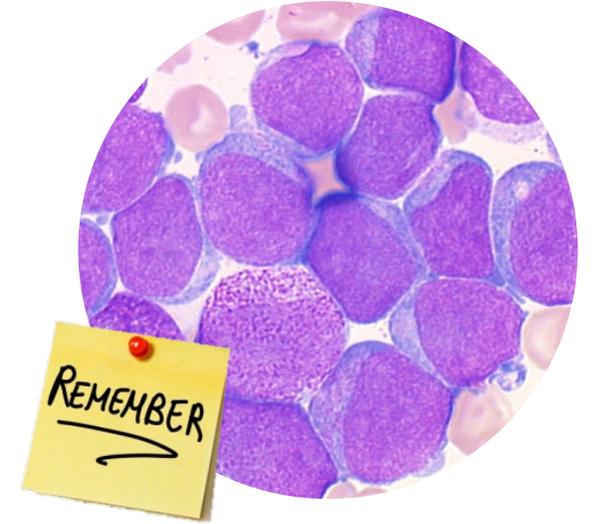


AML-MRC (WHO 2016): AML with myelodysplasia-related changes

AML-MR (WHO 2022): AML, myelodysplasia-related

Classification OMS 2022 des LAM

- **Deux groupes de LAM :**
 - LAM avec anomalies génétiques classantes
 - LAM définies par différenciation (FAB)
- **Seuil de blastes :**
 - **Pas de seuil si gène de fusion** (sauf *BCR::ABL1*) **ou mutation *NPM1***
 - Pour les autres : au moins 20% de blastes (sang ou moelle)
- **Mise à jour des critères diagnostiques des LAM-MR** (avec anomalies de type myélodysplasie)
 - Disparition des critères cytologiques
 - Au moins 20% de blastes (sang ou moelle)
- **Ajouts de qualificatifs diagnostiques secondaires**



Classification OMS 2022 des LAM

Ordre de classification

LAM avec anomalies génétiques classantes

LAP avec t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA

LAM avec t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1

LAM avec inv(16)(p13.1q22)/CBFB::MYH11

LAM avec t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214

LAM avec t(1;22)(p13.3;q13.1)/RBM15::MRTFA

LAM avec réarrangement de KMT2A (MLL, 11q23)

LAM avec réarrangement de MECOM (EVI1, 3q26)

LAM avec réarrangement de NUP98 (5q35)

LAM avec autres anomalies génétiques

LAM avec mutation de NPM1

LAM avec t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1*

LAM avec mutation de CEBPA

LAM avec anomalies de type post-myélodysplasie (MR)



LAM définies par la différenciation cellulaire

LAM avec différenciation minimale (LAM0)

LAM sans maturation (LAM1)

LAM avec maturation (LAM2)

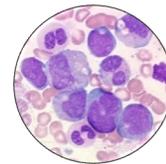
LA basophile

LA myélomonocytaire (LAM4)

LA monocytaire (LAM5)

LA érythroïde pure

LA mégacaryoblastique (LAM7)



+ qualificatifs diagnostiques

(hémopathies myéloïdes secondaires)

- 1 **post-thérapie cytotoxique** (AML-pCT)
Dont inhibiteurs de PARP1 (K ovaire)
- 2 **associée à une prédisposition génétique**
Mutations constitutionnelles de *DDX41*
- 3 **secondaire à un SMD ou SMD/SMP**

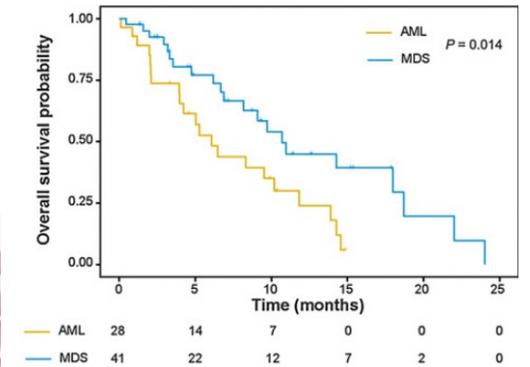
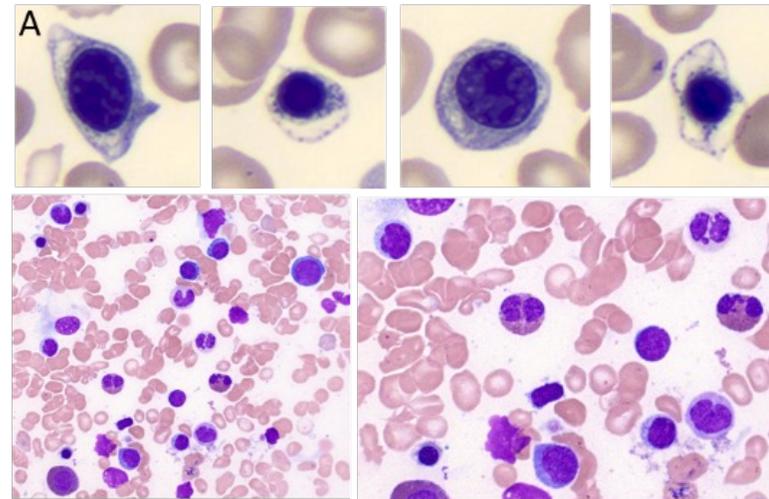
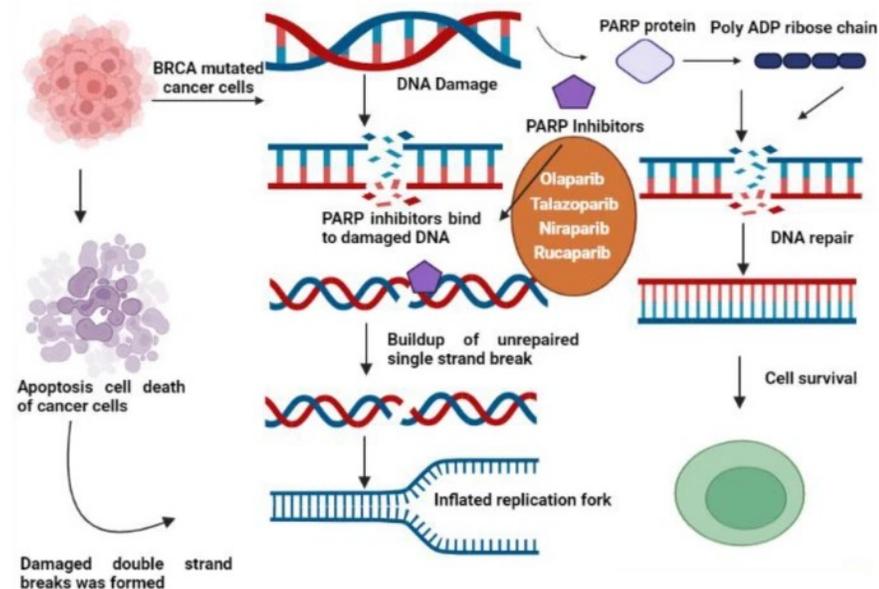
SMD/LAM post-PARPi

PARPi = inhibiteurs des Poly ADP-ribose Polymerase

- K ovaire, sein, prostate, pancréas (mutations *BRCA1/2*)
- Fréquence des cytopénies (réversibles)

↑ Risque de SMD/LAM :

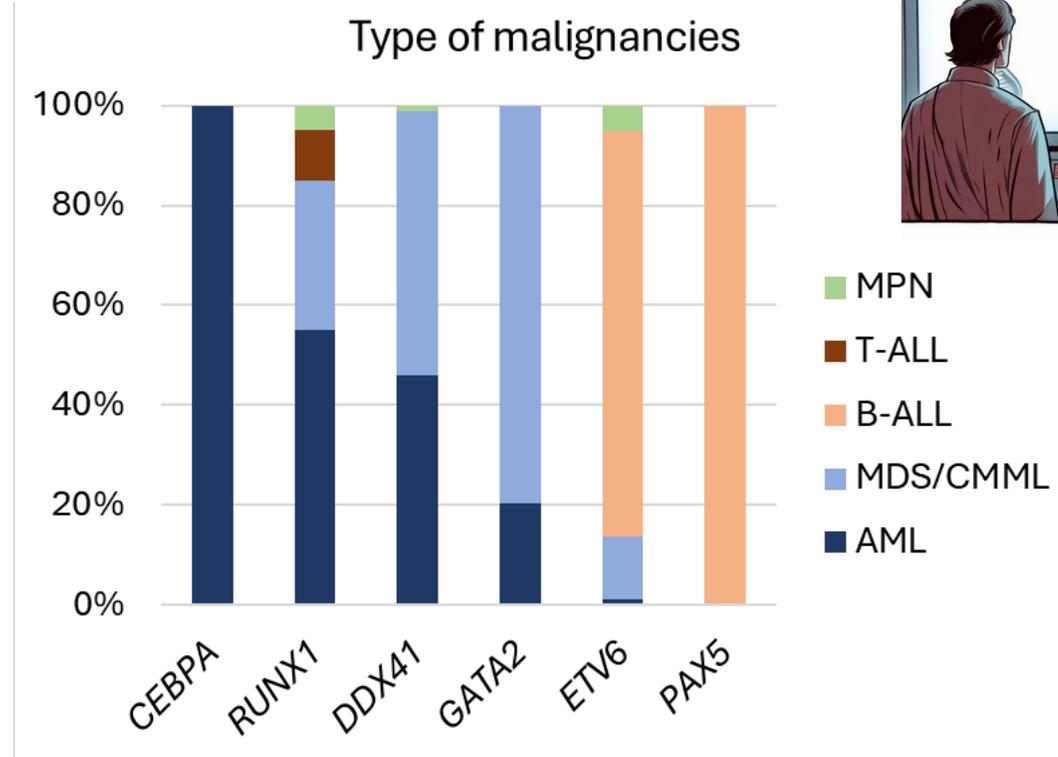
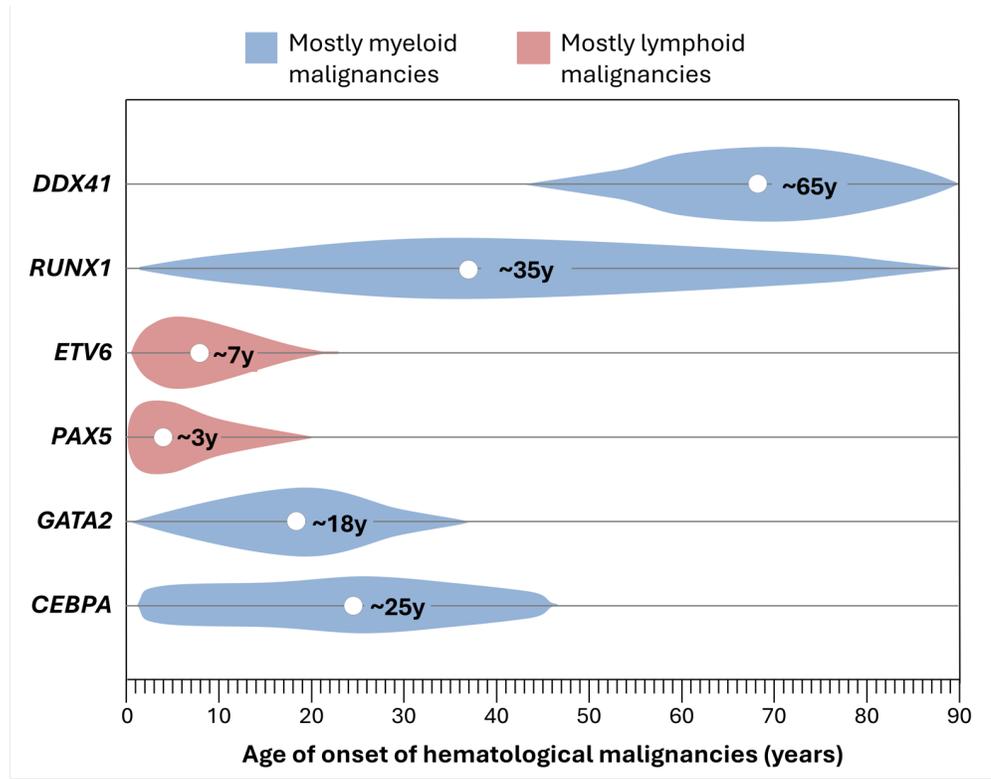
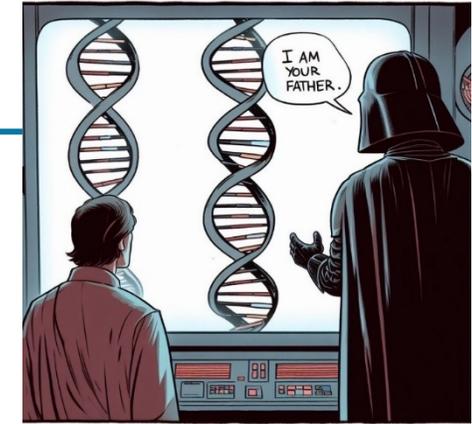
- 3.5% des ♀ traitées par PARPi pour K de l'ovaire en 2016-2021
- ↑ risque avec durée d'exposition



Survie médiane 9.6 mois
(IQR 4-14.6)

- ⚠ thrombopénie ou ≥ 2 cytopénies (retardées +++)
- **Dysplasie** +++, érythroblastes circulants (35%)
- SMD/LAM à **caryotype complexe** (61%) et/ou **mutations TP53** (71%)

SMD/LAM avec prédispositions génétiques



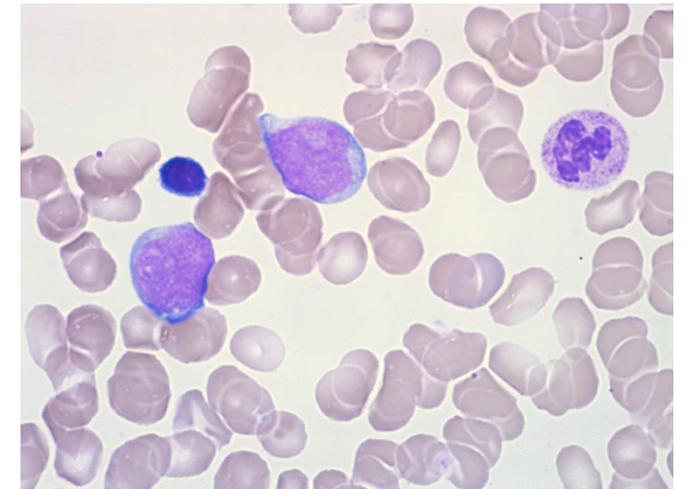
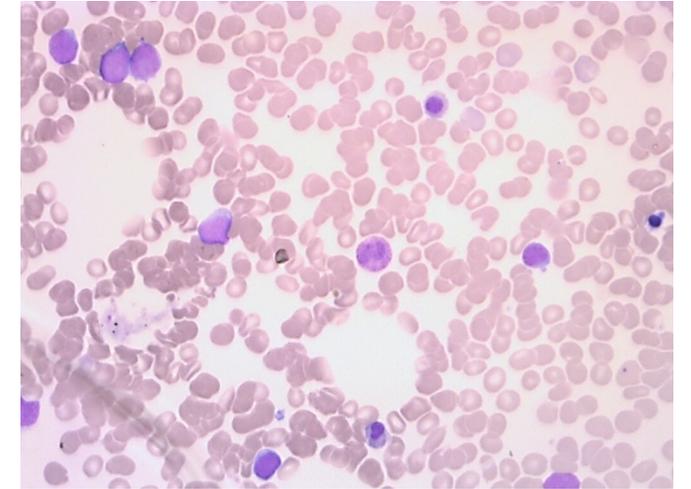
~ 8% des SMD/LAM de l'adulte
 ~ 35% des SMD pédiatriques
 ~ 3% des LAM pédiatriques

A rechercher **chez tout patient avec un diagnostic d'hémopathie maligne susceptible de recevoir une allogreffe de CSH**

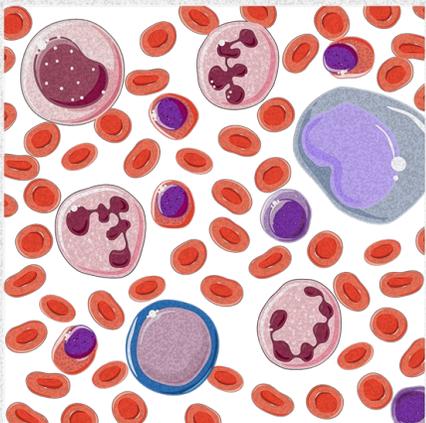
Mutations constitutionnelles de *DDX41*

La plus fréquente des prédispositions aux SMD/LAM (explique 80% des cas chez l'adulte)

- LAM pauciblastiques ou SMD avec excès de blastes
- Age médian au diagnostic : 65 ans
- Hommes (75%), leucopénie (2 G/L), moelle normo ou hypocellulaire
- Bonnes réponses aux traitements (chimio, hypométhylants...)



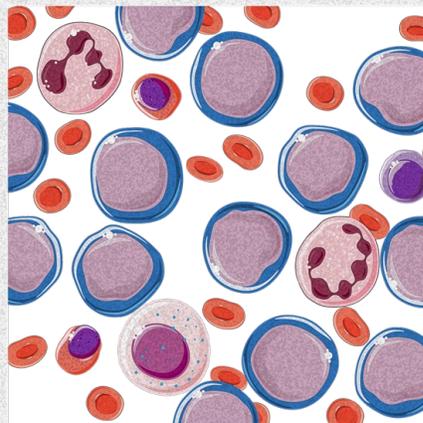
Normal haematopoiesis



Baseline

Progenitor and
mature cells

Canonical AML



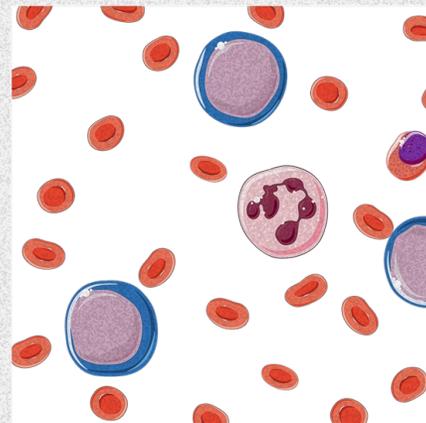
Baseline

Progenitor and
mature cells

→ AML

Myeloblasts

DDX41-related MN



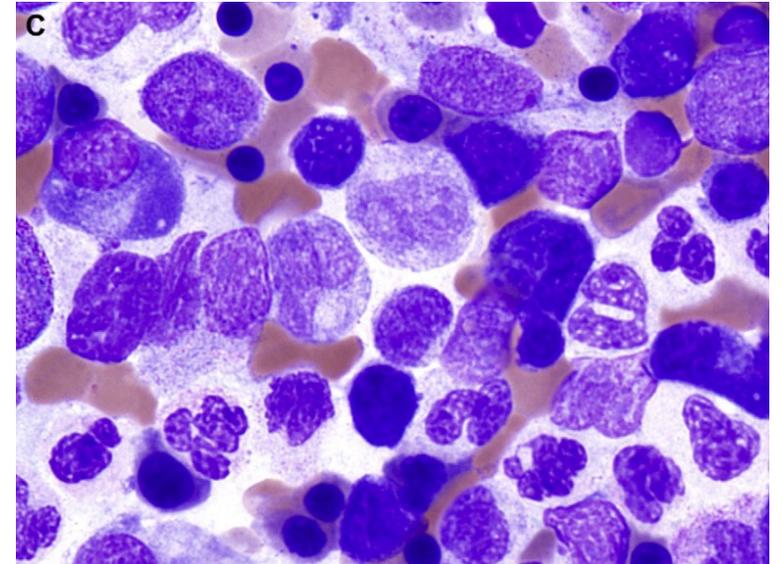
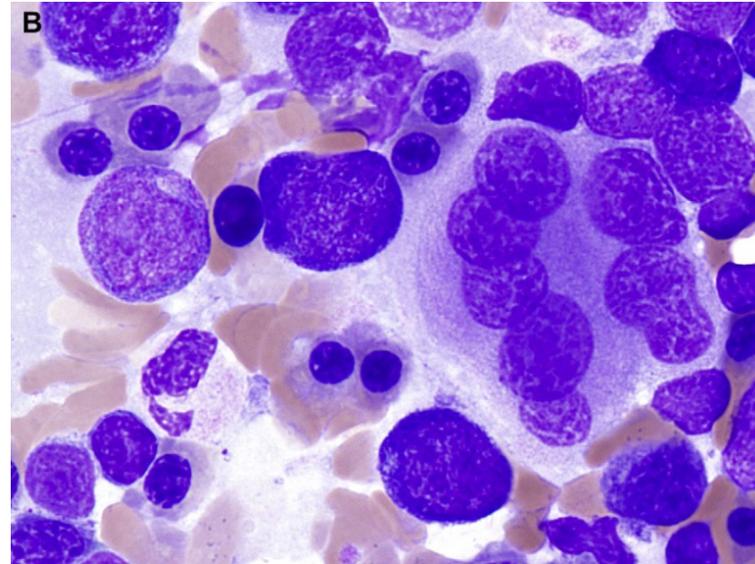
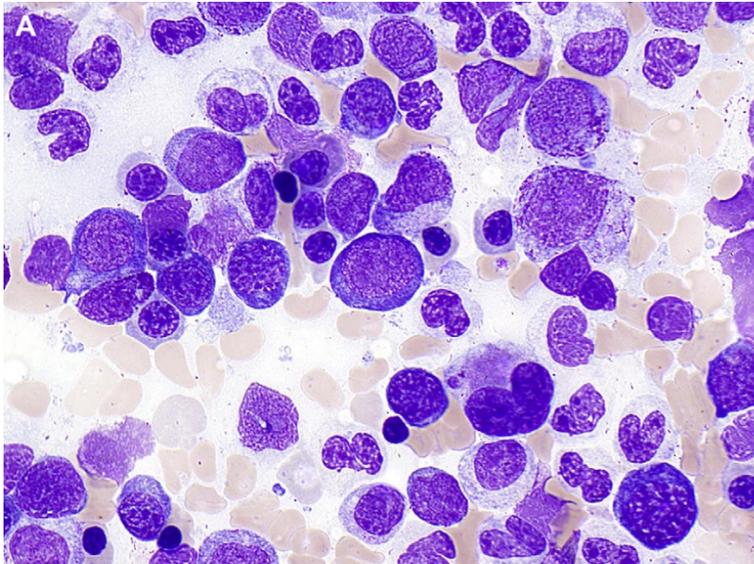
Baseline

Progenitor and
mature cells

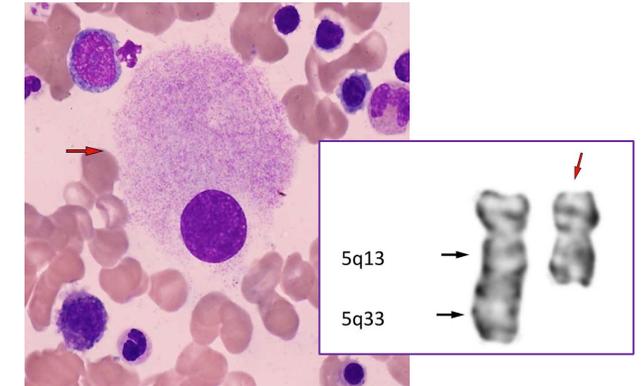
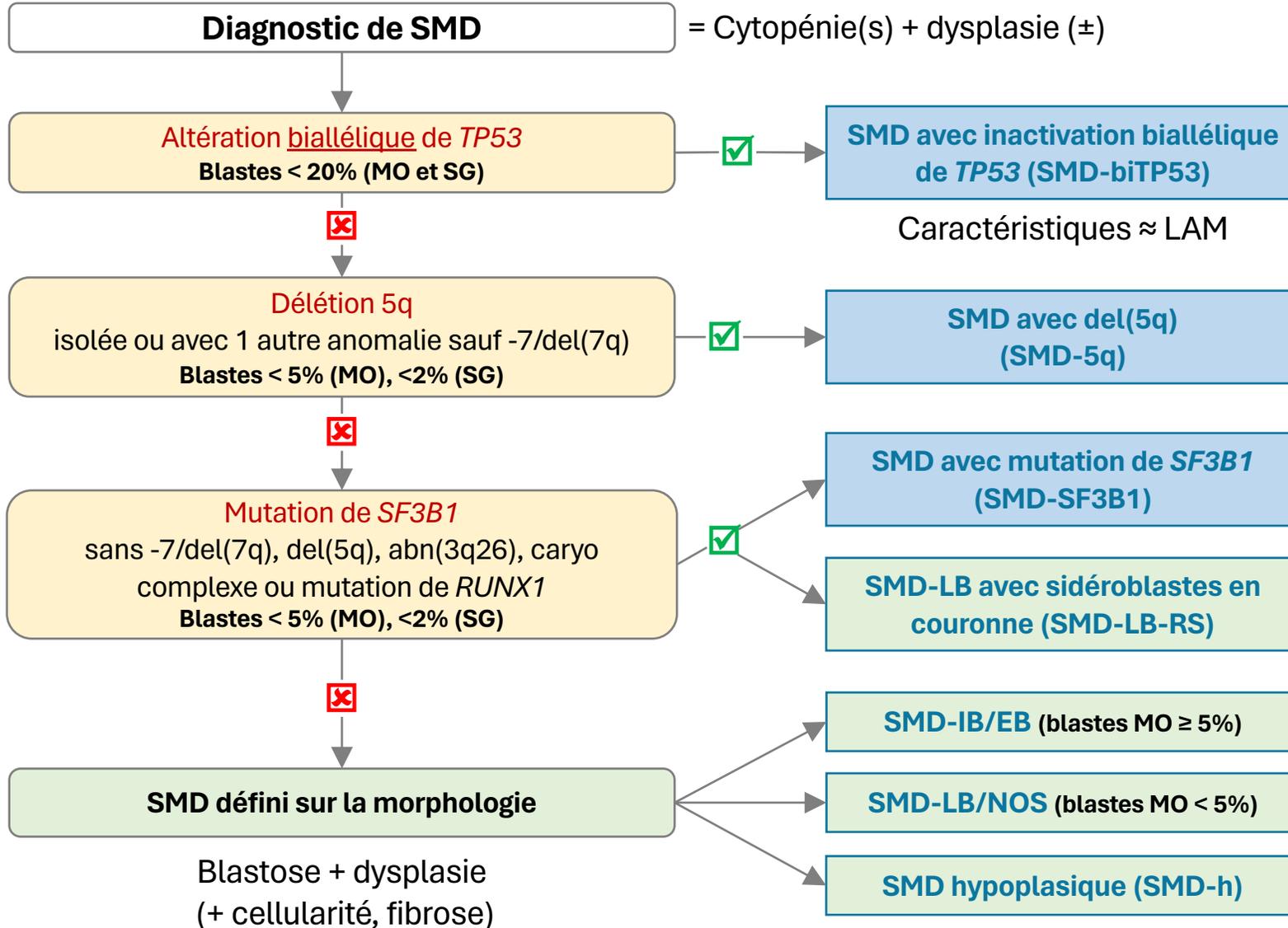
→ AML

Myeloblasts

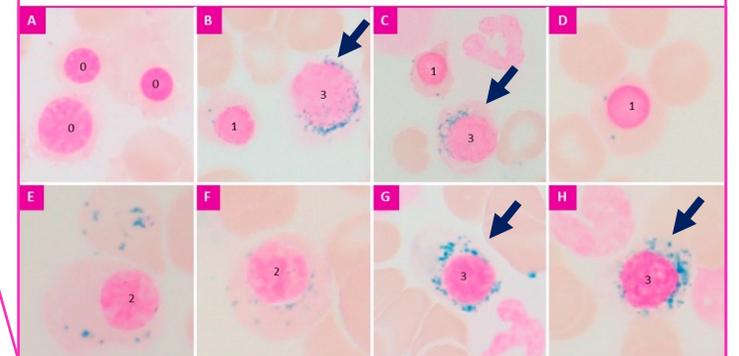
Nouvelle(s) classification(s) des SMD



Nouvelle(s) classification(s) des SMD



WHO seulement : si ring sideroblastes ≥ 15% en l'absence de mutation SF3B1



Classification OMS 2022 des SMD

- **Deux groupes de SMD :**

- SMD définis par les **anomalies génétiques** (biT53, 5q, SF3B1)
- SMD définis par la **cytologie** (blastose et dysplasie)

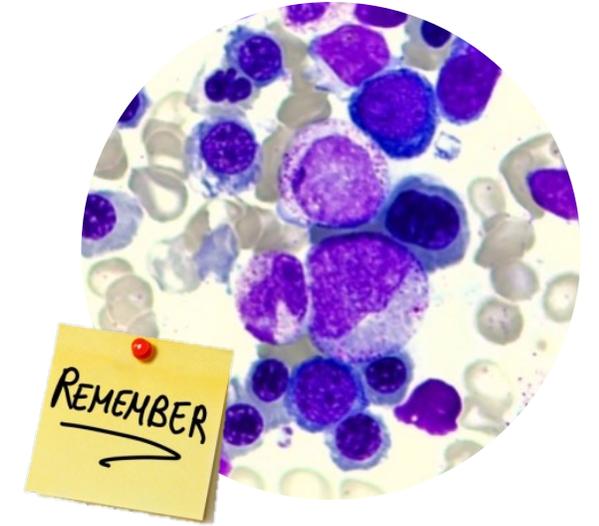
- **Critères diagnostiques**

- **Cytopénie(s)** : Hb <13 g/dl ♂ / <12 g/dL ♀, PNN < $1.8 \times 10^9/L$, plq < $150 \times 10^9/L$
- **Dysplasie** ($\geq 10\%$ de la lignée concernée)

- **Exclusion des cas avec :**

- Leucocytose ($> 13 \times 10^9/L$)
- Thrombocytose (sauf MDS-5q)
- Monocytose

→ Classification en SMD/SMP



- **Reconnaissance des situations « prémalignes »** (CHIP, CCUS) → différence entre CCUS et MDS repose sur la dysplasie
- **Des sidéroblastes en couronnes $\geq 15\%$** restent un critère en l'absence de mutation de *SF3B1* selon l'OMS (\neq ICC)
- **Attention aux LAM avec définition génétique** (blastose optionnelle: e.g. LAM avec mutation *NPM1*)

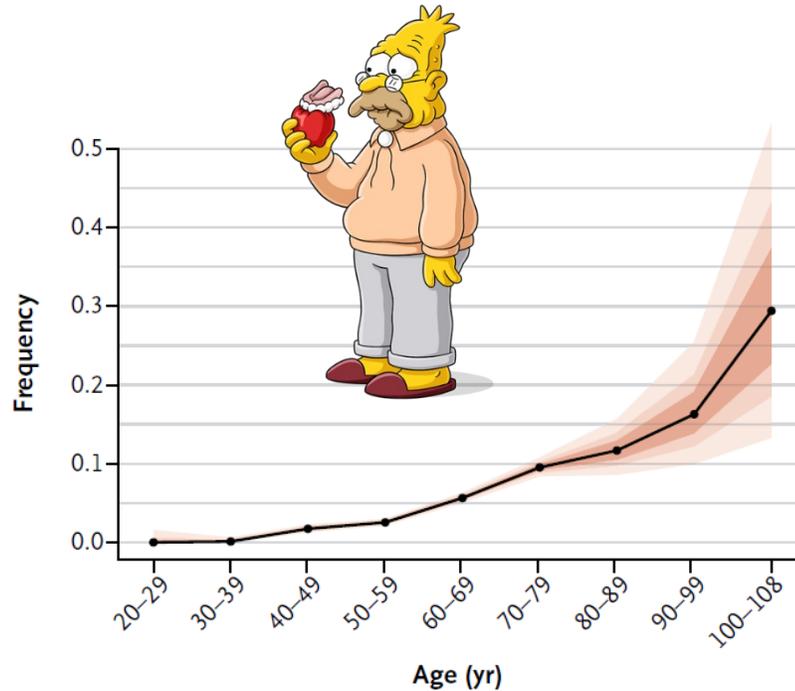
Hématopoïèse clonale

Présence de **mutations somatiques** chez un individu **sans hémopathie maligne**

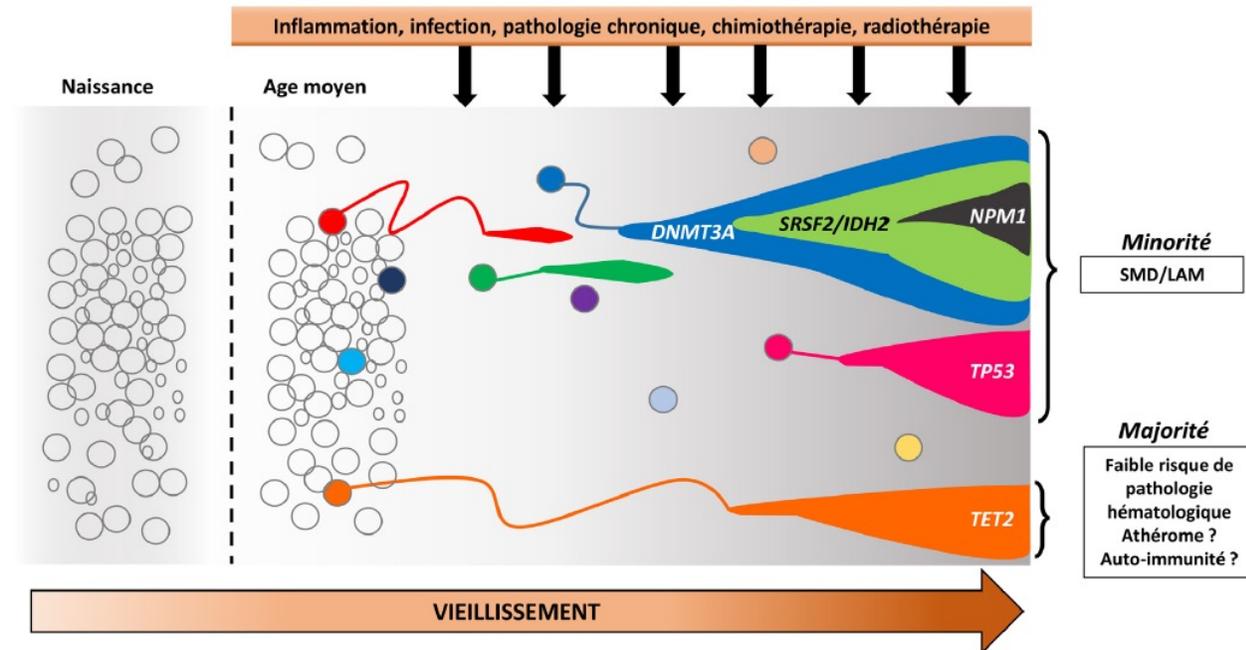
- **CHIP**: clonal hematopoiesis of indeterminate potential (VAF $\geq 2\%$)
- **CCUS**: clonal cytopenia of undetermined significance

Phénomène **lié à l'âge**. Risque variable (cardiovasculaire >>>> hémato).

	CHIP	CCUS	SMD
Clonality	+	+	+
Dysplasia	<10%	<10%	>10%
Cytopenias	-	+	+
BM blast %	<5%	<5%	<20%



Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. New England Journal of Medicine. 2014;371(26):2488-2498.



Danlos F-X, Papo M, Micol J-B. La Revue de Médecine Interne. 2019;40(10):684-692.

Mme P. 40 ans

- Altération de l'état général d'aggravation progressive depuis 2 mois
- Aucun antécédent
- Bilan biologique :
 - Anémie 7.3 g/dL normocytaire arégénérative
 - Thrombopénie 89 G/L
 - Leucocytes 4.6 G/L dont PNN 2.8 G/L



Mme P. 40 ans

Frottis très riches

Excès de myéloblastes 6%

- Granulations
- Corps d'Auer rares

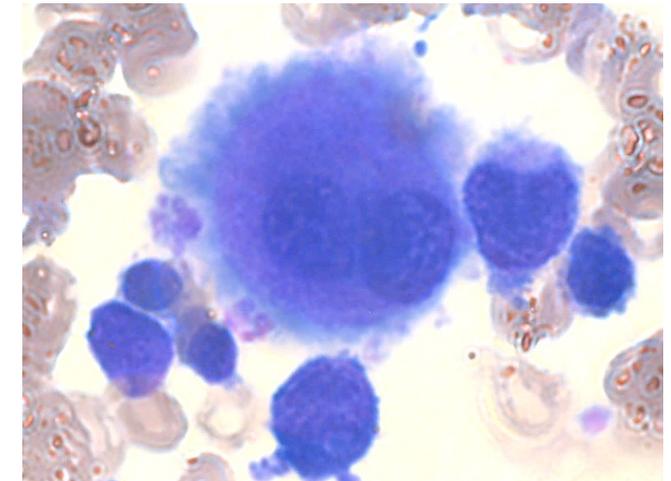
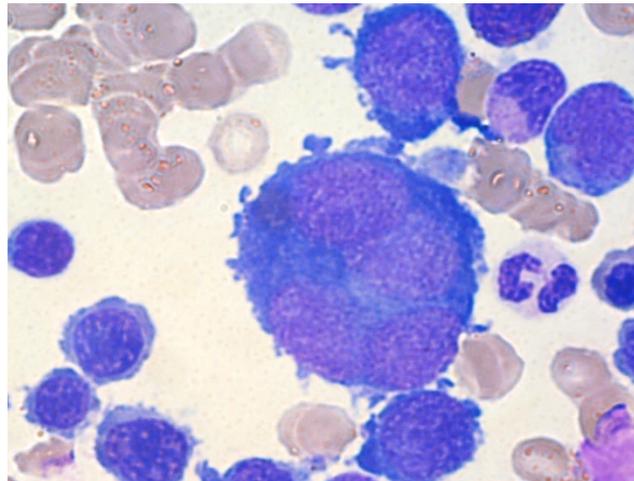
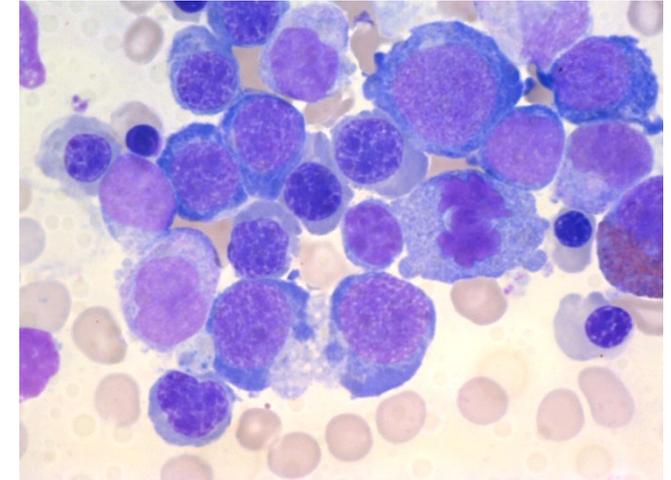
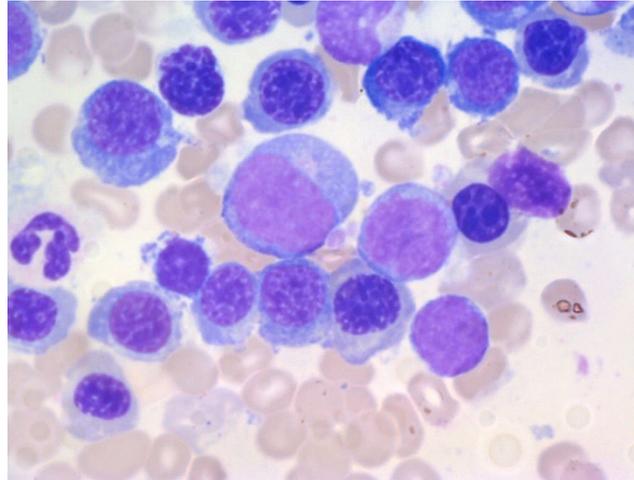
Hyperplasie érythroblastique 72%

- Equilibrée

Dysérythropoïèse > 10% (multinucléarité, bourgeonnements nucléaires)

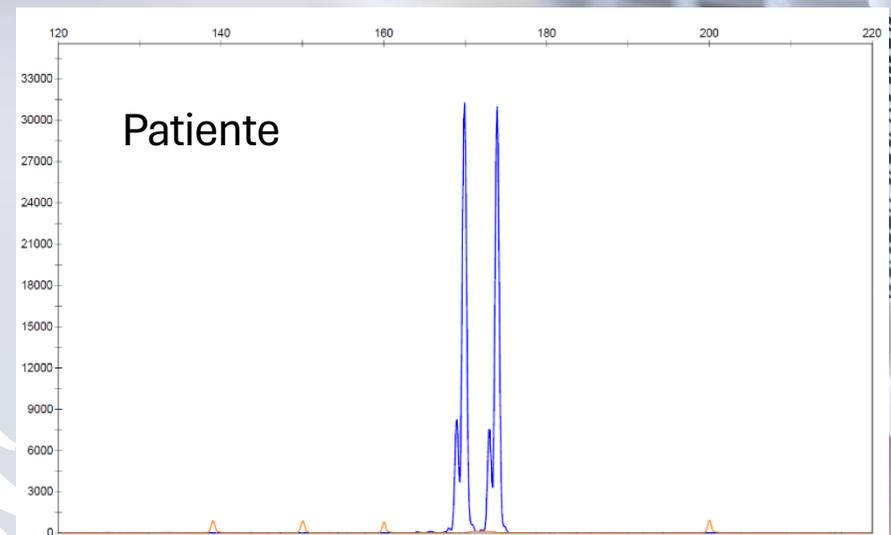
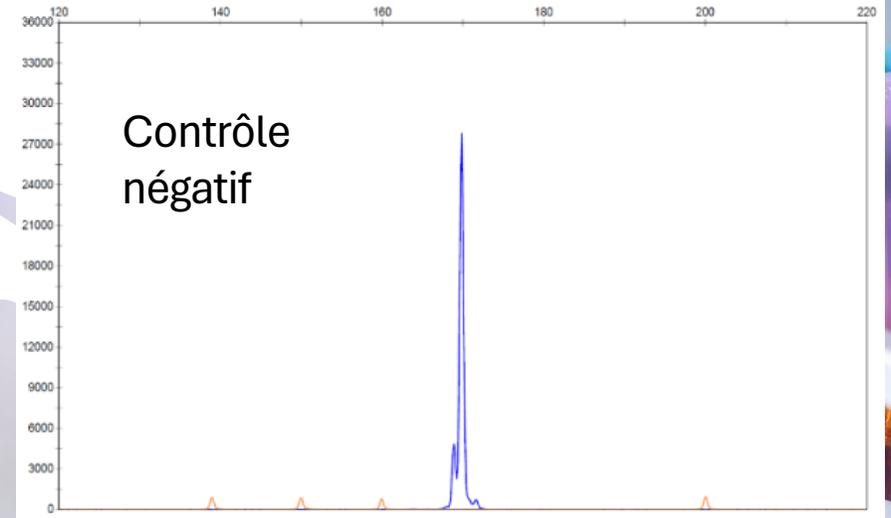
Dysmégacaryopoïèse > 10% (microméga, multinucléarité)

Dysgranulopoïèse > 10% (hypogranulation)



Mme P. 40 ans

Caryotype normal 46,XX [20]



Biologie moléculaire : mutation du gène **NPM1**

Quel diagnostic ?

⚠ **Implications thérapeutiques importantes chez un sujet jeune**

FAB 1976 : AREB (seuil blastes LAM = 30%)

- Blastes > 5% + corps d'Auer
- Dysplasie des 3 lignées

OMS 2001 : LAM6 (seuil blastes LAM = 20%)

- Précurseurs érythroïdes ≥ 50%
- Blastes ≥ 20% des cellules nucléées non-érythroblastiques de la MO

OMS 2008 : LAM6

OMS 2016 : SMD-EB2 (disparition de la LAM6)

OMS 2022 : LAM avec mutation de NPM1 (pas de seuil de blastes LAM) → **chimiothérapie seule ?**

ICC 2022 : SMD-EB (seuil blastes LAM = 10% si NPM1) → **greffe de CSH d'emblée ?**

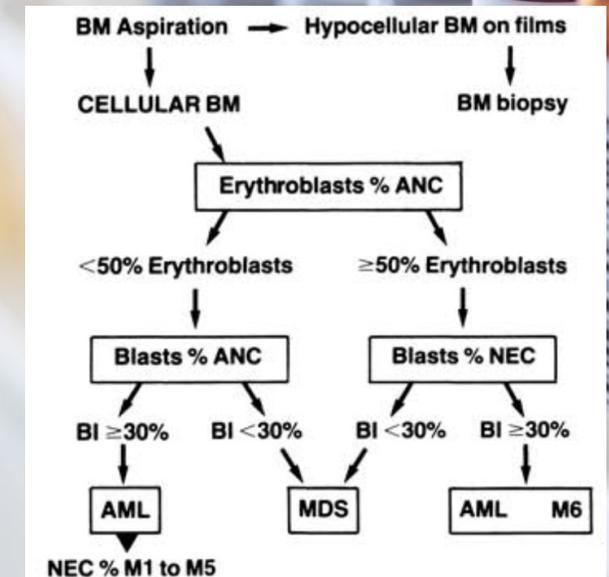
LAM6 = érythroleucémie = LAM érythroïde/myéloïde

Cytologie MO :

- Précurseurs érythroïdes : 72%
- Blastes : 6% + corps d'Auer
= 21% des cellules nucléées non-érythroblastiques
- Dysplasie des 3 lignées

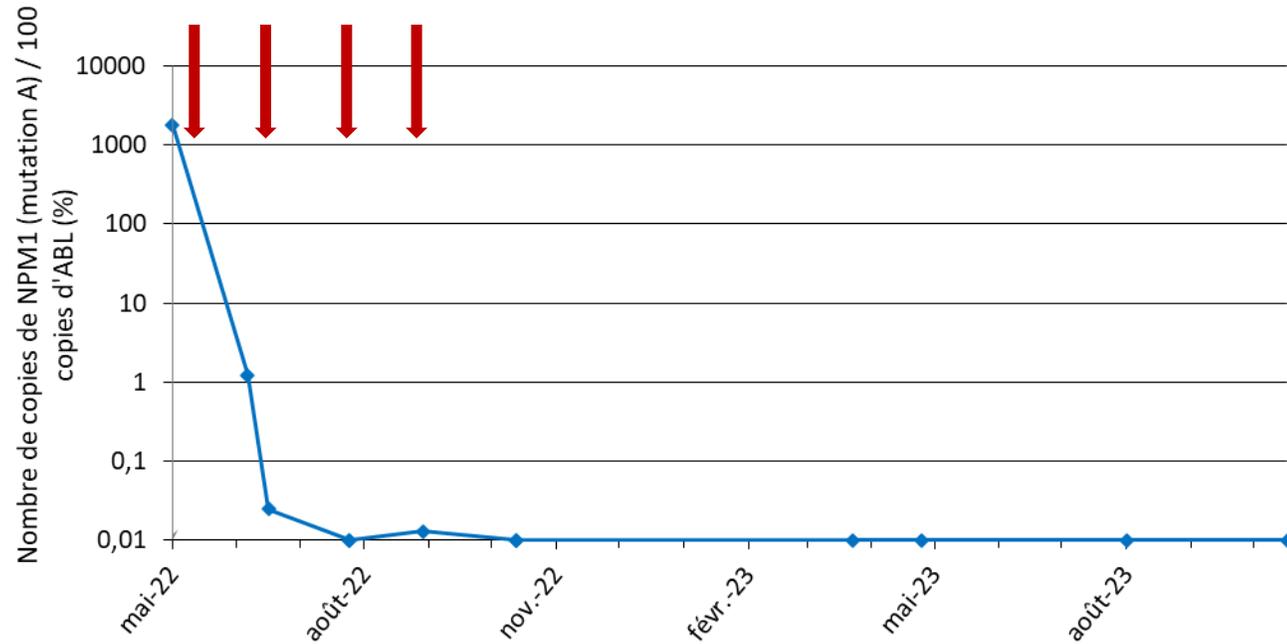
Cytogénétique : normale

Biologie moléculaire : mutation *NPM1*



Mme P. 40 ans

- Diagnostic de LAM retenu
- Chimiothérapie intensive sans indication d'allogreffe de CSH (pronostic favorable des mutations *NPM1*)



Conclusion : How to publish in hematology ?

- **Paper 1:** Write a classification and ask a friend/colleague (enemy?) to write another classification
 - **Paper 2:** Explain why you disagree with the other classification
 - **Paper 3:** Write about the urgent need to harmonize classifications
 - **Paper 4:** Compare the two classifications and argue they are not so different after all
 - **Paper 5:** Propose a new classification
-
- Additional tip1: Consider revisiting every 5 years
 - Additional tip2: Improve your H-index by citing your previous paper

Conclusion : nouveautés de la classification OMS 2022

- Les LAM et SMD sont classés en 2 catégories :
 - Selon **anomalies génétiques classantes**
 - Selon **% de blastes et morphologie** (dysplasie/différenciation cellulaire)
- Blastose « optionnelle » pour la plupart des LAM avec anomalies génétiques classantes
- Les syndromes myélodysplasiques sont renommés **néoplasies myélodysplasiques** (l'abréviation SMD est conservée).
- Définition de l'**hématopoïèse clonale** (CHIP et CCUS) comme un état pré-SMD/LAM.
- Les anomalies constitutionnelles sont ajoutées comme **qualificatifs diagnostiques**, de même que l'exposition aux traitements ou la connaissance d'un SMD ou SMD/SMP préalable.