

THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia

Daniel A. Arber,¹ Attilio Orazi,² Robert Hasserjian,³ Jürgen Thiele,⁴ Michael J. Borowitz,⁵ Michelle M. Le Beau,⁶ Clara D. Bloomfield,⁷ Mario Cazzola,⁸ and James W. Vardiman⁹

¹Department of Pathology, Stanford University, Stanford, CA; ²Department of Pathology, Weill Cornell Medical College, New York, NY; ³Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA; ⁴Institute of Pathology, University of Cologne, Cologne, Germany; ⁵Department of Pathology, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD; ⁶Section of Hematology/Oncology, University of Chicago, Chicago, IL; ⁷Comprehensive Cancer Center, James Cancer Hospital and Solove Research Institute, The Ohio State University, Columbus, OH; ⁸Department of Molecular Medicine, University of Pavia, and Department of Hematology Oncology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; and ⁹Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL

The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues was last updated in 2008. Since then, there have been numerous advances in the identification of unique biomarkers associated with some myeloid neoplasms and acute leukemias, largely derived from gene expression analysis and next-generation sequencing that can significantly improve the diagnostic criteria as well as

the prognostic relevance of entities currently included in the WHO classification and that also suggest new entities that should be added. Therefore, there is a clear need for a revision to the current classification. The revisions to the categories of myeloid neoplasms and acute leukemia will be published in a monograph in 2016 and reflect a consensus of opinion of hematopathologists, hematologists, oncologists, and geneticists.

The 2016 edition represents a revision of the prior classification rather than an entirely new classification and attempts to incorporate new clinical, prognostic, morphologic, immunophenotypic, and genetic data that have emerged since the last edition. The major changes in the classification and their rationale are presented here. (*Blood*. 2016; 127(20):2391-2405)

CLASSIFICATION OMS 2016 SMP-SMD

Myeloproliferative neoplasms (MPN)

Chronic myeloid leukemia (CML), *BCR-ABL1*⁺

Chronic neutrophilic leukemia (CNL)

Polycythemia vera (PV)

Primary myelofibrosis (PMF)

PMF, prefibrotic/early stage

PMF, overt fibrotic stage

Essential thrombocythemia (ET)

Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (NOS)

MPN, unclassifiable

Mastocytosis

Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of *PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGFR1*, or with *PCM1-JAK2*

Myeloid/lymphoid neoplasms with *PDGFRA* rearrangement

Myeloid/lymphoid neoplasms with *PDGFRB* rearrangement

Myeloid/lymphoid neoplasms with *FGFR1* rearrangement

Provisional entity: Myeloid/lymphoid neoplasms with PCM1-JAK2

Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN)

Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)

Atypical chronic myeloid leukemia (aCML), *BCR-ABL1*⁻

Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)

MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T)

MDS/MPN, unclassifiable

Myelodysplastic syndromes (MDS)

MDS with single lineage dysplasia

MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)

MDS-RS and single lineage dysplasia

MDS-RS and multilineage dysplasia

MDS with multilineage dysplasia

MDS with excess blasts

MDS with isolated del(5q)

MDS, unclassifiable

Provisional entity: Refractory cytopenia of childhood

Myeloid neoplasms with germ line predisposition

Leucémie myéloïde chronique

Évolution naturelle de la LMC : modification OMS 2016 :

<p>Phase ACCELEREE (PA)</p>	<p>ELN 2013</p> <p>Blastes (Sg ou Mo) 15-29%</p> <p>ou</p> <p>Blastes + promyélocytes > 30% avec blastes < 30%</p> <p>Basophiles SP ≥ 20%</p> <p>Plaquettes < 100 G/L</p> <p>CCA/Phi+ sous ttt</p>	<p>OMS 2016 : <u>1 ou plusieurs des critères suivants</u> :</p> <p>Persistance ou augmentation de la splénomégalie ne répondant pas au traitement</p> <p>GB (> 10 G/L) (NRT)</p> <p>Plaq > 1000 G/L (NRT)</p> <p>Plaquettes < 100 G/L, sans lien avec le traitement</p> <p>Basophiles Sg ≥ 20%</p> <p>Blastes dans le Sg et /ou Mo 10 – 19%</p> <p>Présence d'anomalies cytogénétiques clonales additionnelles au Phi (duplication du Phi, +8, i(17q), trisomie 19...) , ou un caryotype complexe, ou des anomalies en 3q26.2 (EVI1)</p> <p>CCA/Phi+ sous traitement</p>	<p>Clinique</p> <p>NFS-Plaq</p> <p>Myélo</p> <p>CytoG</p>
--	--	--	---

Évolution naturelle de la LMC : 3 phases

Phase **BLASTIQUE** (PB)

ELN 2013

Blastes Sg ou Mo \geq 30%

Prolifération blastique
extramédullaire (sauf rate)

OMS 2008

Blastes Sg ou Mo \geq 20%

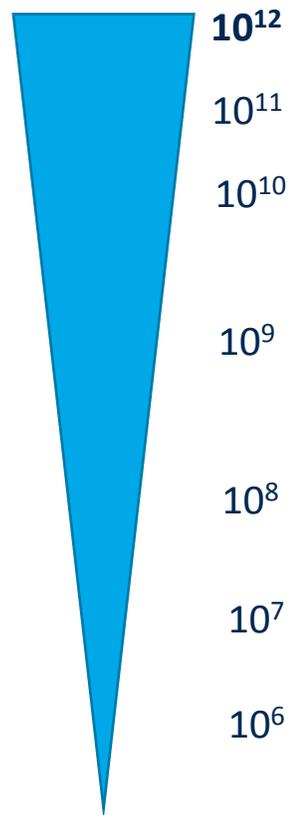
Prolifération blastique
extramédullaire (sauf rate)

Grands amas blastiques à la BOM +

Pas de nouveauté OMS 2016

Réponse au traitement par ITK

Nombre de
cellules
leucémiques



10¹²
10¹¹
10¹⁰
10⁹
10⁸
10⁷
10⁶

Diagnostic, Prétraitement,
ou Rechute Hématologique

Réponse **Hématologique** Complète
(RHC)

Réponse **Cytogénétique** Complète
(RCC)

Réponse **Moléculaire** Majeure
(RMM ou MR3.0)

Réponse Moléculaire Profonde

-----Transcrits non détectables-----

Ratio BCR-ABL
Selon l'échelle
Internationale

100%

10%

1%

≤ 0,1% BCR-ABL^{IS}

MR 4.0 ≤ 0,01% BCR-ABL^{IS}

MR 4.5 ≤ 0,0032% BCR-ABL^{IS}

MR 5.0 ≤ 0,001% BCR-ABL^{IS}

REVIEW

Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia

NCP Cross^{1,2}, HE White^{1,2}, D Colomer³, H Ehrencrona⁴, L Foroni⁵, E Gottardi⁶, T Lange⁷, T Lion⁸, K Machova Polakova⁹, S Dulucq¹⁰, G Martinelli¹¹, E Oppliger Leibundgut¹², N Pallisgaard¹³, G Barbany¹⁴, T Sacha¹⁵, R Talmaci¹⁶, B Izzo¹⁷, G Saglio⁶, F Pane^{17,18}, MC Müller¹⁹ and A Hochhaus²⁰

Treatment of chronic myeloid leukemia (CML) with tyrosine kinase inhibitors has advanced to a stage where many patients achieve very low or undetectable levels of disease. Remarkably, some of these patients remain in sustained remission when treatment is withdrawn, suggesting that they may be at least operationally cured of their disease. Accurate definition of deep molecular responses (MRs) is therefore increasingly important for optimal patient management and comparison of independent data sets. We previously published proposals for broad standardized definitions of MR at different levels of sensitivity. Here we present detailed laboratory recommendations, developed as part of the European Treatment and Outcome Study for CML (EUTOS), to enable testing laboratories to score MR in a reproducible manner for CML patients expressing the most common *BCR-ABL1* variants.

Leukemia (2015) 29, 999–1003; doi:10.1038/leu.2015.29

**Nouveauté 2015
mais pas
dans OMS 2016 !!!**

Définition de la résistance aux ITK : OMS 2016

« Résistance » si :

RESISTANCE « hématologique » au 1^{er} ITK (ou absence de réponse hématologique complète)

OU

Toute **RESISTANCE « hématologique »**, « **cytogénétique** » ou « **moléculaire** » à au moins **2 ITK séquentiels**

OU

Survenue de **2 mutations ou plus** de BCR-ABL1 pendant le traitement par ITK

CRITERES PROVISOIRES

Résistances à l'Imatinib (primaires ou secondaires)

PAS ds OMS 2016

Mécanismes

BCR-ABL dépendants

BCR-ABL indépendants

Faibles concentrations intra-cellulaires d'Imatinib ?

Amplification de BCR-ABL ?

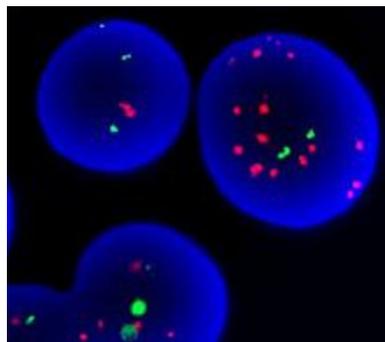
Mutation domaine kinase d' ABL ?

Dosage plasmatique d'Imatinib

FISH pour BCR-ABL

Séquençage ABL = T315I et autres

TKI insensitive mutations (*in vitro*):



	imatinib (nM)	nilotinib (nM)	dasatinib (nM)	
Native Bcr-Abl	260	13	0.8	<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div style="width: 10px; height: 10px; background-color: green; margin-bottom: 2px;"></div> Sensitive <div style="width: 10px; height: 10px; background-color: yellow; margin-bottom: 2px;"></div> Intermediate sensitivity <div style="width: 10px; height: 10px; background-color: red; margin-bottom: 2px;"></div> Insensitive </div>
M244V	2000	35	1.3	
G250E	1350	45	1.6	
Q252H	1325	70	3.4	
Y253F	3475	125	1.4	
Y253H	~4430	450	1.3	
E255K	4200	200	5.6	
E255V	~4430	430	11	
V299L	540	nd	16	
F311L	480	23	1.3	
T315A	971	61	125	
T315I	~4430	~2000	~200	
F317L	1050	39	7.4	
F317V	360	nd	57	
M351T	380	35	1.1	
E355G	2300	nd	1.8	
F359V	1825	175	2.2	
V378I	1630	51	0.6	
L387M	1000	48	2	
H396P	850	41	0.6	
H396R	1750	41	1.3	

O'Hare et al; Blood 2007

Polycythemia Vera (PV)

TE

MF et preMF

Importance de la BOM +++

CALR

Polycythemia Vera (PV) Vaquez

Critères diagnostiques

OMS 2016

M1 + M2 + M3

ou

M1 + M2 + m

Ou

M1 + M3 + m si Hb ↑↑

Critères majeurs		
Hb, Ht	Homme Hb > 16.5 g/dL ou Ht > 49 % ou Masse sanguine augmentée	Femme Hb > 16 g/dL ou Ht > 48 % ou Masse sanguine augmentée
BOM	Hypercellularité 3 lignées	
JAK2	V617F(exon 14) ou exon 12	
Critère mineur		
EPO	Dosage sérique subnormal	

Biologie moléculaire

- **MUTATION JAK2 V617F = exon 14 de JAK2**

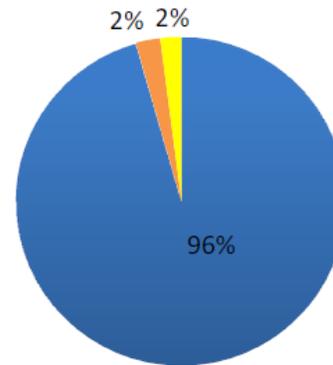
- 96% des cas
- Souvent % d'allèles mutés > 50%

- **MUTATION JAK2 exon 12**

- 2% des cas

- **Pas de MUTATION CALR**

Polyglobulie de
Vaquez
(n=920)



JAK2V617F

Mutation JAK2 exon 12



Mutation CALR



PV JAK2 sauvage



Triple Négatif



Mutation MPL

Thrombocytémie essentielle

Critères diagnostiques OMS 2016

- **TE si 4 critères majeurs ou les 3 premiers et le critère mineur**
- **Critères MAJEURS = 4**
 - Numération **plaquettaire** > 450 G/L
 - **BOM** montrant une prolifération principalement de la lignée mégacaryocytaires avec nombre augmenté de grands mégacaryocytes matures au noyau hyperlobé. Pas d'augmentation significative ou de hiatus dans la lignée granulocytaire ou érythroblastique, et absence ou rare augmentation des fibres de réticuline
 - **Exclusion** LMC Phi+, une PV, une MF, un SMD ou une autre néoplasie myéloïde
 - Présence d'une **mutation JAK2, CALR ou MPL**
- **Critère MINEUR:**
 - Présence d'un marqueur clonal ou absence de signe en faveur d'une thrombocytose réactionnelle

- **OMS 2016 : DIFFERENCIER**

- « vraie » TE
- Stade préfibrotique « prePMF »



**INTERET DE REALISER
UNE BOM +++**

Biologie moléculaire

- **MUTATION JAK2 V617F**

- 50 à 60% des cas
- Souvent % d'allèles mutés <50%
- JAK2 exon 14 (exon 12 : <5% des cas)
- Association JAK2 muté et thromboses

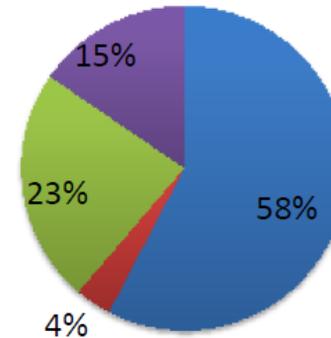
- **MUTATION CALR**

- 25% des cas
- « Profil CALR muté » :
Plaquettes + élevées / risque thrombotique +
risque d'évolution en MF augmenté

- **MUTATION MPL W515K/L**

- 5% des cas

Thrombocytémie
essentielle



JAK2V617F



Mutation CALR



Triple Négatif



Mutation JAK2 exon 12



PV JAK2 sauvage



Mutation MPL



SEULEMENT 15% des TE ne présentent pas de mutations JAK2/CALR/MPL

Myélofibrose primitive

Critères diagnostiques OMS 2008

CRITÈRES MAJEURS	1	Mégacaryocytes atypiques ↑ avec fibrose (réticuline ou collagène) ou Si pas de fibrose : altération des MK + Hypercellularité médullaire avec hyperplasie granuleuse et érythropoïèse ↓ (stade préfibrotique)
	2	Exclusion de : PV, LMC BCR-ABL1+, SMD ou autre néoplasie myéloïde
	3	Mutation JAK2V617F + (≈50%) ou autre marqueur clonal (ex MPLW515K/L) ou En absence de marqueurs de clonalité, exclusion d'une fibrose médullaire ou d'altération secondaire à une infection, une MAI, une leucémie à tricholeucocytes ou autre néoplasie lymphoïde, à un cancer métastatique ou autre myélopathie chronique toxique.
CRITÈRES MINEURS	1	Erythromyélocytémie
	2	LDH sériques ↑
	3	Anémie
	4	Splénomégalie

DIAGNOSTIC : LES 3 CRITÈRES MAJEURS + 2 CRITÈRES MINEURS

Critères diagnostiques OMS 2016

Stade préfibrotique/précoce = Pré MFI

CRITÈRES MAJEURS	1	Mégacaryocytes atypiques ↑ sans fibrose (réticuline ≤ stade 1) avec ↑ de la cellularité compte tenu de l'âge, une prolifération granulocytaire et souvent ↓ érythropoïèse
	2	Exclusion de : PV, LMC BCR-ABL1+, SMD ou autre néoplasie myéloïde
	3	Mutation JAK2V617F (≈50%) , CALR , MPL ou autre marqueur clonal ou Fibrose réticuline minime.
CRITÈRES MINEURS	1	Anémie non attribuable à une co-morbidité
	2	GB > 11 G/L
	3	Splénomégalie palpable
	4	LDH sériques ↑

DIAGNOSTIC : LES 3 CRITÈRES MAJEURS + 1 CRITÈRE MINEUR

Critères diagnostiques OMS 2016

MFI

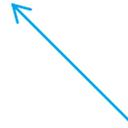
CRITÈRES MAJEURS	1	Mégacaryocytes atypiques ↑ avec fibrose (réticuline ou collagène grade 2 ou 3)
	2	Exclusion de : PV, LMC BCR-ABL1+, SMD ou autre néoplasie myéloïde
	3	Mutation JAK2V617F (≈50%) , CALR, MPL ou autre marqueur clonal ou Absence de fibrose réticuline réactionnelle.
CRITÈRES MINEURS	1	Anémie non attribuable à une co-morbidité
	2	GB > 11 G/L
	3	Splénomégalie palpable
	4	LDH sériques ↑
	5	Erythromyélocytose

DIAGNOSTIC : LES 3 CRITÈRES MAJEURS + 1 CRITÈRE MINEUR

Cytogénétique

- **CARYOTYPE (sang)**
- **EXCLUSION** translocation t(9;22)(q34,q11) ou FISH BCR-ABL négative
- Mais ... si anomalie présente → valeur **PRONOSTIQUE** (reco DIPSS+)
 - normal / +9 / del(13q) / del(20q) : plutôt bon pronostic
 - ANO chr7 / +8 / caryotype complexe : PEJORATIF

Pas dans OMS 2016



Biologie moléculaire

- **MUTATION JAK2 V617F = exon 14 de JAK2**

- 50 à 60 % des cas
- HMZ ou HTZ

- **MUTATION CALR**

- 30% des cas
- JAK2 et CALR mutuellement exclusives
- Si Mutation CALR + ASXL1 = pronostic péjoratif

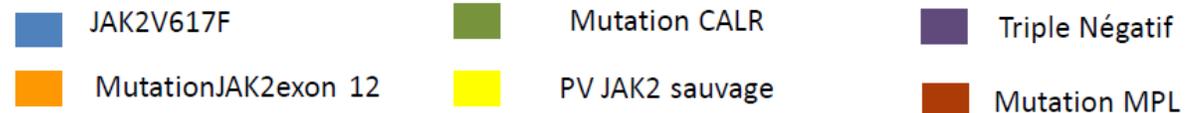
- **MUTATION MPL (W515 K/L)**

- 5 à 10% des cas

- **Si Triple négatif (<10%) :**

→ **MUTATION ASXL1 (30%) , EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1** [reco OMS 2016]

= pronostic péjoratif



Leucémie chronique à neutrophiles

CNL diagnostic criteria

1. PB WBC $\geq 25 \times 10^9/L$

Segmented neutrophils plus band forms $\geq 80\%$ of WBCs

Neutrophil precursors (promyelocytes, myelocytes, and metamyelocytes) $< 10\%$ of WBC

Myeloblasts rarely observed

Monocyte count $< 1 \times 10^9/L$

No dysgranulopoiesis

2. Hypercellular BM

Neutrophil granulocytes increased in percentage and number

Neutrophil maturation appears normal

Myeloblasts $< 5\%$ of nucleated cells

3. Not meeting WHO criteria for *BCR-ABL1*⁺ CML, PV, ET, or PMF

4. No rearrangement of *PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGFR1*, or *PCM1-JAK2*

5. Presence of *CSF3R* T618I or other activating *CSF3R* mutation

or

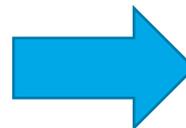
In the absence of a *CSFR3R* mutation, persistent neutrophilia (at least 3 mo), splenomegaly and no identifiable cause of reactive neutrophilia including absence of a plasma cell neoplasm or, if present, demonstration of clonality of myeloid cells by cytogenetic or molecular studies

ELIMINER TOUS LES AUTRES SMP

MUTATION **CSF3R** T618I +++

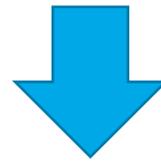
Ou

Si mutation *CSF3R* absente →
persistance Neutrophilie (3mois)
+ anomalie **cytogénétique**
ou **moléculaire**



Hémopathie myéloïde/lymphoïde
avec éosinophilie
et réarrangement
PDGfra, PDGgrb, FGFR1
ou PCM1-JAK2

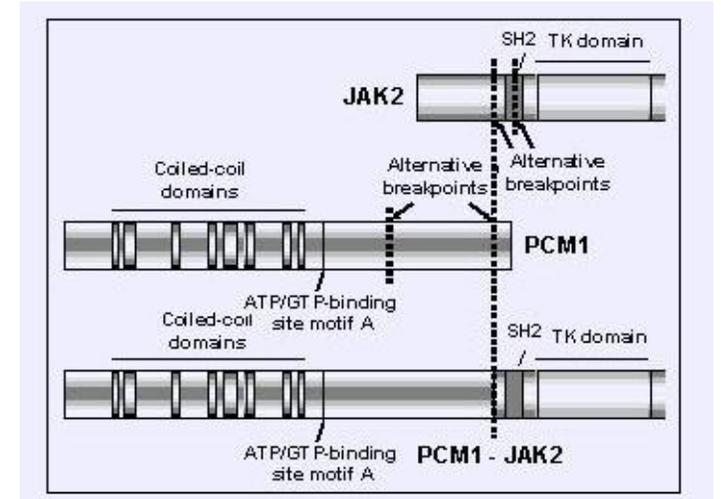
Disease	Presentation	Genetics	Treatment
<i>PDGFRA</i>	Eosinophilia ↑Serum tryptase ↑Marrow mast cells	Cryptic deletion at 4q12 <i>FIP1L1-PDGFRA</i> , at least 66 other partners	<u>Respond to TKI</u>
<i>PDGFRB</i>	Eosinophilia Monocytosis mimicking CMML	t(5;12)(q32;p13.2) <i>ETV6-PDGFRB</i> , at least 25 other partners	<u>Respond to TKI</u>
<i>FGFR1</i>	Eosinophilia Often presents with T-ALL or AML	Translocations of 8p11.2 <i>FGFR1</i> -various partners	<u>Poor prognosis; do not respond to TKI</u>
<i>PCM1-JAK2</i>	Eosinophilia Rarely presents with T-LBL or B-ALL Bone marrow shows left-shifted erythroid predominance and lymphoid aggregates	t(8;9)(p22;p24.1) <i>PCM1-JAK2</i>	<u>May respond to JAK2 inhibitors</u>



CARYOTYPE + FISH et/ou BIOMOL

Mais l'éosinophilie peut être absente !!!

t(8;9)(p22;p24.1) = PCM1-JAK2



Eosinophilie

Myelo/BOM

→ prédominance érythroblastes

→ agrégats lymphocytaires

→ signes de myélofibrose

→ peut se présenter comme une LAL-T ou B

Réponse « éventuelle » anti-JAK2

ENTITE PROVISOIRE

Rq: t(9;12)(p24;p13) ETV6-JAK2 et t(9;22)(p24;q11) – BCR-JAK2 → ne représentent en 2016 des entités OMS → LAL-B Ph- like

Syndromes Myélodysplasiques

THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia

Daniel A. Arber,¹ Attilio Orazi,² Robert Hasserjian,³ Jürgen Thiele,⁴ Michael J. Borowitz,⁵ Michelle M. Le Beau,⁶ Clara D. Bloomfield,⁷ Mario Cazzola,⁸ and James W. Vardiman⁹

¹Department of Pathology, Stanford University, Stanford, CA; ²Department of Pathology, Weill Cornell Medical College, New York, NY; ³Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA; ⁴Institute of Pathology, University of Cologne, Cologne, Germany; ⁵Department of Pathology, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD; ⁶Section of Hematology/Oncology, University of Chicago, Chicago, IL; ⁷Comprehensive Cancer Center, James Cancer Hospital and Solove Research Institute, The Ohio State University, Columbus, OH; ⁸Department of Molecular Medicine, University of Pavia, and Department of Hematology Oncology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; and ⁹Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL

The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues was last updated in 2008. Since then, there have been numerous advances in the identification of unique biomarkers associated with some myeloid neoplasms and acute leukemias, largely derived from gene expression analysis and next-generation sequencing that can significantly improve the diagnostic criteria as well as

the prognostic relevance of entities currently included in the WHO classification and that also suggest new entities that should be added. Therefore, there is a clear need for a revision to the current classification. The revisions to the categories of myeloid neoplasms and acute leukemia will be published in a monograph in 2016 and reflect a consensus of opinion of hematopathologists, hematologists, oncologists, and geneticists.

The 2016 edition represents a revision of the prior classification rather than an entirely new classification and attempts to incorporate new clinical, prognostic, morphologic, immunophenotypic, and genetic data that have emerged since the last edition. The major changes in the classification and their rationale are presented here. (*Blood*. 2016; 127(20):2391-2405)

CONSENSUS FRANÇAIS SUR LES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES (SMD) ET LA LEUCÉMIE MYÉLOMONOCYTAIRE CHRONIQUE : DIAGNOSTIC, CLASSIFICATIONS, TRAITEMENT

Mise à jour 2015

Par le Groupe Francophone des Myéloydysplasies (GFM)

Groupe de travail : P Fenaux*, L Ades M Fontenay, S Raynaud, V Eclache, C Rose, A Guerci- Bresler, E Gyan, M Robin, T Prebet, R Itzykson, T Cluzeau, S Natarajan- Amé, A Stamatoullas, E Wattel, S Park, O Beyne Rauzy, E Solary, D Bordessoule, F Isnard, B Quesnel, I Yakoub Agha ,A Toma, S Thépot, T Braun, C Gardin, S Chèze, J Delaunay, S Dimicoli, O Kosmider, A Renneville, C Preudhomme, F Chermat, N Vey, F Dreyfus, (*coordonnateur)

OMS 2008

	SANG	MOELLE
Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée	1 ou 2 cytopénies Blastes < 1%	1 lignée dysplasique Blastes < 5% Sidéroblastes en anneau < 15%
Anémie réfractaire sidéroblastique	Anémie Absence de blastes	Dysérythropoïèse isolée Blastes < 5% Sidéroblastes en anneau ≥ 15%
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignées	1 ou plusieurs cytopénies Blastes < 1 %, sans corps d'Auer* Monocytes < 1 G/L	Dysplasie de 2 ou 3 lignées Blastes < 5 % sans corps d'Auer* +/- sidéroblastes en anneau
Anémie réfractaire avec excès de blastes – AREB-1	1 ou plusieurs cytopénies Blastes < 5 %, sans corps d'Auer* Monocytes < 1 G/L	1 ou plusieurs dysplasies Blastes 5 – 9% sans corps d'Auer*
AREB-2	1 ou plusieurs cytopénies Blastes 5 - 19 %, +/- corps d'Auer Monocytes < 1 G/L	1 ou plusieurs dysplasies Blastes 10 – 19 % +/- corps d'Auer
Syndrome del(5q)	Anémie, plaquettes N ou ↑ Blastes < 1%	Mk monlobés Blastes < 5% sans corps d'Auer Del(5q) isolée

* Corps d'Auer => AREB2

OMS 2016 (cytologie)

- Intitulés « simplifiés »
- **SMD avec dysplasie uni- ou multilignées**
 - Sans sidéroblastes en anneau
 - Sans excès de blastes
- **SMD avec del(5q) isolée ou 1 anomalie surajoutée (sauf -7/del(7q)) = NOUVEAUTE 2016**
- **SMD avec sidéroblastes en couronne** et dysplasie uni- ou multilignées
 - Sans excès de blastes
- **SMD avec excès de blastes**
 - +/- sidéroblastes en anneau
 - SMD-EB-1 : Blastos sanguins 2-4%, Blastos médullaires 5-9% ⇔ AREB-1
 - SMD-EB-2 : Blastos sanguins 5-19%, Blastos médullaires 10-19% ou corps d'Auer ⇔ AREB2

Table 15. PB and BM findings and cytogenetics of MDS

Name	Dysplastic lineages	Cytopenias*	Ring sideroblasts as % of marrow erythroid elements	BM and PB blasts	Cytogenetics by conventional karyotype analysis
MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)	1	1 or 2	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)	2 or 3	1-3	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)					
MDS-RS with single lineage dysplasia (MDS-RS-SLD)	1	1 or 2	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-RS with multilineage dysplasia (MDS-RS-MLD)	2 or 3	1-3	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with isolated del(5q)	1-3	1-2	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	del(5q) alone or with 1 additional abnormality except -7 or del(7q)
MDS with excess blasts (MDS-EB)					
MDS-EB-1	0-3	1-3	None or any	BM 5%-9% or PB 2%-4%, no Auer rods	Any
MDS-EB-2	0-3	1-3	None or any	BM 10%-19% or PB 5%-19% or Auer rods	Any
MDS, unclassifiable (MDS-U)					
with 1% blood blasts	1-3	1-3	None or any	BM <5%, PB – 1%,‡ no Auer rods	Any
with single lineage dysplasia and pancytopenia	1	3	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any
based on defining cytogenetic abnormality	0	1-3	<15%§	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	MDS-defining abnormality
Refractory cytopenia of childhood	1-3	1-3	None	BM <5%, PB <2%	Any

*Cytopenias defined as: hemoglobin, <10 g/dL; platelet count, <100 × 10⁹/L; and absolute neutrophil count, <1.8 × 10⁹/L. Rarely, MDS may present with mild anemia or thrombocytopenia above these levels. PB monocytes must be <1 × 10⁹/L

†If *SF3B1* mutation is present.

‡One percent PB blasts must be recorded on at least 2 separate occasions.

§Cases with ≥15% ring sideroblasts by definition have significant erythroid dysplasia, and are classified as MDS-RS-SLD.

Table 15. PB and BM findings and cytogenetics of MDS

Name	Dysplastic lineages	Cytopenias*	Ring sideroblasts as % of marrow erythroid elements	BM and PB blasts	Cytogenetics by conventional karyotype analysis
MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)	1	1 or 2	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)	2 or 3	1-3	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)					
MDS-RS with single lineage dysplasia (MDS-RS-SLD)	1	1 or 2	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-RS with multilineage dysplasia (MDS-RS-MLD)	2 or 3	1-3	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with isolated del(5q)	1-3	1-2	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	del(5q) alone or with 1 additional abnormality except -7 or del(7q)
MDS with excess blasts (MDS-EB)					
MDS-EB-1	0-3	1-3	None or any	BM 5%-9% or PB 2%-4%, no Auer rods	Any
MDS-EB-2	0-3	1-3	None or any	BM 10%-19% or PB 5%-19% or Auer rods	Any
MDS, unclassifiable (MDS-U)					
with 1% blood blasts	1-3	1-3	None or any	BM <5%, PB – 1%,‡ no Auer rods	Any
with single lineage dysplasia and pancytopenia	1	3	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any
based on defining cytogenetic abnormality	0	1-3	<15%§	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	MDS-defining abnormality
Refractory cytopenia of childhood	1-3	1-3	None	BM <5%, PB <2%	Any

*Cytopenias defined as: hemoglobin, <10 g/dL; platelet count, <100 × 10⁹/L; and absolute neutrophil count, <1.8 × 10⁹/L. Rarely, MDS may present with mild anemia or thrombocytopenia above these levels. PB monocytes must be <1 × 10⁹/L

†If *SF3B1* mutation is present.

‡One percent PB blasts must be recorded on at least 2 separate occasions.

§Cases with ≥15% ring sideroblasts by definition have significant erythroid dysplasia, and are classified as MDS-RS-SLD.

Table 15. PB and BM findings and cytogenetics of MDS

Name	Dysplastic lineages	Cytopenias*	Ring sideroblasts as % of marrow erythroid elements	BM and PB blasts	Cytogenetics by conventional karyotype analysis
MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)	1	1 or 2	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)	2 or 3	1-3	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)					
MDS-RS with single lineage dysplasia (MDS-RS-SLD)	1	1 or 2	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for
MDS-RS with multilineage dysplasia (MDS-RS-MLD)	2 or 3	1-3	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	
MDS with isolated del(5q)	1-3	1-2	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	
MDS with excess blasts (MDS-EB)					
MDS-EB-1	0-3	1-3	None or any	BM 5%-9% or PB 2%-4%, Auer rods	
MDS-EB-2	0-3	1-3	None or any	BM 10%-19% or PB 5%-19% or Auer rods	
MDS, unclassifiable (MDS-U)					
with 1% blood blasts	1-3	1-3	None or any	BM <5%, PB – 1%,‡ no Auer rods	
with single lineage dysplasia and pancytopenia	1	3	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any
based on defining cytogenetic abnormality	0	1-3	<15%§	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	MDS-defining abnormality
Refractory cytopenia of childhood	1-3	1-3	None	BM <5%, PB <2%	Any

del(5q) isolée ou avec 1 anomalie additionnelle (hors - 7/del(7q)) / autre anomalie cytogénétique

*Cytopenias defined as: hemoglobin, <10 g/dL; platelet count, <100 × 10⁹/L; and absolute neutrophil count, <1.8 × 10⁹/L. Rarely, MDS may present with mild anemia or thrombocytopenia above these levels. PB monocytes must be <1 × 10⁹/L

†If *SF3B1* mutation is present.

‡One percent PB blasts must be recorded on at least 2 separate occasions.

§Cases with ≥15% ring sideroblasts by definition have significant erythroid dysplasia, and are classified as MDS-RS-SLD.

OMS 2016 (cytogénétique)

- **ENTITE SMD avec del(5q) :**
 - soit isolée = 2008
 - soit associée avec 1 anomalie additionnelle (hors anomalie du 7 !) = **2016**

- Rq:
 - Prendre en considération la valeur pronostique de l'**IPSS-R**
 - Si cytopénie + anomalie clonale définie dans l'OMS 2008 (et même sans signe de dysplasie) =SMD
 - Si +8 / del(20q) / -Y sans anomalie morphologique = pas le droit d'affirmer un SMD
 - Données de biologie moléculaire : **ASXL1, TP53 et SF3B1** mais non incluses à ce jour dans la classification pronostique IPSS-R À venir !

PRONOSTIC = le score IPSS-R (2012) = impact en CYTOGENETIQUE

Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes

Peter L. Greenberg,¹ Heinz Tuechler,² Julie Schanz,³ Guillermo Sanz,⁴ Guillermo Garcia-Manero,⁵ Francesc Solé,⁶ John M. Bennett,⁷ David Bowen,⁸ Pierre Fenaux,⁹ Francois Dreyfus,¹⁰ Hagop Kantarjian,⁵ Andrea Kuendgen,¹¹ Alessandro Levis,¹² Luca Malcovati,¹³ Mario Cazzola,¹³ Jaroslav Cermak,¹⁴ Christa Fonatsch,¹⁵ Michelle M. Le Beau,¹⁶ Marilyn L. Slovak,¹⁷ Otto Krieger,¹⁸ Michael Luebbert,¹⁹ Jaroslav Maciejewski,²⁰ Silvia M. M. Magalhaes,²¹ Yasushi Miyazaki,²² Michael Pfeilstöcker,² Mikkael Sekeres,²⁰ Wolfgang R. Sperr,¹⁵ Reinhard Stauder,²³ Sudhir Tauro,²⁴ Peter Valent,¹⁵ Teresa Vallespi,²⁵ Arjan A. van de Loosdrecht,²⁶ Ulrich Germing,¹¹ and Detlef Haase³

¹Stanford University Cancer Center, Stanford, CA; ²Hanusch Hospital, Boltzmann Institute for Leukemia Research, Vienna, Austria; ³Georg August Universität, Göttingen, Germany; ⁴Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain; ⁵The University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; ⁶Hospital del Mar, Barcelona, Spain; ⁷James P. Wilmont Cancer Center, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY; ⁸St James's University Hospital, Leeds, United Kingdom; ⁹Hôpital Avicenne, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) University Paris XIII, Bobigny, France; ¹⁰Hôpital Cochin, AP-HP University of Paris V, Paris, France; ¹¹Heinrich-Heine University Hospital, Düsseldorf, Germany; ¹²Antonio e Biagio e C Arrigo Hospital, Alessandria, Italy; ¹³Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Policlinico San Matteo and University of Pavia, Pavia, Italy; ¹⁴Institute of Hematology and Blood Transfusion, Praha, Czech Republic; ¹⁵Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ¹⁶University of Chicago Comprehensive Cancer Research Center, Chicago, IL; ¹⁷Quest Diagnostics Nichols Institute, Chantilly, VA; ¹⁸Elisabethinen Hospital, Linz, Austria; ¹⁹University of Freiburg Medical Center, Freiburg, Germany; ²⁰Cleveland Clinic, Cleveland, OH; ²¹Federal University of Ceara, Fortaleza, Brazil; ²²Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan; ²³University Hospital of Innsbruck, Innsbruck, Austria; ²⁴University of Dundee, Scotland, United Kingdom; ²⁵Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; and ²⁶VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Cytogenetic prognostic subgroups	Cytogenetic abnormalities
Very good	-Y, del(11q)
Good	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double including del(5q)
Intermediate	del(7q), +8, +19, i(17q), any other single or double independent clones
Poor	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double including -7/del(7q), Complex: 3 abnormalities
Very poor	Complex: >3 abnormalities

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

Table 4. IPSS-R Prognostic Risk Categories/Scores

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



... et la biologie moléculaire des SMD dans l'OMS 2016 ?

- Mutations **constitutionnelles**

- contexte **familial** de SMD et/ou LAM et/ou aplasie médullaire et en l'absence de maladie génétique connue (Fanconi)

→ **GATA2**, *RUNX1*, *CEBPA*, *TERC*, *TERT*, *ANKDR26*

... et la biologie moléculaire des SMD dans l'OMS 2016 ?

- Mutations **somatiques** (présence de mutations dans 80 à 90% des cas)
 - **SMD avec del(5q)** OMS 2016
 - Rechercher mutation **TP53** = résistance au lénalidomide
 - Recherche conseillée dans tous les cas car permet d'identifier un groupe à pronostic péjoratif
 - Association **MDS-RS** et mutation **SF3B1** → pronostic favorable
 - Nouveauté **2016** :
 - SF3B1 muté **ET** Perls RS au-delà de 5% → SMD-RS
 - Si SF3B1 non muté → Perls : RS > 15% pour poser le diagnostic de SMD-RS
 - Si diagnostic de MDS-RS et SF3B1 non muté: pronostic défavorable
 - 5% < %RS < 15% : ? Il faudrait prescrire une demande de recherche de mutation SF3B1 ...

... et la biologie moléculaire des SMD dans l'OMS 2016 ?

Mutations **somatiques** (présence de mutations dans 80 à 90% des cas)

→ Panel moléculaire SMD par NGS

→ impact pronostique (**favorable** – **défavorable**) ?

→ réponse thérapeutique ?

- Gènes impliqués dans la régulation épigénétique de la transcription:

TET2, **ASXL1**, DNMT3A

- Gènes impliqués dans l'épissage:

SF3B1, SRSF2

- Gènes impliqués dans la transcription:

RUNX1, **TP53**, ETV6, BCOR

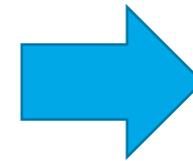
- **RAREMENT** : Gènes impliqués dans la signalisation: FLT3-ITD, **JAK2**, **CALR**, KRAS, NRAS, **MPL**, NPM1 (MDS-RS avec thrombocytose ->mutation JAK2)

PRONOSTIC = le score IPSS (International Prognostic Scoring System)

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

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

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



Score IPSS
= STRATEGIE
THERAPEUTIQUE

Formes frontières
SMP/SMD:
Une entité reconnue !

Caryotype souvent normal ...
et si anomalie → anomalies des SMD !

Intérêt de la biomol +++

Leucémie myélomonocytaire chronique

Critères OMS 2016 LMMC : les 5 critères suivants

1. **Monocytose > 1 G/L, avec monocytes représentant au moins 10 % des cellules de la formule**
2. **Exclusion** : absence de critères OMS évoquant une LMC BCR-ABL1 positive, une SMC, une PV ou une TE
3. **Absence de réarrangements PDGFRA , PDGFRB, FGFR1 , ou PCM1 - JAK2** (doivent être spécifiquement exclus dans les cas avec éosinophilie)
4. **< 20 % de blastes dans la moelle et le sang** (blastes + myéloblastes + monoblastes + promonocytes)
5. **Au moins 1 des critères suivants:**
 - **Dysplasie sur au moins 1 lignée**
 - Si la dysplasie est absente ou minime il faut que les autres critères soient présents et qu'une **anomalie cytogénétique** clonale ou **moléculaire** soit présente dans les cellules hématopoïétiques**ou monocytose** présente depuis au moins > 3 mois et **absence** d'autre cause de monocytose (infection/inflammation/cancer)

Classification OMS 2016

	Sang		Moëlle
LMMC-0	< 2 % blastes Sg	ET	< 5 % blastes MO
LMMC-1	2 - 4 % blastes Sg	ET	5 - 9 % blastes MO
LMMC-2	5 – 19 % blastes Sg	ET/OU	10 – 19 % blastes MO ou présence de corps d'Auer qq soit le nb de blastes

Remarque : 2 catégories

- < 13 G/L (60 % des pts), appelée aussi variante myélodysplasique
- > 13 G/L , ou variante myéloproliférative

Cytogénétique LMMC

- **CARYOTYPE MEDULLAIRE:**

- **Dans tous les cas : EXCLUSION** translocation $t(9;22)(q34;q11)$
- Si **éosinophilie**: exclusion réarrangement **PDFGRA / PDFGRB / FGFR1 / fusion PCM1-JAK2** évoquant l'entité Hémopathies lymphoïdes/myéloïdes avec réarrangement **PDFGRA / PDFGRB / FGFR1 / PCM1-JAK2**
- **Anomalie(s) clonale(s)** (<30% des cas) → valeur pronostique (pas ds OMS2016)

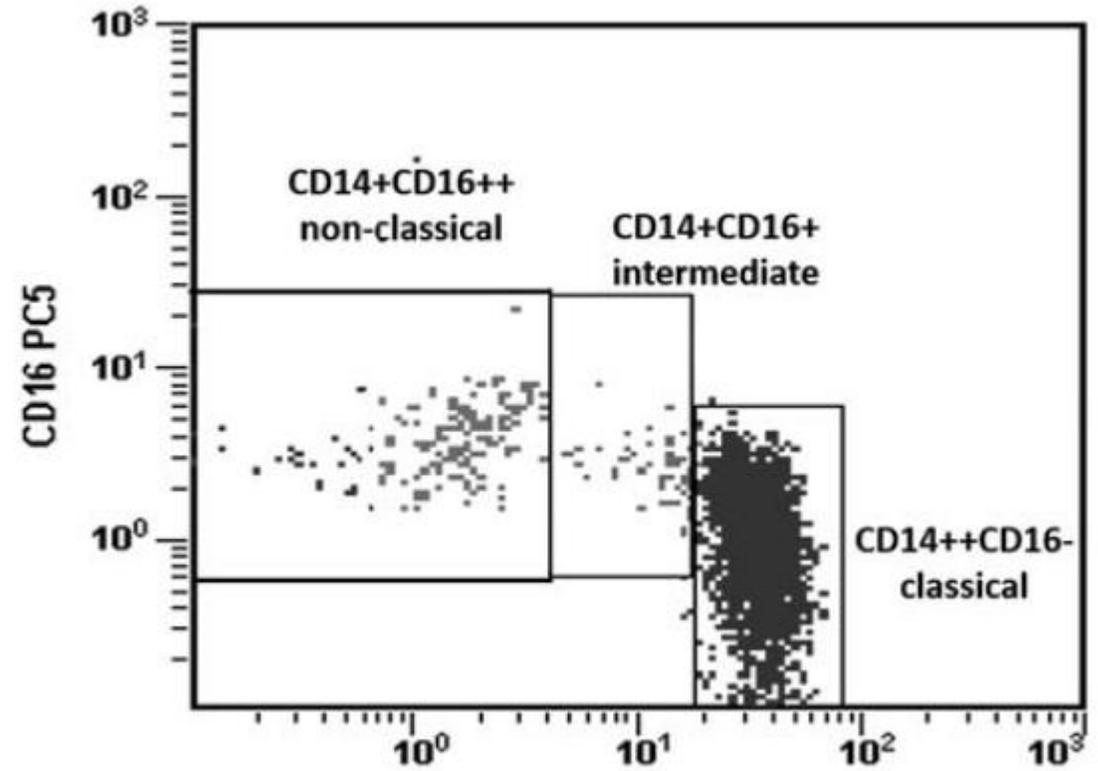
Biologie moléculaire LMMC

- **EXCLUSION BCR-ABL**
 - **EXCLUSION** des mutations **JAK2/CALR/MPL** évoquant une PV / TE / SMC
 - **Si éosinophilie : EXCLUSION** REARRANGEMENTS PDFGRA / PDFGRB / FGFR1 / fusion PCM1-JAK2 évoquant l'entité Hémopathies lymphoïdes/myéloïdes avec réarrangement PDFGRA / PDFGRB/ FGFR1 / PCM1-JAK2
 - **MUTATIONS**
 - **ASXL1** (50% et pronostic PEJORATIF)
 - **TET2** (50%), **SRSF2** (30%)
 - SF3B1
 - **NPM1** (>5% et pronostic PEJORATIF)
 - Autres ...
- } > 80 % des cas

EVOQUE DS OMS 2016

Immunophénotypage dans les LMMC

- **Profil immunophénotypique des monocytes**
 - Monocytes classiques
 - Monocytes intermédiaires
 - Monocytes non-classiques
- Dans les LMMC, augmentation des monocytes classiques
- Valable même avec des monocytoses < 1 G/L
Evite d'attendre 3 mois pour la chronicité, permet de reclasser des SMD avec monocytose médullaire et pas encore sanguine



Monocytes and Macrophages in Flow an ESCCA Initiative on Advanced Analyses of Monocyte Lineage Using Flow Cytometry
Claude Lambert,^{1*} Frank W. M. B. Preijers,² Gulderen Yanikkaya Demirel,³ and Ulrich Sack⁴
Cytometry Part B (Clinical Cytometry)

Les autres formes frontières SMP/SMD OMS 2016

- LMMC et LMMC juvénile
 - Nouvelle définition moléculaire: mutation **PTPN11, KRAS, NRAS, CBL, NF1** [99% des cas]
- LMC atypique, BCR-ABL négatif
 - Nouvelle définition moléculaire: mutation **SETBP1** et **ETNK1** [1/3 des cas]
 - **mutation CSF3R très rare (<10%) et fortement associée avec l'entité LCN**
 - **PAS de mutation JAK2 / CALR / MPL → autres SMP**
- SMP-SMD avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose (ex-RARS-T)
 - **Thrombocytose** > 450 G/L
 - MYELOGRAMME: **dysérythropoïèse** avec **Sidéroblastes** >15% et **dysmégacaryocytopoïèse** (idem TE ou SMC)
 - MUTATION **SF3B1** et MUTATION **JAK2**, CALR, MPL

ENTITE PROVISOIRE