

ELN 2022

Recommendations LAM

> [Blood](#). 2022 Sep 22;140(12):1345-1377. doi: 10.1182/blood.2022016867.

Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN

Hartmut Döhner ¹, Andrew H Wei ², Frederick R Appelbaum ³, Charles Craddock ⁴, Courtney D DiNardo ⁵, Hervé Dombret ⁶, Benjamin L Ebert ⁷, Pierre Fenaux ⁸, Lucy A Godley ⁹, Robert P Hasserjian ¹⁰, Richard A Larson ¹¹, Ross L Levine ¹², Yasushi Miyazaki ¹³, Dietger Niederwieser ¹⁴, Gert Ossenkoppele ¹⁵, Christoph Röllig ¹⁶, Jorge Sierra ¹⁷, Eytan M Stein ¹⁸, Martin S Tallman ¹⁸, Hwei-Fang Tien ¹⁹, Jianxiang Wang ²⁰, Agnieszka Wierzbowska ²¹, Bob Löwenberg ²²

PLAN

- CLASSIFICATION

1. LAM et Hémopathies liées
2. LA de lignée ambiguë
3. Diagnostic qualifieurs
4. LAM avec anomalies génétiques récurrentes : mise à jour
5. Nouvelle catégorie LAM ou LAM/SMD

- STRATIFICATION PRONOSTIQUE

- SUIVI MRD

- TRAITEMENT

CLASSIFICATION ELN 2022

- Nouvelle classification, nouveaux facteurs pronostiques et conduites thérapeutiques
- Nouveau seuil nb de blastes
- Priorité aux entités génétiques cytogénétiques ET moléculaires (intégration du statut mutationnel de gènes) , avec une qualification secondaire pour les anomalies prédisposantes,

1. LAM et néoplasmes liés

2. Leucémie Aiguë de lignée ambiguë

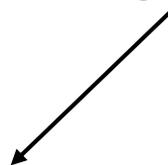
+ Un qualification rajoutée au diagnostic "**Diagnostic qualifiers**" pour les anomalies prédisposantes aux LAM

Table 1. Myeloid neoplasms with germ line predisposition, AML and related precursor neoplasms, and acute leukemias of ambiguous lineage (WHO 2016)

Myeloid neoplasms with germ line predisposition (see Table 2)

| AML and related neoplasms | AML and related neoplasms (cont'd) |
|---|---|
| AML with recurrent genetic abnormalities | Acute myelomonocytic leukemia |
| AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> | Acute monoblastic/monocytic leukemia |
| AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> | Pure erythroid leukemia# |
| Acute promyelocytic leukemia with <i>PML-RARA*</i> | Acute megakaryoblastic leukemia |
| AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A†</i> | Acute basophilic leukemia |
| AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> | Acute panmyelosis with myelofibrosis |
| AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i> | Myeloid sarcoma |
| AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1†</i> | Myeloid proliferations related to Down syndrome |
| Provisional entity: AML with <i>BCR-ABL1</i> | Transient abnormal myelopoiesis |
| AML with mutated <i>NPM1§</i> | Myeloid leukemia associated with Down syndrome |
| AML with biallelic mutations of <i>CEBPA§</i> | Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm |
| Provisional entity: AML with mutated <i>RUNX1</i> | Acute leukemias of ambiguous lineage |
| AML with myelodysplasia-related changes | Acute undifferentiated leukemia |
| Therapy related myeloid neoplasms¶ | MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1**</i> |
| AML, NOS | MPAL with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged |
| AML with minimal differentiation | MPAL, B/myeloid, NOS |
| AML without maturation | MPAL, T/myeloid, NOS |
| AML with maturation | |

LAM-MRC



NOUVELLES ENTITES

For a diagnosis of AML, a marrow blast count of $\geq 20\%$ is required, except for AML with the recurrent genetic abnormalities t(15;17), t(8;21), inv(16), or t(16;16). Adapted from Arber et al.³

1. LAM et hémopathies myéloïdes liées

○ LAM avec anomalies génétiques récurrentes $\geq 10\%$ blastes

- LAP avec t(15;17)(q24;q21) PML::RARA ou autres RARA
- LAM avec t(8;21)(q22;q22) RUNX1::RUNX1T1
- LAM avec inv(16)(p13;q22) CBFβ::MYH11
- LAM avec t(9;11)(p21;q23) MLLT3::KMT2A ou autres KMT2A
- LAM avec t(6;9)(p22;q34) DEK::NUP214
- LAM avec inv(3)(q21q26) t(3;3)(q21;q26) GATA2/MECOM ou autres MECOM
- LAM avec autres translocations rares récurrentes *
- LAM avec mutation de NPM1
- LAM avec mutation CEBPA **bZip in-frame** (mono ou bi allélique)
- LAM avec t(9;22)(q34;q11) BCR::ABL1 $\geq 20\%$ blastes

○ LAM $\geq 20\%$ blastes ou LAM/SMD $\geq 10\%$ blastes

- LAM avec TP53 muté
- LAM avec mutations liées à une myélodysplasie **
- LAM avec anomalies cytogénétiques liées à une myélodysplasie ***
- LAM NOS

○ Sarcome myéloïde

○ Proliférations myéloïdes liées au Syndrome de Down

- Myélopoïèse anormale transitoire
- LAM associée au Syndrome de Down

○ Néoplasme blastique à cellules plasmocytoïdes dendritiques

2. LA de lignée ambiguë

- *LA indifférenciée*
- *MPAL avec t(9;22)(q34;q11) BCR::ABL1*
- *MPAL avec t(v;11q23) réarrangement de KMT2A*
- *MPAL B/myeloïde*
- *MPAL T/myeloïde*

3. Diagnostic qualifieurs

Classification de la LA

à spécifier : +

- **Secondaire à une thérapie**

- Chimiothérapie, radiothérapie ou immunothérapie antérieures

- **Secondaire à un SMD**

- SMD diagnostiqué > 3 mois avant la LAM
- Type à préciser

- **Secondaire à un SMD/NPM**

- SMD/NPM diagnostiqué > 3 mois avant la LAM
- Type à préciser

- **Prédisposition génétique**

- Gène à préciser

+ de possibilité d'accéder à une thérapie , + de LAM « secondaires » peuvent recevoir une allogreffe ou être incluses dans les essais cliniques

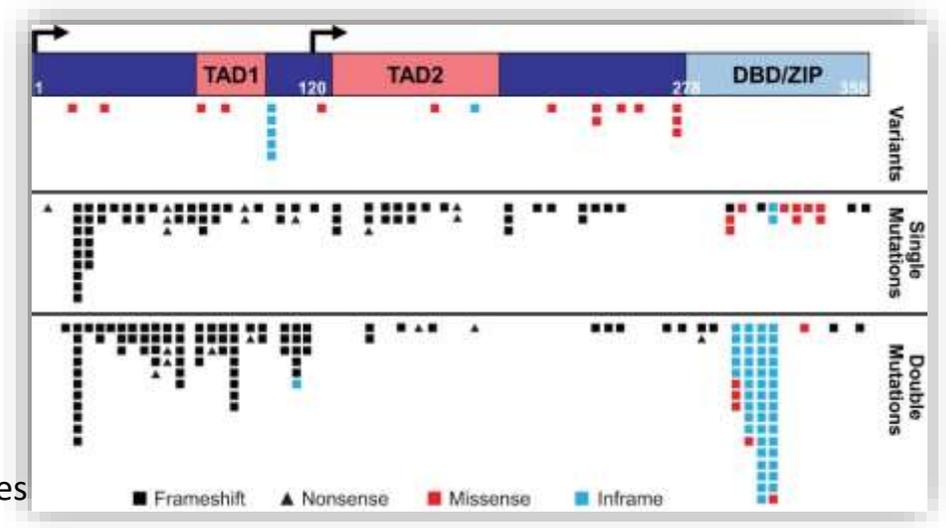
4. LAM avec anomalies génétiques récurrentes : mises à jour

- mutation biallélique de CEBPA → **CEBPA bZIP in-frame** mono/biallélique
région DBD/ZIP = de 278 à 345 acides aminés / 858 à 1035 pb
40% des mutations CEBPA

- Anomalies génétiques récurrentes :

Autres translocations **rares** récurrentes :

- t(1;3)(q36;q21) PRDM16::RPN1 ([anciennement MRC](#))
- t(1;22)(p13;q13) RBM15::MRTFA (mégacaryoblastique)
- t(3;5)(q25;q35) NPM1::LMF1 ([anciennement MRC](#))
- t(5;11)(q35;p15) NUP98::NSD1 // t(11;12)(p15;p13) NUP98::KMDSA // autres
- t(7;12)(q36;p13) ETV6::MXN1
- t(8;16)(p11;p13) KAT6A::CREBBP
- t(10;11)(p12;q24) PICALM::MLLT10
- t(16;21)(p11;q22) FUS::ERG
- t(16;21)(q24;q22) RUNX1::CBFA2T3 // inv(16)(p13q24) CBFA2T3::GLIS



5. Nouvelle catégorie désignée comme LAM ≥ 20% blastes ou SMD/LAM de 10-19% blastes

1. LAM avec **mutation de TP53**
2. LAM avec **mutations liées à une myélodysplasie**

ASXL1 BCOR EZH2 RUNX1 SF3B1 SRSF2 STAG2 U2AF1 ZRSR2

3. LAM avec **anomalies cytogénétiques liées à une myélodysplasie**

| 2017 LAM-MRC | | 2022 Anomalies cytogénétiques |
|---------------------|-------------------|--|
| déséquilibrées | équilibrées | (en l'absence d'autres anomalies catégorisées) |
| Caryotype complexe | t(1;3)(q36;q21) | Caryotype complexe |
| -5 / del5q | t(2;11)(p21;;q23) | (exclues les hyperdiploïdies ≥ 3 trisomies/polysomies) |
| -7 / del7q | t(3;5)(q25;q35) | del5q / t5q / add5q |
| del11q | t(3;21)(q26;q22) | -7 / del7q |
| del12p / t12p | t(5;7)(q32;q11) | +8 |
| -13 / del13q | t(5;10)(q32;q21) | del12p / t12p / add12p |
| i17q / t17p | t(5;12)(q32;p13) | i17q / -17 / add17p / del17p |
| idicXq13 | t(5;17)(q32;p13) | del20q |
| | t(11;16)(q23;p13) | idicXq13 |

 Supprimé
 Ajouté

4. LAM NOS

STRATIFICATION PRONOSTIQUE ELN 2022

POINTS IMPORTANTS

- **Mutation CEBPA**
- **Ratio de l'ITD de FLT3**
- **Reclassement de certaines entités suite aux avancées thérapeutiques**
- **Intégration des marqueurs moléculaires +++**

ELN 2017

Table 5. 2017 ELN risk stratification by genetics

| Risk category* | Genetic abnormality |
|----------------|---|
| Favorable | t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low} † Biallelic mutated <i>CEBPA</i> |
| Intermediate | Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high} † Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low} † (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> † Molecular + Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse |
| Adverse | t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EV11)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype,§ monosomal karyotypell Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high} † Mutated <i>RUNX1</i> ¶ Mutated <i>ASXL1</i> ¶ Mutated <i>TP53</i> # |

2022

| Risque | Anomalies génétiques |
|---------------|---|
| Favorable | t(8;21)(q22;q22) RUNX1::RUNX1T1 inv(16)(p13q22) CBFβ::MYH11 NPM1 muté sans FLT3-ITD CEBPA muté dans la région bZip in-frame |
| Intermédiaire | NPM1 muté avec FLT3-ITD NPM1 non muté avec FLT3-ITD (défavorable 2017) t(9;11)(p21;q23) MLLT3::KMT2A Anomalies cytogénétiques et/ou moléculaires non classées en favorable et défavorable |
| Défavorable | t(6;9)(p23;q34) DEK::NUP214 t(v;11q23) KMT2A réarrangement t(9;22)(q34;q11) BCR::ABL1 t(8;16)(p11;p13) KAT6A::CREBBP inv(3)(q21q26) / t(3;3)(q21q26) GATA2, MECOM t(3q26;v) réarrangement MECOM -5, del5q, -7, -17, abn17p Caryotype complexe excluant les hyperdiploïdies ≥3 trisomies ou polysomies Caryotype monosomal ASXL1 BCOR EZH2 RUNX1 SF3B1 SRSF2 STAG2 U2AF1 ZRSR2 mutés TP53 muté |

| Risque | Anomalies génétiques |
|---------------|--|
| Favorable | t(8;21)(q22;q22) RUNX1::RUNX1T1 inv(16)(p13q22) CBFβ::MYH11 NPM1 muté sans FLT3-ITD CEBPA muté dans la région bZip in-frame |
| Intermédiaire | NPM1 muté avec FLT3-ITD → Δ défavorable si anomalies CYTOGENETIQUES défavorables NPM1 non muté avec FLT3-ITD (défavorable 2017) → Δ défavorable si anomalies génétiques défavorables t(9;11)(p21;q23) MLLT3::KMT2A → même avec mutations de risque défavorable Anomalies cytogénétiques et/ou moléculaires non classées en favorable et défavorable |
| Défavorable | t(6;9)(p23;q34) DEK::NUP214 t(v;11q23) KMT2A réarrangement → Δ intermédiaire si duplication partielle en tandem (PTD) KMT2A t(9;22)(q34;q11) BCR::ABL1 t(8;16)(p11;p13) KAT6A::CREBBP inv(3)(q21q26) / t(3;3)(q21q26) GATA2, MECOM t(3q26;v) réarrangement MECOM -5, del5q, -7, -17, abn17p Caryotype complexe excluant les hyperdiploïdies ≥3 trisomies ou polysomies → Δ non défavorable si associé à une anomalie récurrente favorable/intermédiaire Caryotype monosomal ASXL1 BCOR EZH2 RUNX1 SF3B1 SRSF2 STAG2 U2AF1 ZRSR2 mutés → Δ non défavorable si associé à une anomalie favorable TP53 muté |

SUIVI DE LA MALADIE RESIDUELLE ELN 2022

Evolution des recommandations MRD : définit la rémission de manière plus sensible, intégration dans les critères de réponse, facteur pronostique du risque de rechute.

Techniques validées :

1. Cytométrie en flux : **MFC-MRD** pour les LAIP DfN

évolution des marqueurs avec ajout des « core MRD markers »

En évaluation mais recommandé : suivi des LSC résiduelles recommandé :

CD34⁺/CD38^{low} + 1 marqueur aberrant

2. RT-qPCR : **Mol-MRD**

pour **NPM1 muté, CFBF-MYH11, RUNX1-RUNX1T1** : les plus robustes

pour KMT2A-MLLT3, DEK-NUP214, BCR-ABL1 et WT1

NGS et digital-PCR en évaluation

Nouvelle classe dans les critères de rémission :

CRh : réponse hématologique partielle = abs de blastes, neutro ≥ 0.5, pla ≥ 50

en cours d'évaluation dans les protocoles cliniques

Table 5. Expression of cell-surface and cytoplasmic markers for the diagnosis of AML and MPAL

| Diagnosis of AML | |
|----------------------------|---|
| Diagnosis of AML | |
| Precursor marker | CD34, CD117, HLA-DR |
| Myeloid markers | Cytoplasmic MPO, CD33, CD13 |
| Myeloid maturation markers | CD11b, CD15, CD64, CD65 |
| Monocytic markers | CD14, CD36, CD64, CD4, CD38, CD11c |
| Megakaryocytic markers | CD41 (glycoprotein IIb/IIIa), CD61 (glycoprotein IIIa), CD36 |
| Erythroid markers | CD235a (glycophorin A), CD71, CD36 |
| Diagnosis of MPAL | |
| Myeloid lineage | MPO (flow cytometry, immunohistochemistry or cytochemistry), or monocytic differentiation (at least 2 of the following: non-specific esterase cytochemistry, CD11c, CD14, CD64, lysozyme), or at least two myeloid markers, ie, CD177, CD33, CD13 |
| T-lineage | Strong cytoplasmic CD3 (with antibodies to CD3 ε chain) or surface CD3 |
| B-lineage ⁹ | Strong CD19 with at least one of the following strongly expressed: cytoplasmic CD79a, cCD22 or CD10, or weak CD19 with at least two of the following strongly expressed: CD79a, cCD22 or CD10 |
| Core MRD markers | CD34, CD117, CD45, CD33, CD13, CD56, CD7, HLA-DR. If monocytic: CD64, CD11b, CD4 (in addition) |

TRAITEMENT ELN 2022

PATIENTS FIT

1. Induction :

Daunorubicine+Cytarabine et nouvelles thérapies

- Midostaurin si FLT3m
 - GO Gentuzumab-ozogamicin dispo pour les 50-70a de risque favo/interm
- CPX-351 : (dauno+cyta liposomales) dispo pour 60-75a denovo/therapy-r/SMD avant réservé aux MRC-therapyR

2. Consolidation :

Cytarabine dose intermédiaire IDAC J1 à J3

OU **Allogreffe** si risque de rechute > 35-40% (pour LAM adverse-risk ou non adverse-risk MRD+)
/éventuellement Autogreffe

Midostaurin / GO / CPX-351 doivent être poursuivis dans la consolidation

2. Maintenance : réduire le risque de rechute grâce à un traitement le moins toxique possible, encore peu définie, proposée

Azacytidine SC HMA 12 cycles

accessible en protocoles : Azacytidine PO CC-486 14j sur ?cycles

PATIENTS UNFIT

- Azacytidine + Venetoclax (Aza ou décitabine ou low dose Cytarabine LDC)
- Azacytidine + Ivosidenib IDH1 I^{eur} / soins de supports + IDH1/2 I^{eur}
- Ivosidenib
- (? Glasdegib I^{eur} hedgehog +LDC)

LAM RECHUTE/REFRACTAIRE

- Allogreffe ou inclusion dans essais cliniques : recommandé

Sinon :

- Aza +/- Venetoclax
- Gilteritinib si FLT3m
- Ivosidenib IDH1m / ?enasidenib IDH2m

Avenir : Menin I^{eurs} (si KMT2A+ ou NPM1+), immunothérapie avec Ac bispécifiques T, chekpoint I^{eurs} , CAR-T ou NK cells, Magrolimab (I^{eur} CD47), I^{eur} CD47-SIRP-alpha macrophage chekpoint...

A la prochaine ... pour un nouvel ELN

Merci de votre attention



Des questions?