

A year with the new WHO 2016 classification : what to expect.

Dr Henry Paridaens

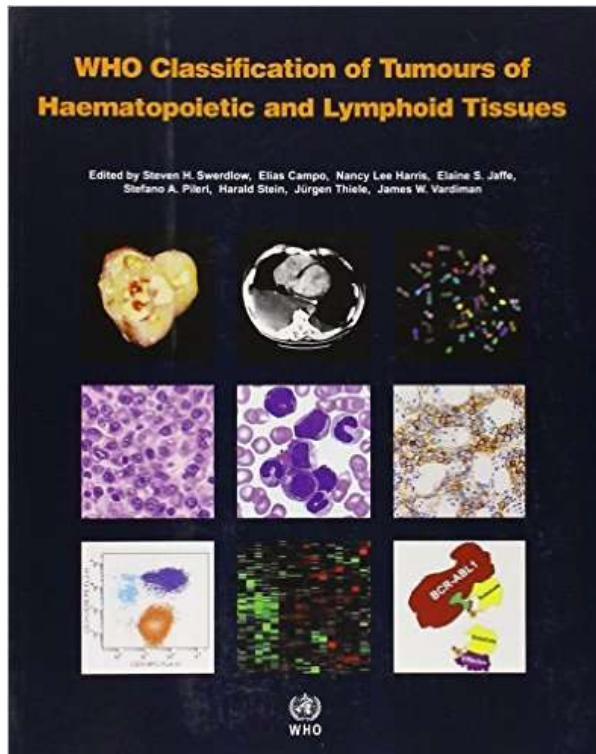
Promotor : Dr Caroline Brusselmans

INHOUDSTAFEL

- Inleiding
- Codering systemen
 - Beschikbare Codering systemen
 - UZ Leuven : MDHO systeem
- Interne gegevens UZ Leuven MPN, MPN/MDS & MDS
 - Vergelijking met de vorige jaren (2011-2014)
 - Belang van cytologie en de aanvullende onderzoeken
 - Standardisatie : Impact van de kwaliteit de stalen
- Conclusie – Take Home messages

2016 Update of
WHO Classification of Tumours
of Haematopoietic and Lymphoid
Tissues

Nieuwe WHO 2016 classificatie



- WHO 2001 – 2008 : 3de en 4de editie
- Vergadering in Chicago (31/03 au 01/04/2014) → WHO 2016
 - Het is niet een 5de editie.
 - Revisie ≠ Belangrijke veranderingen a priori.



The myeloid committee



blood[®]

2016 127: 2361-2364

doi:10.1182/blood-2016-03-657379 originally published
online April 11, 2016



Introduction to a review series: the 2016 revision of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues

Mario Cazzola



blood[®]

2016 127: 2391-2405

doi:10.1182/blood-2016-03-643544 originally published
online April 11, 2016

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

Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, Jürgen Thiele, Michael J. Borowitz, Michelle M. Le Beau, Clara D. Bloomfield, Mario Cazzola and James W. Vardiman



blood[®]

2016 127: 2375-2390

doi:10.1182/blood-2016-01-643569 originally published
online March 15, 2016

The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms

Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Stefano A. Pileri, Nancy Lee Harris, Harald Stein, Reiner Siebert, Ranjana Advani, Michele Ghielmini, Gilles A. Salles, Andrew D. Zelenetz and Elaine S. Jaffe

Table 1. WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia

WHO myeloid neoplasm and acute leukemia classification

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

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

Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms

AML with recurrent genetic abnormalities

AML with t(8;21)(q22;q22.1);*RUNX1-RUNX1T1*

AML with inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22);*CBFB-MYH11*

APL with *PML-RARA*

AML with t(9;11)(p21.3;q23.3);*MLLT3-KMT2A*

AML with t(6;9)(p23;q34.1);*DEK-NUP214*

AML with inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*

AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3);*RBM15-MKL1*

Provisional entity: AML with BCR-ABL1

AML with mutated *NPM1*

AML with biallelic mutations of *CEBPA*

Provisional entity: AML with mutated RUNX1

AML with myelodysplasia-related changes

Therapy-related myeloid neoplasms

AML, NOS

AML with minimal differentiation

AML without maturation

AML with maturation

Acute myelomonocytic leukemia

Acute monoblastic/monocytic leukemia

Pure erythroid leukemia

Acute megakaryoblastic leukemia

Acute basophilic leukemia

Acute panmyelosis with myelofibrosis

Myeloid sarcoma

Myeloid proliferations related to Down syndrome

Transient abnormal myelopoiesis (TAM)

Myeloid leukemia associated with Down syndrome

Acute leukemias of ambiguous lineage

Acute undifferentiated leukemia

Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) with t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*

MPAL with t(v;11q23.3); *KMT2A* rearranged

MPAL, B/myeloid, NOS

MPAL, T/myeloid, NOS

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2);*BCR-ABL1*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3);*KMT2A* rearranged

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) *IL3-IGH*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3);*TCF3-PBX1*

Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1-like

Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21

T-lymphoblastic leukemia/lymphoma

Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia

Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

Myeloproliferatieve neoplasie (MPN)

MPN

- Geen significante veranderingen (ivm nomenclatuur)
- **Nieuwe diagnostische criteria**
 - Ontdekken van nieuwe mutaties
- **Mastocytosis ≠ MPN**

Table 2. WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia **2008**

Myeloproliferative neoplasms (MPN)

Chronic myelogenous leukemia, *BCR-ABL1*-positive
 Chronic neutrophilic leukemia
 Polycythemia vera
 Primary myelofibrosis
 Essential thrombocythemia
 Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified
 Mastocytosis
 Myeloproliferative neoplasms, unclassifiable

Table 1. WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia

WHO myeloid neoplasm and acute leukemia classification

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

Chronische myeloïde leukemia (cML)

- **Geen belangrijke veranderingen.**
- Diagnose :
 - Perifere bloed bevindingen + t(9;22)(q34.1;q11.2) of BCR-ABL1
 - Beenmerg aspiratie = **Essentieel voor diagnose**
 - Ziekte stadiëring (via morfologische evaluatie).
 - Om karyotypering uit te voeren
 - Stadiëring:
 - Chronische fase
 - Acceleratie fase (geen universeel geaccepteerde criteria)
 - Blastaire fase

Criteria voor acceleratie fase

Table 2. Criteria for CML, accelerated phase

CML, accelerated phase criteria

Any 1 or more of the following hematologic/cytogenetic criteria or response-to-TKI criteria:

Klinische

- Persistent or increasing WBC ($>10 \times 10^9/L$), unresponsive to therapy
- Persistent or increasing splenomegaly, unresponsive to therapy

Morfologische

- Thrombocytosis ($>1000 \times 10^9/L$), unresponsive to therapy
- Thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/L$) unrelated to therapy

Cytogenetica

- 20% or more basophils in the PB
- 10%-19% blasts† in the PB and/or BM
- Additional clonal chromosomal abnormalities in Ph^+ cells at diagnosis that include "late" abnormalities (second Ph , trisomy 8, isochromosome 17q, trisomy 19, or complex karyotype, or abnormalities of 3q26.2)
- New clonal chromosomal abnormality in Ph^+ cells that occurs during therapy

"Provisional" response-to-TKI criteria

- Hematologic resistance to the first TKI (or failure to achieve a complete hematologic response* to the first TKI) or
- Any hematological, cytogenetic, or molecular indications of resistance to 2 sequential TKIs or
- Occurrence of 2 or more mutations in *BCR-ABL1* during TKI therapy

Large clusters or sheets of small, abnormal megakaryocytes, associated with marked reticulin or collagen fibrosis in biopsy specimens may be considered as presumptive evidence of AP, although these findings are usually associated with 1 or more of the criteria listed above.

*Complete hematologic response: WBC, $<10 \times 10^9/L$; platelet count, $<450 \times 10^9/L$, no immature granulocytes in the differential, and spleen nonpalpable.

†The finding of bona fide lymphoblasts in the blood or marrow, even if $<10\%$, should prompt concern that lymphoblastic transformation may be imminent and warrants further clinical and genetic investigation; 20% or more blasts in blood or BM, or an infiltrative proliferation of blasts in an extramedullary site is CML, blast phase.

BCR-ABL negatieve MPN

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

- Ontdekking van nieuwe mutaties :

Mutation	PV	ET	pMF
<i>JAK2V617F</i> (exon 14)	96%	55%	65%
<i>JAK2</i> exon 12	3%	Rare	Rare
<i>CALR</i> exon 9 ins/del	Rare	15-32%	25-35%
<i>MPL</i> exon 10	Rare	± 4%	8%
<i>TET2</i> , <i>IDH</i> , <i>ASXL1</i> or <i>DNMT3A</i>	occasionally		

→ Diagnostische + Prognostische Informatie

Polycythemia vera (PV)

- WHO criteria **2008** voor PV : Hb > **18,5** g/dl (♂) > **16.5** g/dl (♀)

- Gemaskeerd PV



Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification

Tiziano Barbui,^{1*} Jürgen Thiele,² Alessandra Carobbio,¹ Heinz Gisslinger,³ Guido Finazzi,¹ Elisa Rumi,⁴ Maria Luigia Randi,⁵ Alessandro M. Vannucchi,⁶ Bettina Gisslinger,³ Leonhard Müllauer,⁷ Marco Ruggeri,⁸ Alessandro Rambaldi,¹ and Ayalew Tefferi⁹

- *JAK-2* gemuteerde patiënten
- Morfologie van de beenmerg karakteristiek voor PV
- Hb waarden : **16-18.5** g/dl (♂) and **15-16.5** g/dl (♀)
- Hetzelfde vasculair risico
- DD : PV, ET (Essential thrombocythaemia), pMF?

- Zelfs met het **verminderen van Hb en Hct criteria**
 - Hb en HCT in gemaskeerde PV >>> tvn. JAK2V617F + ET
 - Duidelijke onderscheid tussen JAK2+ ET en mPV
- Beenmerg morfologie zoals een reproducible criteria voor diagnose
= **Major criteria**
- **Botboor biopt = VEREIST!***

Proposed revision to PV criteria

Barbui T, et al. Leukemia. 2014;28:1191-5

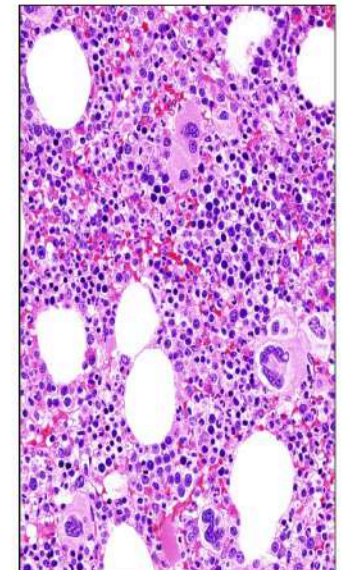
1. Increased red cell production

- Hemoglobin **>16.5/16.0 g/dL** in men/women
or hematocrit **>49/48%** in men/women
- ~~Hemoglobin >17/15 g/dL in men/women,
with sustained increase of 2 g/dL over
baseline~~
- ~~Increased red cell mass (>25% above normal)~~
- ~~Hemoglobin or hematocrit >99%ile~~

2. Bone marrow showing PV histology

3. JAK2 mutation

- Minor
- Decreased serum EPO levels
 - Endogenous erythroid colony formation



Diagnosis requires the presence of the three major criteria. If JAK2 cannot be obtained the first two major criteria plus the minor criterion (decreased EPO).

*If Hb levels > 18.5 g/dL in men (Hct 55.5 %) or >16.5 g/dL in women (Hct 49.5 %), BM biopsy may not be necessary for diagnosis if major criterion 3 and the minor criterion are present.

* Niet vereist voor patiënten met : *persisterende absolute erythrocytose* (Major criteria (1))
(Hb > 18,5 g/l ; Hct (55.5%) (♂) & Hb > 16.5 g/l ; Hct (49.5%) (♀)
+ JAK2V617F/exon 12 mutatie (Major criteria (3))
+ EPO subnormal (minor criterion)

Essentiële Thrombocythemie (ET)

Table 5. WHO criteria for ET

WHO ET criteria

Major criteria

1. Platelet count $\geq 450 \times 10^9/L$
2. BM biopsy showing proliferation mainly of the megakaryocyte lineage with increased numbers of enlarged, mature megakaryocytes with hyperlobulated nuclei. No significant increase or left shift in neutrophil granulopoiesis or erythropoiesis and very rarely minor (grade 1) increase in reticulin fibers
3. Not meeting WHO criteria for *BCR-ABL1*⁺ CML, PV, PMF, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasms
4. Presence of *JAK2*, *CALR*, or *MPL* mutation

Minor criterion

Presence of a clonal marker or absence of evidence for reactive thrombocytosis

Diagnosis of ET requires meeting all 4 major criteria or the first 3 major criteria and the minor criterion

- Driver mutatie (*JAK2*, *CALR* en *MPL*)
 - 85% van de patiënten → 1 van de 3 driver mutaties : *JAK2*, *CALR* en *MPL*
 - 10-15% : **triple negatief** (andere merkers van clonaliteit).
 - *Verschillende fenotypes van dezelfde entiteit?*
 - *JAK2V617F* mutatie : meer trombose ⇔ *CALR* en triple negatieve
 - Impact voor OS ?
 - Mutatie in *MPL* → ongunstig?

Primaire myelofibrose

- Diagnose : Botboor biop

GRADATIE VAN FIBROSE → APO!

Table 2. Grading of fibrosis (proposal for a modification of the WHO 2008 grading system – modifications are marked in bold type)

MF-0	Scattered linear reticulin with no intersections (crossovers) corresponding to normal bone marrow
MF-1	Loose network of reticulin with many intersections, especially in perivascular areas
MF-2	Diffuse and dense increase in reticulin with extensive intersections, occasionally with focal bundles of thick fibres mostly consistent with collagen* and/or focal osteosclerosis†
MF-3	Diffuse and dense increase in reticulin with extensive intersections and coarse bundles of thick fibres mostly consistent with collagen,* usually associated with osteosclerosis†

*For grading of collagen see Table 4.

†For grading of osteosclerosis see Table 5.

ied by either reticulin an
dysplastic syndromes, c
f these mutations, prese

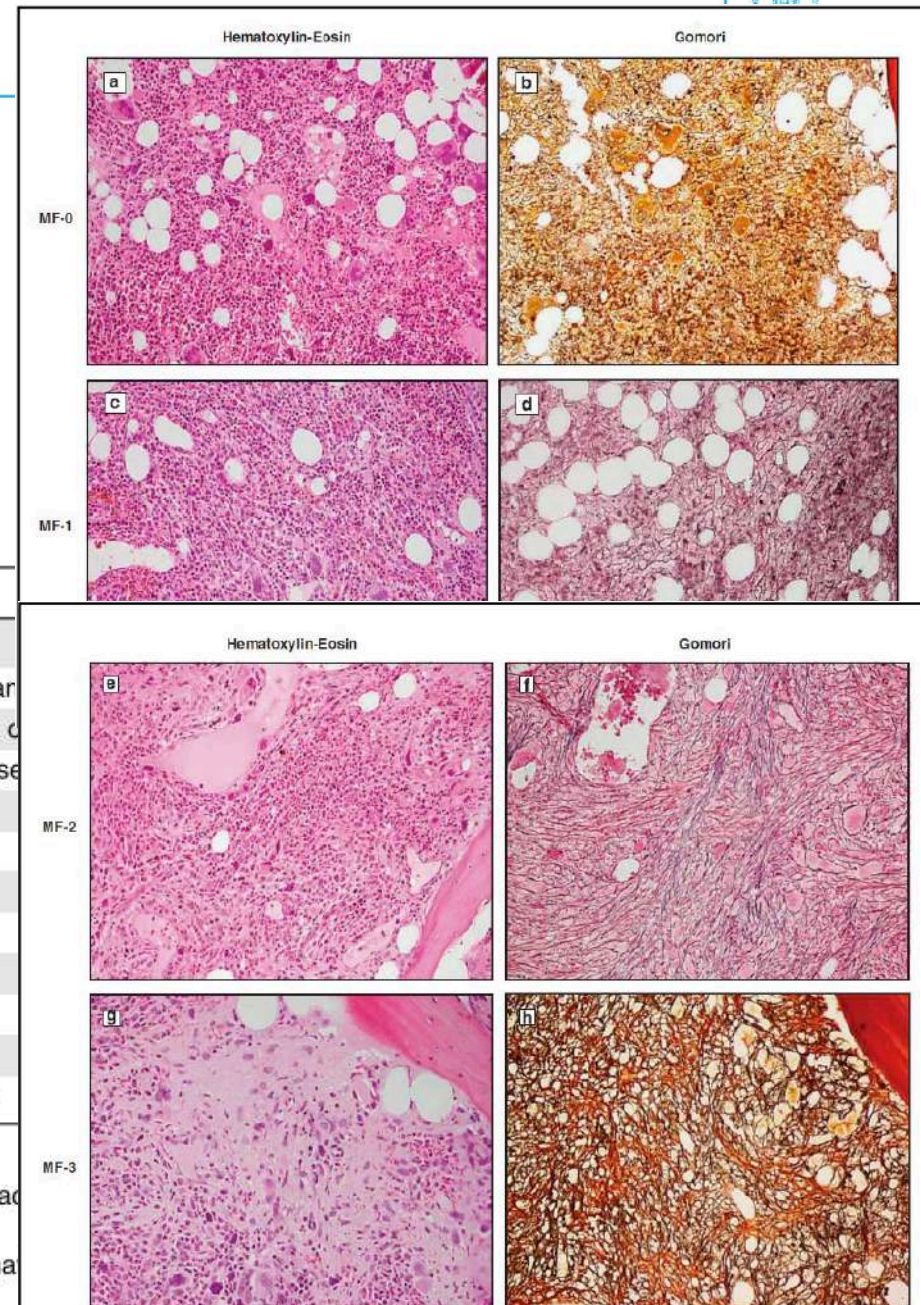
eterminations:

ence range

least 1 minor criterion

i for the most frequent ad

other chronic inflamma



Differentiatie tussen « True » ET en prePMF

- Klinisch geen onderscheid mogelijk
- Morfologische bevindingen
- **Prognostische implicatie**
 - OS
 - Leukemische transformatie
 - Progressie tot overtuimende myelofibrose
- **Beenmerg histologie**
 - Studie van Thiele & al. (2011) over de differentiatie van ET or early PMF.
 - Algemene consensus : 78% (total serie); 88% (discriminatie van ET or early PMF)

**Diagnose van MPN =
MULTIDISCIPLINAIR**

Mastocytose

- Geen sub-groep van MPN
- Unieke klinische en pathologische bevindingen

Myeloproliferative neoplasms (MPN)

Chronic myeloid leukemia (CML), *BCR-ABL 1*⁺

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

Table 9. WHO classification of mastocytosis

WHO mastocytosis classification

1. Cutaneous mastocytosis (CM)

2. Systemic mastocytosis

a. Indolent systemic mastocytosis (ISM)*

b. Smoldering systemic mastocytosis (SSM)*

c. Systemic mastocytosis with an associated hematological neoplasm (SM-AHN)†

d. Aggressive systemic mastocytosis (ASM)

e. Mast cell leukemia (MCL)

3. Mast cell sarcoma (MCS)

*These subtypes require information regarding B and C findings for complete diagnosis,²⁰ all of which may not be available at the time of initial tissue diagnosis.

†This category is equivalent to the previously described "systemic mastocytosis with an associated clonal hematological non-mast cell lineage disease (SM-AHNMD)." AHNMD and AHN can be used synonymously.

Table 3. Diagnostic Criteria for Systemic Mastocytosis (SM)

Major:* Multifocal dense infiltrates of MC in bone marrow sections or other extracutaneous organ(s) (>15 MCs in aggregate)

Minor:* i. MC in bone marrow or other extracutaneous organ(s) show an abnormal (spindle-shaped) morphology (>25%)

ii. *KIT* mutation at codon 816** in extracutaneous organ(s)

iii. MC in bone marrow express CD2 and/or CD25

iv. Serum total tryptase >20 ng/ml (does not count in patients who have AHNMD-type disease)

*When at least one major and one minor or at least three minor criteria are present, the diagnosis SM is established. **Activating mutations at codon 816 of *KIT*; in most cases, *KIT* D816V is found. Abbreviations: MC, mast cell(s), AHNMD, associated clonal hematologic non mast cell lineage disease.

Myelodysplastische syndromen (MDS)

MDS

- Clonale neoplasies
 - Ineffectieve hematopoiesis met **morfologische dysplasie** in hematopoietische cellen en **perifere cytopenie**
- Cytopenie = **conditio sine qua non**
- Classificatie gebaseerd op dysplasie en % van blasten
 - Dysplasie → 10% cellen met dysplasie/lineage



2008 WHO Classificatie	2016 WHO classificatie
RCUD	MDS met single lijn dysplasie (MDS-SLD)
RCMD	MDS met multilijnen dysplasie (MDS-MLD)
RARS	MDS-SLD met ringsideroblasts (MDS-RS-SLD)
RCM-RS	MDS-MLD met ringsideroblasts (MDS-RS-MLD)
	MDS met geïsoleerde del(5q)
RAEB-1 of RAEB-2	MDS met excess aan blasten (MDS-EB1 of MDS-EB2)
	MDS unclassifiable (MDS-U)

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

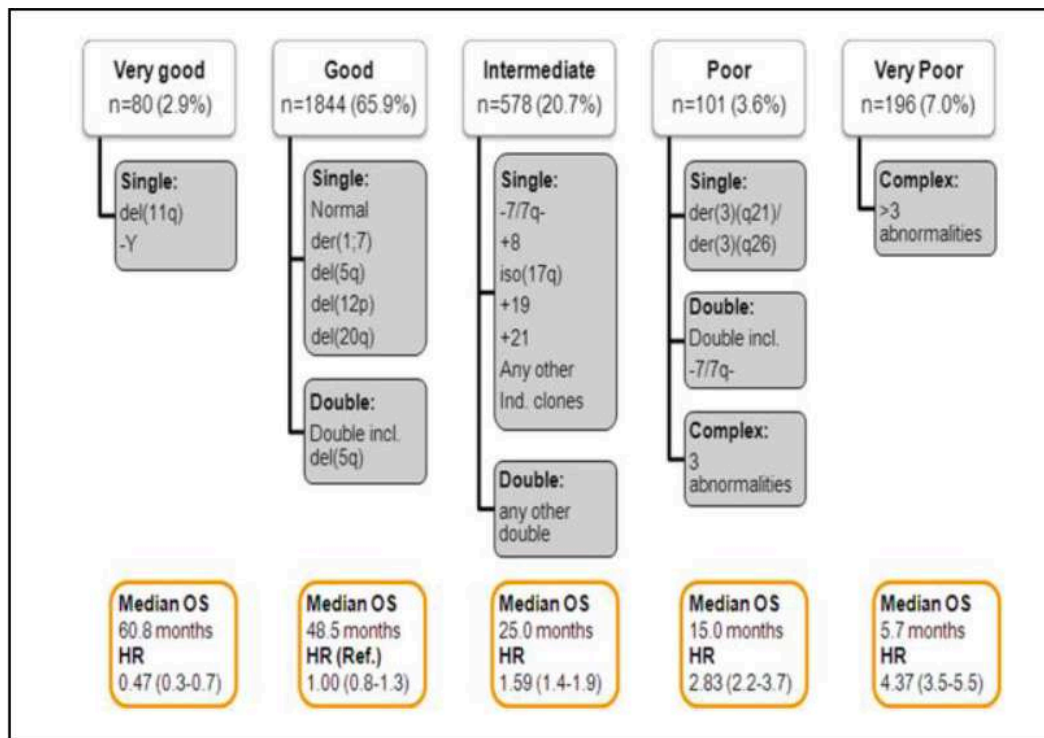
†If *SF3B1* mutation is present.

‡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.

Cytogenetica & MDS

- Correlatie met prognose



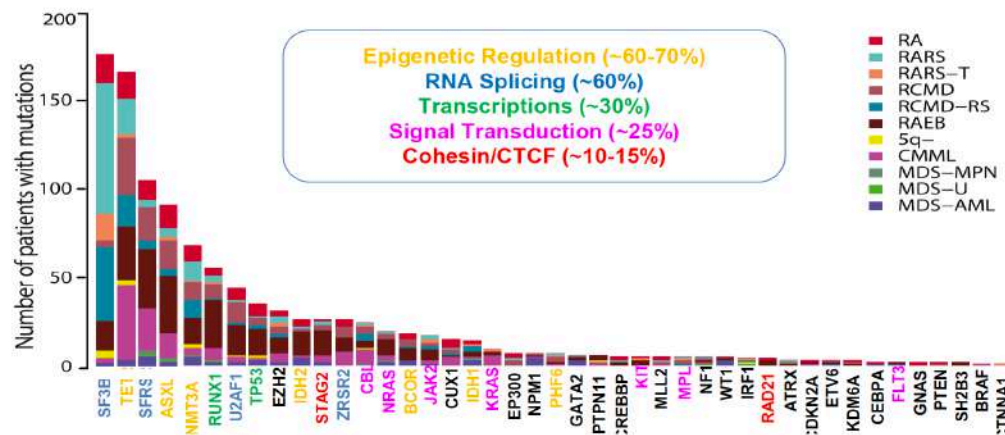
Garcia-Manero. Am J Hematol, 2015

- Beenmerg karyotype is essentiël

Recurrente somatische mutatie in MDS

- 80-90% van de patiënten met MDS (met Targeted NGS)
- Aanwezigheid van mutatie $\neq$ diagnose
 - Ook als er een cytopenie is
 - DD met : Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP)

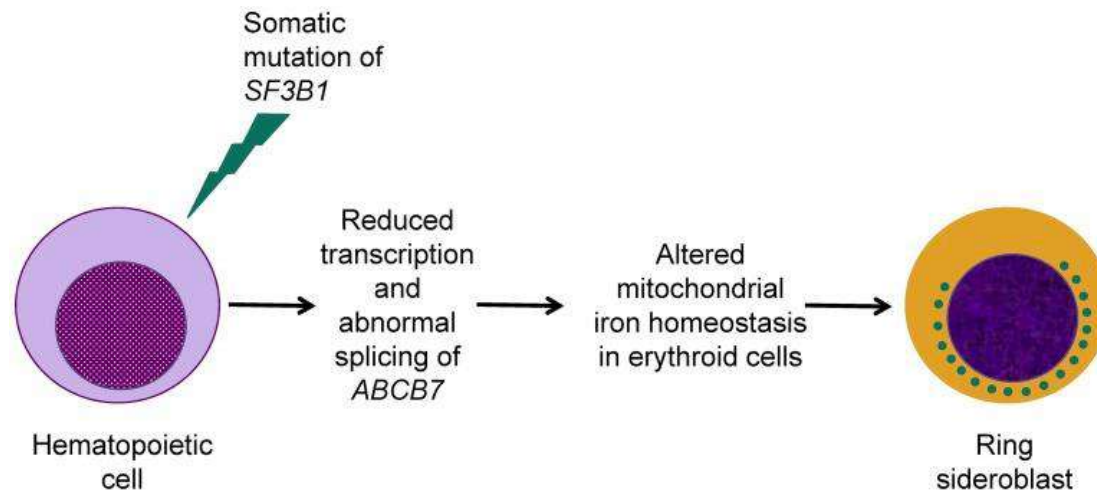
Genomic architecture of MDS –
Genes recurrently mutated in MDS



A variety of genetic alterations has been identified, although none has been specifically associated with MDS

SF3B1 mutatie

- Gene : *splicing factor 3b, subunit 1*
- Mutatie in MDS (**20-25%**)
 - MDS-**RS (80%)** (> 5% ringsideroblasts)
 - Correlatie met **gunstige prognose** (MDS-RS)
 - Onduidelijkheid over invloed door *SF3B1 mutatie* vs. multilijnen dysplasie
 - Geen impact voor OS (MDS-EB)



Myelodysplastische syndromen/ Myeloproliferative neoplasie MDS/MPN

MDS/MPN

- RARS-T : full entiteit
- ... met een nieuwe naam:

MDS/MPN met ringsideroblasten en trombocytose (**MDS/MPN-RS-T**)

Table 13. Diagnostic criteria for MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis

MDS/MPN diagnostic criteria

- Anemia associated with erythroid lineage dysplasia with or without multilineage dysplasia, $\geq 15\%$ ring sideroblasts,* $< 1\%$ blasts in PB and $< 5\%$ blasts in the BM
- Persistent thrombocytosis with platelet count $\geq 450 \times 10^9/L$
- **Presence of a *SF3B1* mutation** or, in the absence of *SF3B1* mutation, no history of recent cytotoxic or growth factor therapy that could explain the myelodysplastic/myeloproliferative features†
- No *BCR-ABL1* fusion gene, no rearrangement of *PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGFR1*; or *PCM1-JAK2*; no (3;3)(q21;q26), inv(3)(q21q26) or del(5q)‡
- No preceding history of MPN, MDS (except MDS-RS), or other type of MDS/MPN

al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of plasmas and acute leukemia. Blood. 2016 May

– MDS/MPN-RS-T

MDS like

- Refractaire anemie
- Transfusie afhankelijk
- **SF3B1** (80-90%)
- Dyserythropoïese in BM met **ring sideroblasten (> 15%)**

MPN like

- Trombocytose (>450000/ μ l)
- Grote MgK (PMF of ET voorkomen)
- JAK2+ (50-60%), zeldzaam CALR/MPL

→ Overlap disease

CMML

- *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *SETBP1*, ... > 80% CMML
 - *ASXL1* : prognostisch ongunstig
 - *NPM1* : 3-5% : agressief : snelle progressie naar AML!

Table 11. Diagnostic criteria for CMML

CMML diagnostic criteria

- Persistent PB monocytosis $\geq 1 \times 10^9/L$, with monocytes accounting for $\geq 10\%$ of the WBC count
- Not meeting WHO criteria for *BCR-ABL1*⁺ CML, PMF, PV, or ET*
- No evidence of *PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGFR1* rearrangement or *PCM1-JAK2* (should be specifically excluded in cases with eosinophilia)
- $< 20\%$ blasts in the blood and BM†
- Dysplasia in 1 or more myeloid lineages. If myelodysplasia is absent or minimal, the diagnosis of CMML may still be made if the other requirements are met and
- An acquired clonal cytogenetic or molecular genetic abnormality is present in hemopoietic cells‡

or

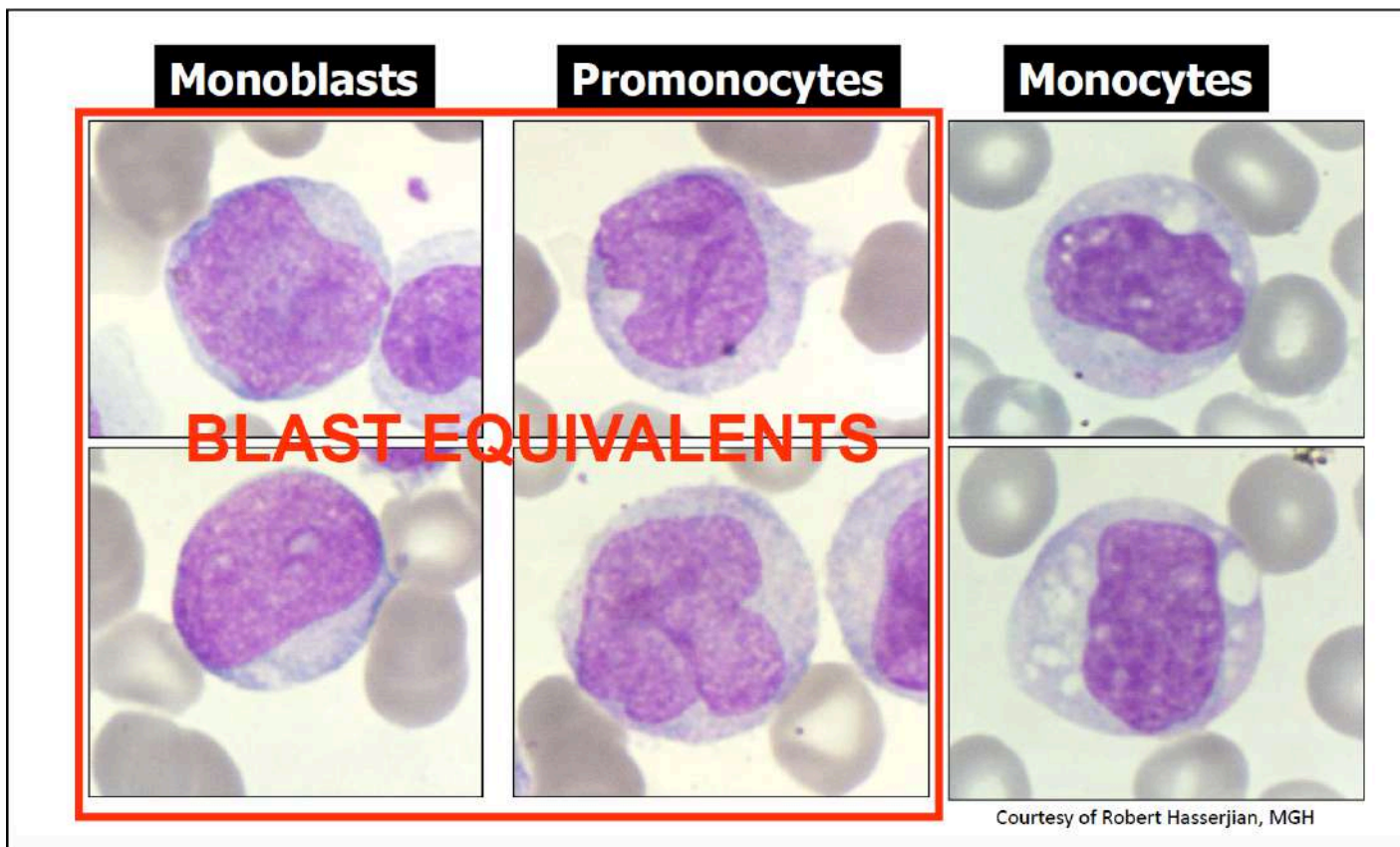
- The monocytosis (as previously defined) has persisted for at least 3 mo and
- All other causes of monocytosis have been excluded



CMML	Blasten (PB)	Blasten (BM)
CMML-0	< 2%	< 5%
CMML-1	2—4%	5-9%
CMML-2 (of Auer staven)	5-19%	10-19%

CMML

CAVE ! Zwakke reproductibiliteit voor de telling van monoblasten equivalenten



Atypische CML, BCR-ABL1 -

- Gemakkelijker DD met CNL (allebei met neutrofilie) dankzij *CSFR mutatie* :
 - CNL : vaak gemuteerd ⇔ aCML (< 10%)
- Moleculair patroon van aCML :
 - *SETBP1*, *ETNK1* (tot 1/3 van gevallen)
 - Negatief voor driver genen : *JAK2*, *CALR* & *MPL*.

1**Nieuwe WHO 2016
classificatie**

Hoe kunnen we in het praktijk de invloed van deze veranderingen voor ons routine werk evalueren? (cytologie, APO, IF, moleculair onderzoek, cytogenetica).

2**Epidemiologie**

Vergelijking tussen distributie van patiënten voor MDS, MDS/MPN & MPN (&SM) met WHO 2008 criteria vs WHO 2016 criteria

3**Evaluatie van
cytologie &
aanvullende
onderzoeken**

- Met deze nieuwe diagnostische criteria & veranderingen, het belang van cytologische diagnostiek en van de aanvullende onderzoeken ?
- Impact van de kwaliteit van de stalen tov. definitieve diagnose?





Hoe kunnen we op deze vragen over de nieuwe WHO 2016 classificatie antwoorden?

♦A:

♦B:

♦C:

♦D:



Hoe kunnen we op deze vragen over de nieuwe WHO 2016 classificatie antwoorden?

♦A: Op Google doorzoeken

♦B:

♦C:

♦D:



Hoe kunnen we op deze vragen over de nieuwe WHO 2016 classificatie antwoorden?

♦A: Op Google doorzoeken

♦B: Door te bidden

♦C:

♦D:



Hoe kunnen we op deze vragen over de nieuwe WHO 2016 classificatie antwoorden?

♦A: Op Google doorzoeken

♦B: Door te bidden

♦C: Is WHO een rockband?

♦D:



Hoe kunnen we op deze vragen over de nieuwe WHO 2016 classificatie antwoorden?

♦A: Op Google doorzoeken

♦B: Door te bidden

♦C: Is WHO een rockband?

♦D: Mbv een codering systeem



Hoe kunnen we op deze vragen over de nieuwe WHO 2016 classificatie antwoorden?

♦A: Op Google doorzoeken

♦B: Door te bidden

♦C: Is WHO een rockband?

♦D: Mbv een codering systeem



Hoe kunnen we op deze vragen over de nieuwe WHO 2016 classificatie antwoorden?

♦A: Op Google doorzoeken

♦B: Door te bidden

♦C: Is WHO een rockband?

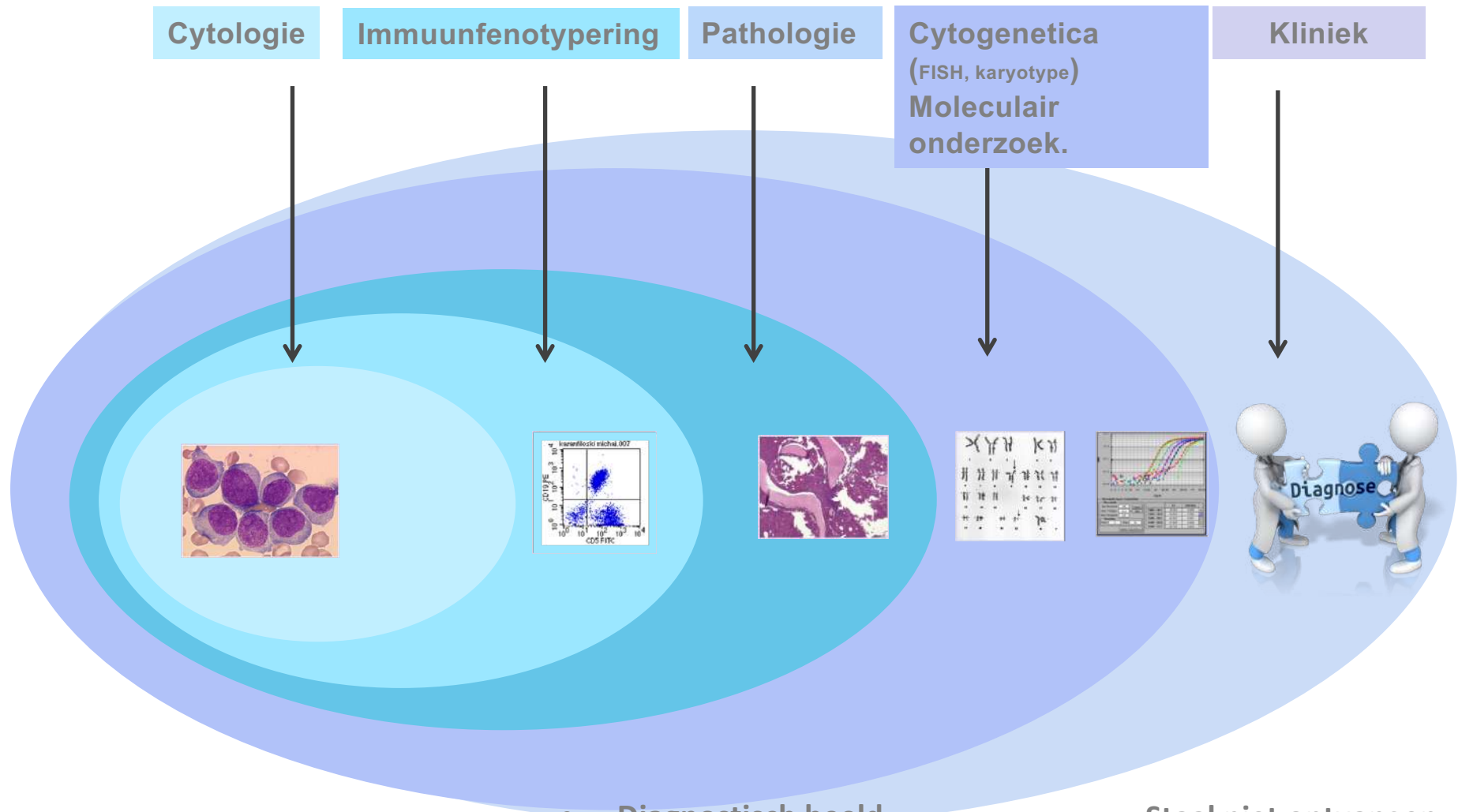
♦D: Mbv een codering systeem



Prof. Dr. E. Cornet
(CHU Caen)

BESCHIKBARE CODERING SYSTEMEN

- ADICAP, ICD-0 & ICD-10, (SNOMED).
- GFHC betrokken in eerste lijn voor de classificatie ADICAP voor de hemopathiën in Frankrijk.
- ADICAP : voor elke hematologische aandoening is er een specifieke code (gebruikt door cytologen, anatomopathologen, flow cytometrists....)
- ICD-0 & ICD-10 : van de WHO. Specifiek code (6 karakters).



- Representatief weefsel
- Minder representatief weefsel

- Diagnostisch beeld
- Verdacht beeld
- Differentiële diagnose

- Staal niet ontvangen
- Analyse niet uitgevoerd



Cytolo

14-07-2011

Hemogl
Hemato
RBC tel
MCV
MCH
MCHC
RDW
Retict
Imma
Retict
Erytro
Erytro
WBC te
Bloedpl
MPV
Imma

Bloedpl

BESLU

Cytolo

14-07-2011

BLOED

BLOED

Aantal g
Myelo
Metan
Neutro
Eosino
Basofi
Lymfo
(Pro-)

Rode blic

Anis

Poik

Hyp

Poly

Insu

Witte blic

Bloedpla

BEENME

Aantal ge

Blasten

Promye

Myeloc

Metamy

Neutro

Neutro

Lymfoc

(Pro-)m

Vroege

Late ery

Verhou

Kenmerke

Kwal

Cellul

Aanw

Uitzi

Myeloide

Verte

Uitrij

Morfo

Erytroide

Verte

Uitrij

Morfo

Megakary

Verte

Morfo

Lymfoide

Verte

Morfo

BESLU

Immu

Diagn

14-07-20

Cellula

B cel nr

CD11

CD11

CD11

CD21

Surface

sKap

sLam

NK cel

CD11

T cel m

CD3

CD4

CD8

CD5

Aantal

BESPR

BESLU

Molec

14-07-201

PCR dia

Genetisc

Diagnosti

Karyotype

14-07-2011

Moleculair

14-07-2011

FISH

14-07-2011



UZ
LEUVEN

Interne Geneeskunde
Hematologie

Klinisch

Geachte collega

Wij zagen uw pati

Medische voorgesc

- Appendectomie
- Hernia-operatie
- Prostatectomie
- 1991: neg cardi
- Hypercholester
- Obesitas
- 2006: ferriprie
- 6/2011: opname
en vermagering. I
splenomegalie, ge
- 7/2011: plots a

Roken: al 35j ges
Alcohol: zeer zel

Huidige anamnese:

Uw patient wordt
voornamelijk van
spontaan ontstaan
Patient is vermag
nachtzweeten, geen

Huidige therapie:

Geen lijst ter be

Klinisch onderzoek

TIT2, regelmatig
Bilateraal vermin
Soepel abdomen, g
Oedeem thv linker
Geen klieren

Labo:

cfr bijlage

Beenmerg-botboor:

* Morfologie:

Validatie: 12-08-2011 14:30

Diensthoofd: Prof. Dr. Verhoef

Tel: 016/34 68 80

U.Z. Gasthuisberg Herestraat



UZ
LEUVEN

Klinisch verslag (vervolg)

Hypochrome microcytaire anemie met sterke anisopoikilocytose, potloodcellen: passend bij ferriprivie (cfr. ijzerparameters). Tekens van actieve erythropoïese (ovv. polychromasie, normoblasten). Leukocytose met relatieve/absolute neutrofilie met lichte linksverschuiving en lichte uitrijpingsstoornissen. Geen basofilie. Normaal bloedplaatjesaantal. Sterk cellulaire beenmergpreparaten met sterk vertegenwoordigde, volledig uitrijpende mergreksen. Matige dysplasie in de myeloïde en megakaryocytair reeks. Geen blastenexces (2.7% op ANC). Geen lymfocytenexces. Morfologisch beeld passend bij de diagnose van een myeloproliferatieve aandoening.

* Flow:

Immunofenotypering toont geen argumenten voor de aanwezigheid van een monoclonaal B- of T-celproces.

PCR diagnostisch CML negatief voor BCR-ABL p190 en p210

* Genetica:
volgt

* Botboor:

Hypercellulair merg, met prominente myelopoïse. Beeld sterk suggestief voor MPN, type CML. Te correleren met aspiraats en cytogenetica: Philadelphia-chromosoom? DD. leukemoïde reactie. CD20 toont 1 klein aggregaatje B-lymfocyten. Geen evidentie voor beenmerginvasie door B-non Hodgkin lymfoma.

PET:

Fors hypermetabool voorkomen van de milt en beenmerg: ikv. diffuse lymfoominvasie? Cf. bevindingen botboor. Er zijn geen hypermetabole lymfeklieren geobjectiveerd.

BESPREKING EN BESLUIT:

Uw patient werd verwezen nav leukocytose en splenomegalie. Klinisch geen adenopathieën, B-symptomen niet duidelijk. Er gebeurde een investigatie.

Voorlopige resultaten zijn suggestief voor myeloproliferatieve aandoening, CML voorlopig niet bevestigd (FISH volgt nog, atypische CML kan nog). Patient voorlopig op te starten met Hydrea 1 co/d. Verdere therapie zal besproken worden nadat de genetica gekend is. (Dr Vanderlinden werd hiervan op de hoogte gebracht gezien Dr De Facq in verlof is, hij zal patient oproepen)

Met collegiale hoogachting

dr.L. Lammertijn

Dit verslag werd door prof.dr.A. Janssens elektronisch gevalideerd op 12-08-2011

Kopie aan: dr.P. Taffeiren, Tiensestraat 7, 3400 Landen

dr.L. De Facq, Kliniekstraat 45, 3300 Tienen

dr.I. Vanderlinden, Kliniekstraat 45, 3300 Tienen

Validatie: 12-08-2011 14:30

Diensthoofd: Prof. Dr. Verhoef

Tel: 016/34 68 80

U.Z. Gasthuisberg Herestraat 49 B3000 Leuven

2

Aldrukdatum: 04-10-2013 13:40

afgedrukt: 04-10-

afgedrukt: 04-10-20

afgedrukt: 04-10

afgedrukt: 04-10-20

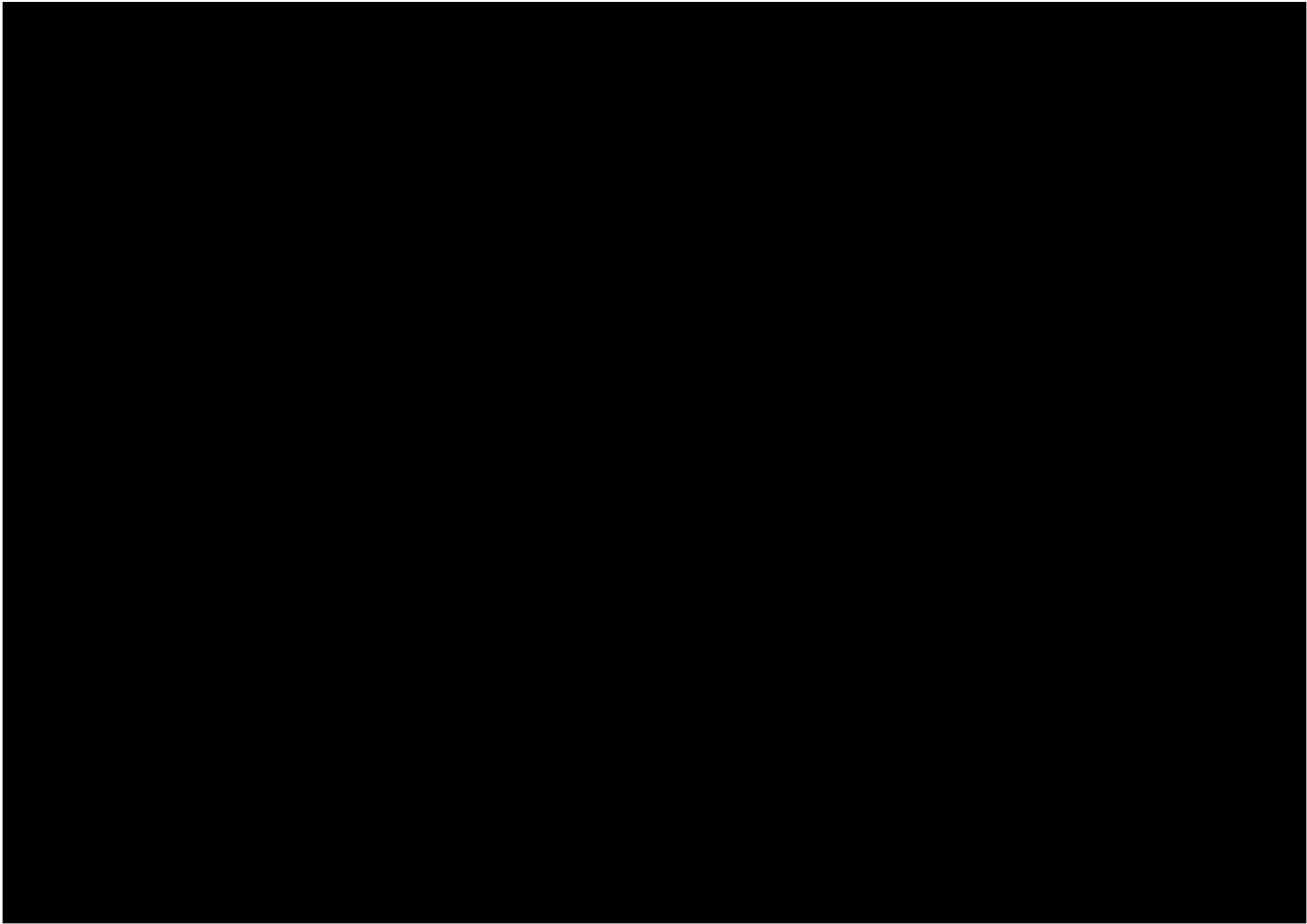
MDHO codering

(MultiDisciplinair Hematologisch Overleg)

- Pathologiën/Ziektebeelden?
- Prevalentie?
- Welke vraagstellingen?
- Zekerheidsgraad?
- Resultaten andere onderzoeken?
- Codering systemen? ...
-



Op basis van de
MDHO codering



Mogelijkheid om beelden direct in de patiëntdossier toe te voegen

Patient

Acties: Con, Problem, IGest, Voor, PO, ECG, Medicatie, Attest, Beelden, Opnoms, Info, Acta, Afsp, MVer, Verw, Labo, Rx, Zorg, Med. attest, Documenten, Param, >>

Toon alles (19) LAB (19)

Pictograms Table Images

Beenmerg Cytologie

15-11-2013 LAG Beelden microscop... 15-11-2013 LAG Beelden microscop... 15-11-2013 LAG Beelden microscop... 15-11-2013 LAG Beelden microscop... 15-11-2013 LAG Beelden microscop... 15-11-2013 LAG Beelden microscop... 15-11-2013 LAG Beelden microscop...

15-11-2013 LAG Beelden microscop... 15-11-2013 LAG Beelden microscop... 15-11-2013 LAG Beelden microscop... 15-11-2013 LAG Beelden microscop... 15-11-2013 LAG Beelden microscop... 15-11-2013 LAG Beelden microscop... 15-11-2013 LAG Beelden microscop...

15-11-2013 LAG Beelden microscop... 15-11-2013 LAG Beelden microscop... 15-11-2013 LAG Beelden microscop... 15-11-2013 LAG Beelden microscop... 15-11-2013 LAG Beelden microscop... 15-11-2013 LAG Beelden microscop... 15-11-2013 LAG Beelden microscop...

Immuunfenotypering

Karyotype

FISH

Immuunfenotypering

Beeld parameters: Toon alles, commentaar (15), FC (2), BM-13-1251 (1)

Gestructureerd verslag met gestandaardiseerd code systeem voor hematologische diagnostiek



Levert traceerbare diagnostiek



Houdt rekening met internationale erkende classificatie systemen (WHO, ICD10)...

MDHO CODERING
 Alg. vraagstelling
 Alg. Classificatie
 WHO 2008 codering MPN/MDS
 Andere omschrijving

Zekerheidsgraad
Tijdsniveau
Beenmerglokalisatie

BESPREKING
KWS
 Presentatie op spoedgevallen op verwijzing van de huisarts nav persistente leukocytose, met bij recente controle op 18/05/2016 50 000/ml WBC waarbij 1% normoblasten, 17% myelocyten en 5% metamyelocyten zonder geassocieerd inflammatoir bloedbeeld (CRP <5mg/l). Voorts cytologisch weerhouden we een normaal trombocytenaantal en een lichte normocytaire normochrome anemie van 12,8g/dl.
 Een perifeer uitstrijkje weerhoudt forse leukocytose met linksverschuiving.
 Klinisch geen perifere adenopathiën palpabel, CT thorax en echo/CT abdomen in 10/2015 (Geel) konden evenmin hepatosplenomegalie of adenopathiën aantonen.

Cytologie
CML ?
 Geen waarden van het perifeer bloed ter beschikking.
 Hypercellulair beenmerg met meerdere hypercellulaire mergbrokkies. Hyperplastische myeloïde reeks, relatief zwakke rode reeks en matig cellulaire megakaryocytenreks. Volledig uitrijpende mergreksen met overwegend normale morfologie. Geen blastentoe name. Geen eosinofilie/ basofilie. Te toetsen aan perifeer bloed, botboorbipt en cytogenetica (BCR-ABL1)

Flowcytometrie
 niet van toepassing na uitvoering microscopisch onderzoek

Path. Ontleedkunde
Botboorbipt:
 - Matig representatieve botboorbipt.
 - Hypercellulaire myeloïde reeks met proliferatie van jonge en uitgerijpte myeloïde elementen. Beeld niet diagnostisch voor maar zou kunnen passen bij een CML, chronische fase. Te correleren met cytogenetica (Philadelphia chromosoom?).
 - Myelofibrose graad 1/3 volgens Telfer et al.

CME Karyotype
 46,XY,t(9;22)(q34;q11)[10], diagnostisch voor CML.

CME Mol. Diagnostiek
 De aanwezigheid van een BCR-ABL1 fusietranscript type b3a2 kan passen bij de diagnose van chronische myeloïde leukemie.

CME FISH
 niet uitgevoerd

Chronische myeloproliferatieve aandoening ?
 Myeloproliferatieve neoplasms
 Chronic myelogenous leukaemia, BCR-ABL1 positive
 WHO 2016 : Chronic myeloid leukaemia, BCR-ABL1 positive
 3
 Nieuwe opuntstelling
 aanwezig



Beschikbaar in informatie systemen voor de verschillende actoren van hematologische diagnostiek (APO, immunofenotypering, ...)



Houdt rekening met relevante bevindingen van hematologische klinische/diagnostische vakgebieden

1

Nieuwe WHO 2016 classificatie

Hoe kunnen we in het praktijk de invloed van deze veranderingen voor ons routine werk evalueren ?
(cytologie, APO, IF, moleculair onderzoek, cytogenetica).

Afspraak met de verschillende actoren van de hematologische diagnostiek



Professor Dr. G. Verhoef
(Kliniek Hematoloog)



Dr. L. Michaux
(Cytogenetica & Moleculair Onderzoek)



Dr. C. Brusselmans
(Cytoloog)



Professor Dr. T. Tousseyn
(APO)

Besproken vragen

- In het algemeen (o.a. voor MDS, MPN/MDS, MPN en AL) denkt u dat deze **nieuwe 2016 WHO classificatie** iets voor **uw routine werk heeft toegevoegd/veranderd**?
- Welke **informatie** zijn **het meeste nuttig** volgens jullie in een **cytologisch protocol**?
- Hoe beïnvloed de **kwaliteit van het staal** uw werk?
- **Standaardisatie** van de proces van de hematologische diagnostiek.



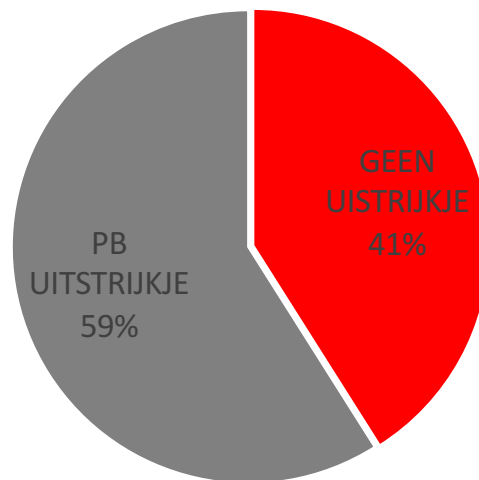
Dr. C. Brusselmans (Cytoloog)

- Biomerkers grotere impact dan vroeger op de uiteindelijke diagnostiek
- Doch : cytologie blijft belangrijk :
 - Enerzijds snelle resultaten beschikbaar
 - Morfologisch bevindingen van bloed van belang (bv CML, atypische CML, CNL; CMML, blastose bepaling).
- Cytologie = **dispatcher** voor inzetten van bijkomende testen- of panels van testen in andere hematologische diagnostische sub-disciplines.
- **Kwaliteit** : optimale preparaten nodig voor adequate diagnostiek.
- **Standaardisatie** : Gezien morfologisch onderzoek (soms) subjectief is, standaardisatie nodig van protocollen adhv van richtlijnen/atlas, expertise nodig

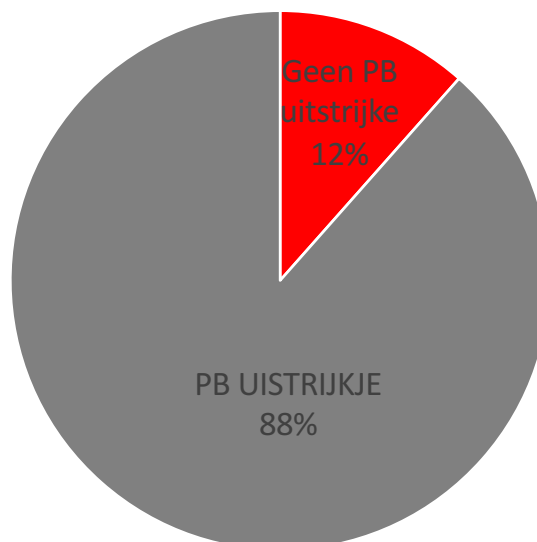


Professor Dr. G. Verhoef (Kliniek Hematoloog)

- **Niet zo veel veranderd** door deze nieuwe classificatie
- Meer en **meer belang** voor gegevens van **cytogenetica & moleculair onderzoek** (meestal voor acute leukemie; ikv keuze soort behandeling)
- **MPN**: (details) mogelijkheid om **op vroeger stadium** de diagnose te kunnen vaststellen.
- **MDS** : voor behandeling verandert niks. Nieuwe classificatie maakt dingen meer duidelijk.
- **Standaardisatie** : nuttig om een (informatica) tool te hebben om als een beenmerg aangevraagd is, altijd ook een perifere bloed uitstrijkje ook aangevraagd is.
- **Kwaliteit** van stalen : optimale opleiding van nieuwe assistenten, verpleegsters in de punctie lokaal, ...



PB : MDS 2016?





Professor Dr. T. Tousseyn (APO)

- De morfologie criteria van hematologische aandoeningen wat het botboor biopt betreft zijn niet veel gewijzigd.
- Uiteindelijke diagnose : hangt meer en meer van de bevindingen in perifeer bloed en door cytogenetica. Rol van APO is iets meer beperkt voor precieze classificatie ($\Leftrightarrow$ cytologie voor dysplasie) ($\Leftrightarrow$ graden van MF, architectuur).
- **Kwaliteit van de stalen** : botboor biopt, volgens guidelines, 2,5 cm ($\Leftrightarrow$ realiteit) $\rightarrow$! Impact voor representativiteit (*sampling artefact*).
- **A priori indruk** : $\frac{1}{4}$ van de gevallen *grosso modo* geen correlatie tussen cytologie en anatomo-pathologie.



Dr. L. Michaux (Cytogenetica & Moleculair onderzoek)

- Geen significante veranderingen volgens deze nieuwe classificatie.
- Indruk van een **overconsumptie van moleculair onderzoek** (niet relevante aanvragen +++, **meestal externe**) : ex : PDGFR Alpha/Bêta
- Geen terugbetaling voor NGS (Next-Generation Sequencing) in België.
- Veel merkers zijn nog niet geëxpliciteerd in de guidelines (geen of te weinig multi-centra studies) → ? *Diagnostische/prognostische betekenis?*
- **Standaardisatie**: Verslagen van cytogenetica en moleculair onderzoek zijn gestandaardiseerd.

2 | Epidemiologie

Vergelijking tussen distributie van patiënten voor
MDS, MDS/MPN, MPN & SM met WHO 2008 criteria
vs WHO 2016 criteria

STUDIE METHODEN

- Retrospectieve studie van de **1658 beenmergen (Diagnose&Follow-up) (maart 2016 – maart 2017)**.
- Specifieke codering van de « **Nieuwe diagnose** » patiënten in MDHO lijst.
- **Voornamelijke focus : MDS, MPN, MDS/MPN, acute leukemie.**

OPMERKINGEN

- Zekerheid van een betrouwbare classificatie van 100% is niet gegarandeerd.
- Correlatie tussen 2 onafhankelijke observatoren.
- Uiteindelijk diagnose niet altijd vastgesteld of onder reserve van veranderingen (cfr. TAT cytogenetica/moleculair onderzoek).
- Studie van de distributie van de verschillende aandoeningen : expressie van een tendens (↔ published material).

VOORBEELD RESULTATEN CODERING SYSTEEM

Kopie van MDHO_2011-2012-2013 - Hersteld 15-4 - H

BESTAND START INVOEGEN PAGINA-INDELING FORMULES GEVEGENS CONTROLLEREN BEELD POWERPIJOT HULPMIDDELEN VOOR SLICERS OPTIES

dokter 1

C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z AA AB AC AD AE

ZIEKTENBEELDEN: AANTAL

Disease Category	Aantal
VIRUSGEÏNDRUKTE... ACTUELE & CELLULOSE...	393
METAPLASTISCHE NEOPLASMAS METAPLASTISCHE LEUKEMIA (AML) AND ACUTED...	338
PREFUCURALE LYMPHOCYTOECARINOMATISCH...	123
MYELODYSPLASTISCHE MYELOGROUPELIEFATIVE...	115
ACTUELE T-CELL EN NK CELLMYOLOMA'S	308
POST-MANIPULATIE LYMPHOEDEMATIE...	74
ACUTE B-LCELL EN BK CELLMYOLOMA'S	59
CONSTITUTIONELE MYELODYSPLECTISCHE ANDOERING...	32
REAGENSOPRANTE CYTARIMIDELEVURE TUMOR	31
HISTIOCYTOECARINOMATISCH AMBIGUIOUS LIJAGE	13
ACUTE T-BLYNDIGHEIT	11
ACUTE T-BLYNDIGHEIT	8
ACUTE T-BLYNDIGHEIT	7
ACUTE T-BLYNDIGHEIT	2
ARGUMENTEN POOR INTERCTE IN MET BELANGIJK	1

MDS/MYPRO: AANTAL

Disease Name	Aantal
Essential thrombocythaemia	46
Refractory cytopenia of childhood or with multilineage...	23
Chronic myelogenous leukaemia, bcr-abl positive	23
Refractory anaemia with excess blasts	17
Systemic mastocytosis	10
Chronic myelomonocytic leukaemia	12
Primary myelofibrosis	11
Refractory anaemia	11
Polycythaemia vera	8
Refractory anaemia with ring sideroblasts	6
Myeloid/plasmic/myeloproliferative neoplasm	5
Myelodysplastic syndrome, undifferentiated	4
Atypical chronic myeloid leukaemia, bcr-abl negative	4
Cutaneous mastocytosis or extracutaneous mastocytosis	3
Refractory thrombocytopenia	3
Chronic eosinophilic leukaemia, NOS	3
Myelodysplastic syndrome associated with isolated...	2
Refractory anaemia with ring sideroblasts associated...	1
Myeloid neoplasms with PDGFRB rearrangement	1

Leefstijlgroepen

Leeftijd 0-10 jaar
Leeftijd 10-20 jaar
Leeftijd 20-50 jaar
Leeftijd 50-65 jaar
Leeftijd 65-100 jaar

geslacht

M
V

MDHO Zekerheidsgraad

(...) 1 2 3

MDHO Samenhangskind...

(leeg)
aanwezig
afwezig

MDHO Diff. Diagnose ...

(leeg)

0
1

aenheid

O	20	230	302	305
321	331	341	342	343
344	408	409	417	427
433	435	442	443	444
445	446	450	451	453
454	456	457	464	465
467	500	511	513	516

afd

CAR	CVA	DER	DIO	ERV
GEE	GER	HEM	HEP	IALL
INF	KAL	KCA	KGE	KNE
KID	KMZ	KNC	KNE	KNF
KRE	KTR	LPS	MBC	NEF
NEO	NEU	NKO	NUC	FNE
PRO	RAD	REU	RHK	SOC
TRA	TRH	ZAL		

dokter

Dejaeger Ed.	D'Hoore An.	Dubois Ben.
Etenepoel	Fagard Katl.	Flameling Jo.
Flor Maria	Gewillig Marc	Gheysens O.
Goffin Karol	Goossens Ve.	Hanckaerts
Hoffman Ilse	Hompas Da.	Janssen Nat.
Levtchenko	Mastranc	Meersemma
Meijers Bjorn	Mekahil Dj.	Meijs Isabe...

ACUTE LEUKEMIEN: AANTAL

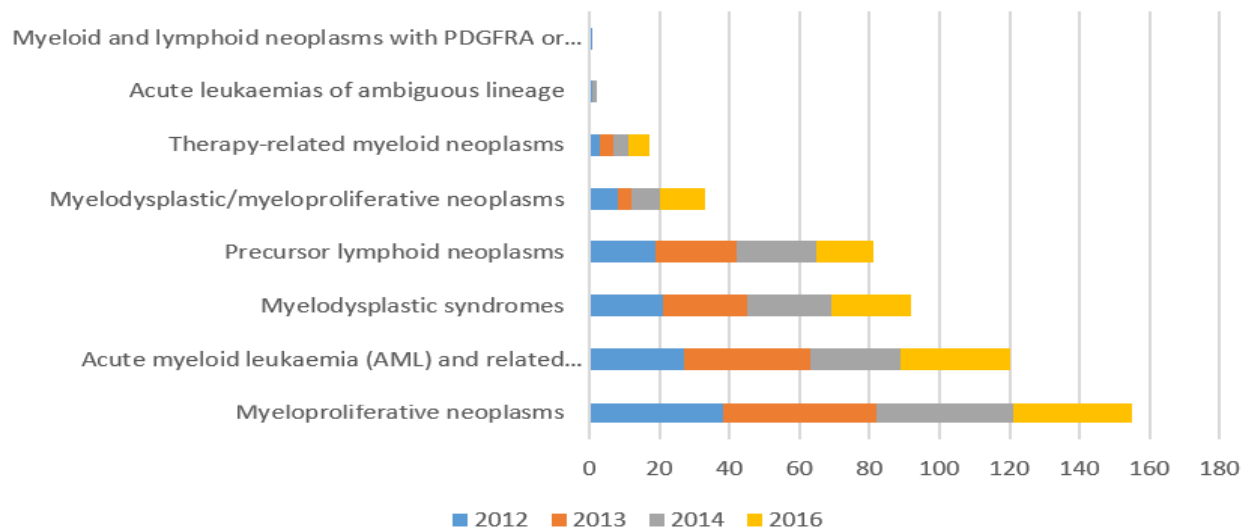
Disease Name	Aantal
AML with myelodysplasia-related changes	23
T lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS	18
T lymphoblastic leukaemia/lymphoma	17
Therapy-related myeloid neoplasms	13
AML with mutated HP ML	10
MLA/Lymphoma with t(12;21)(p13;q22); TEL::KLF2	9
t(12;21)(p13;q22); CBFA-MXII	9
Acute promyelocytic leukemia with t(15;17)(q22;q21); PLZF-RARA	7
ML with t(9;21)(p22;p11); RUNX1-ABL	7
Leukemia/lymphoma with t(9;21)(p34;q21.2)	5
Acute myeloid leukaemia, NOS	5
cutane monoblastic and monocytic leukaemia	4
AML with minimal differentiation	4
Acute erythrocytic leukaemia	4
t(21;22)(p11;p11); DNMT3A-EVL	3
Acute myelomono cytic leukaemia	3
AML with mutated CEBPA	3
Rel leukaemia with t(9;22)(q34;q11.2); BCR::ABL1	2
AML with t(16;16)(p11;p11); DEAF1-PML	2
AML with t(16;21)(p11;p11); MLL-TLS	2
AML with mutated TP53, CEBPG of NOS	2
Leukemia/lymphoma with t(11;14)(q23;q32); IGH-D	1
Acute megakaryoblastic leukaemia	1
Leukemia/lymphoma with t(1;5)(q23;p13.3)	1
Acute u differentiated leukaemia	1
Leukemia/lymphoma with hyperploidy	1
Myeloid carcinoma	1
AML without maturation	1

LYMFOPROLIFERatieve AANDOERINGEN: AANTAL

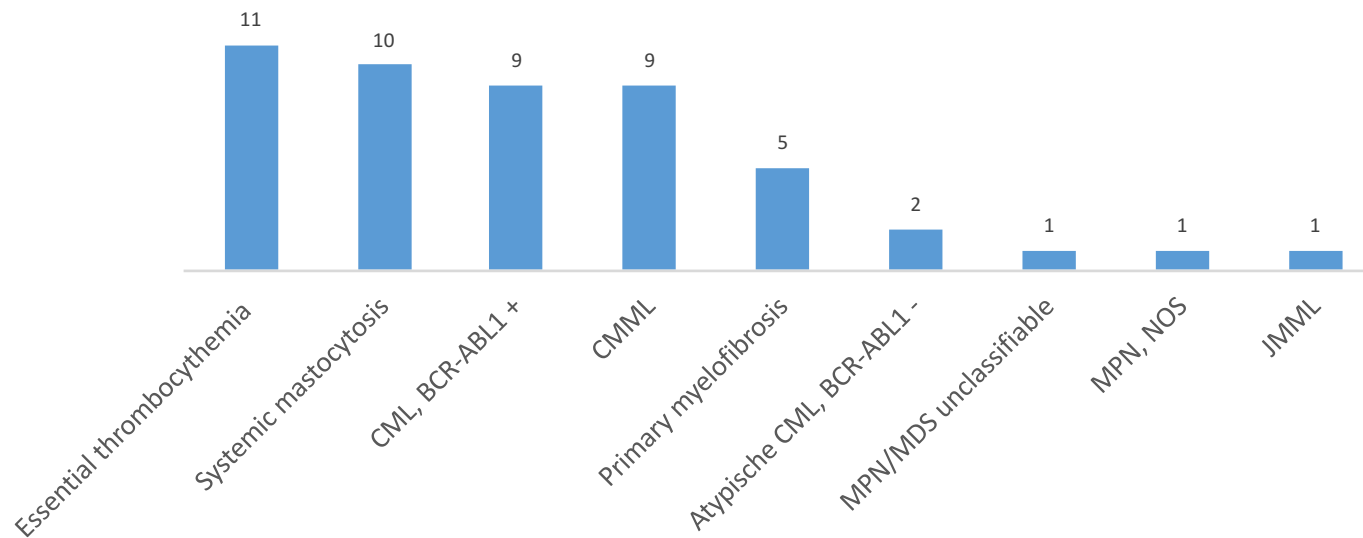
Disease Name	Aantal
Diffuse large B-cell lymphoma (DLCL), NOS	118
Monoclonal gammopathy of undetermined significance	92
Burkitt lymphoma	51
Mantle cell lymphoma	24
Hodgkin's lymphoma: Mixed cellular type classical Hodgkin	17
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma	14
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-	13
Lymphomatous lymphoma	9
AUX positive large B-cell lymphoma	8
Hepatopancreatic T-cell lymphoma	7
Adult T-cell leukaemia/lymphoma	7
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	7
Splenic Occal marginal zone lymphoma	6
Distal nodal T-cell lymphoma, nasal type	6
T-cell large granular lymphocyte leukaemia	6
Plasma blastic lymphoma	5
Primary cutaneous gamma delta T-cell lymphoma	5
Primary cutaneous CD30 positive T-cell	5
Hodgkin's lymphoma: Lymphocyte-rich classical Hodgkin	5
Intrascleral T-cell lymphoma, NOS	5

Incidentie van pathologie is (relatief) hetzelfde van jaar tot jaar.

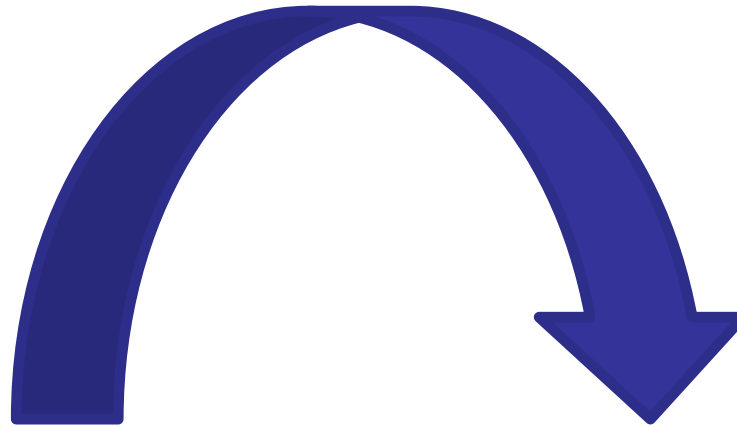
DISTRIBUTIE PATHOLOGIËN /JAAR



DISTRIBUTIE MPN, MPN/MDS & SM (LEUVEN 2016)



Essentiele trombocythemie is de meeste gecodeerde MPN in ons systeem.

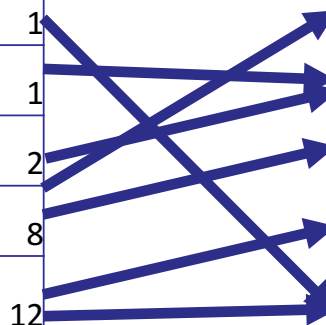


MDS distributie volgens WHO 2008 criteria

Myelodysplastic syndrome, unclassifiable	1
Refractory anemia with ring sideroblasts	1
Refractory thrombocytopenia	1
Refractory anaemia	2
Refractory anaemia with excess blasts	8
Refractory cytopenia of childhood or with multilineage dysplasia	12

MDS distributie volgens WHO 2016 criteria

MDS, unclassifiable	1
MDS-EB-2	2
MDS-SLD	3
MDS-EB-1	6
MDS-MLD	6
MDS-RS-MLD	7



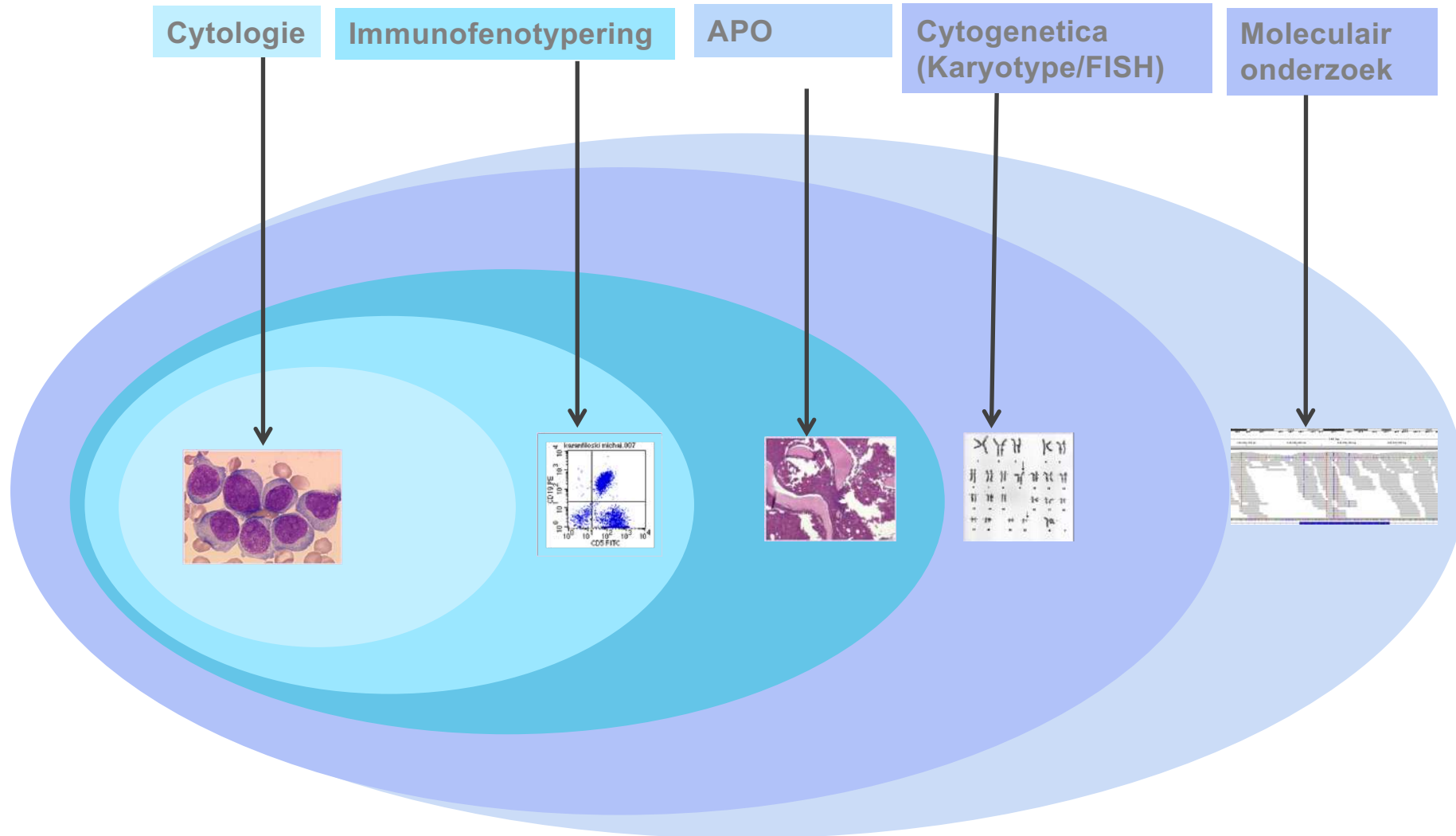
3

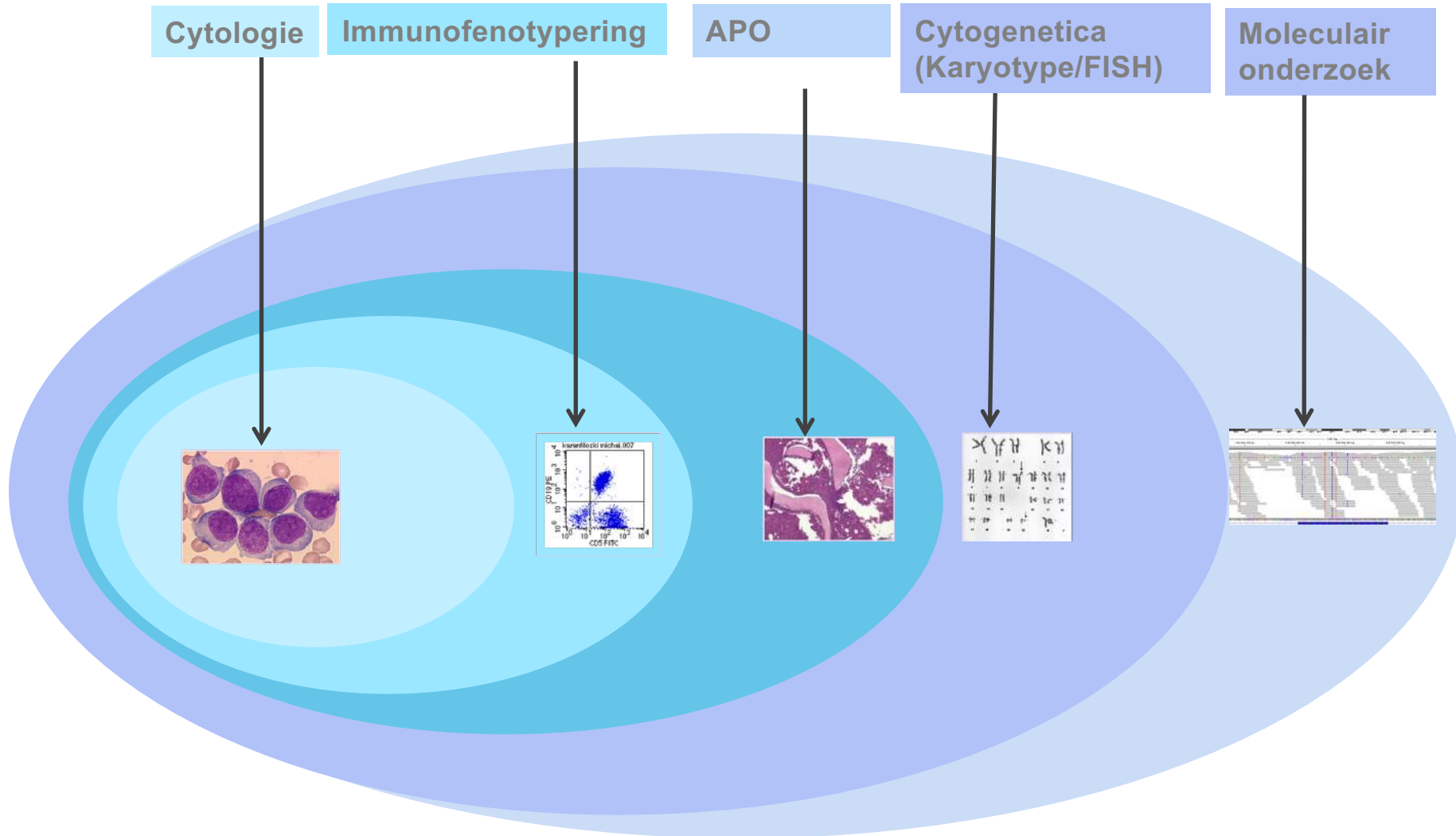
Evaluatie van cytologie & aanvullende onderzoeken

- Met deze nieuwe diagnostische criteria & veranderingen, het belang van cytologische diagnostiek en van de aanvullende onderzoeken ?
- Impact van de kwaliteit van de stalen tov. definitieve diagnose?

MPN MDS/MPN

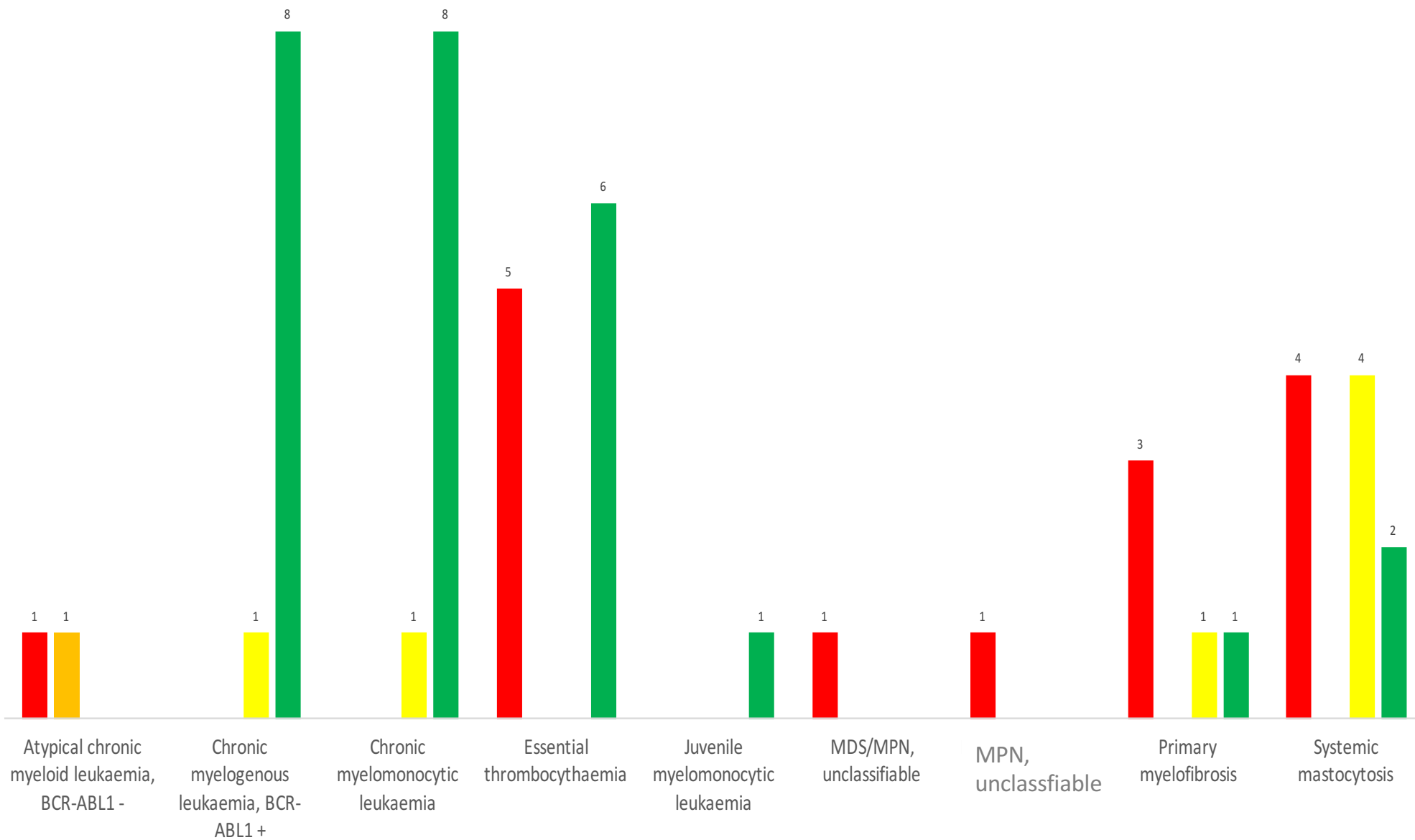
& Systemic Mastocytose ☺





CYTOLOGISCHE CONTRIBUTIE MPN, MDS/MPN 2016

■ Niet contributieve ■ DD ■ VERDACHT ■ ZEKER



IMMUNOFENOTYPING

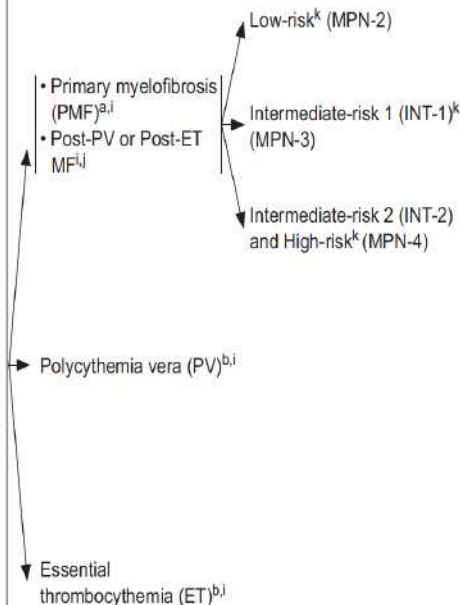
WORKUP

WORKUP

- H&P, including spleen size by palpation, evaluation of thrombotic/hemorrhagic events and cardiovascular risk factors
- **CBC with differential**
- Comprehensive metabolic panel with uric acid, lactate dehydrogenase (LDH), and liver function tests (LFTs)
- FISH or **RT-PCR for BCR-ABL1** to exclude the diagnosis of CML; if BCR-ABL1-positive, See NCCN Guidelines for Chronic Myelogenous Leukemia
- **Examination of blood smear**
- **Bone marrow aspirate and biopsy** with trichrome and reticulin stain^{a,b}
- Bone marrow **cytogenetics** (karyotype ± FISH)^{a,b}
- **Molecular testing** for *JAK2 V617F* mutations; if negative, test for *CALR* and *MPL* mutations (for patients with ET and MF) and *JAK2 Exon 12* mutations (for patients with PV)
- Assessment of symptom burden using MPN Symptom Assessment form (MPN-SAF)^c
- Documentation of transfusion/medication history
- Human leukocyte antigen (HLA) testing, if considering allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT)^{d,e}
- Serum erythropoietin (EPO) level
- Serum iron studies
- Coagulation tests to evaluate for acquired von Willebrand disease (VWD) and/or other coagulopathies in selected patients^f
 - ▶ Prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT), Fibrinogen
 - ▶ Plasma von Willebrand Factor Antigen (VWF:A) measurement
 - ▶ Von Willebrand Ristocetin Cofactor (VWF:RCO) activity^g

positive

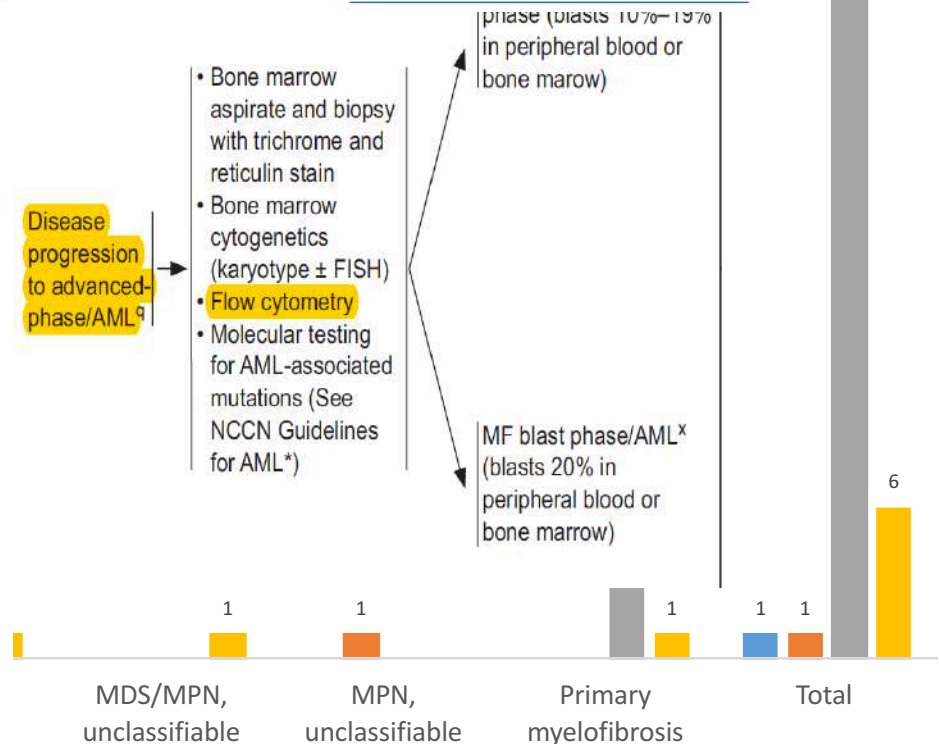
■ Niet uitgevoerd
■ Niet uitgevoerd
DIAGNOSIS^h



NCCN

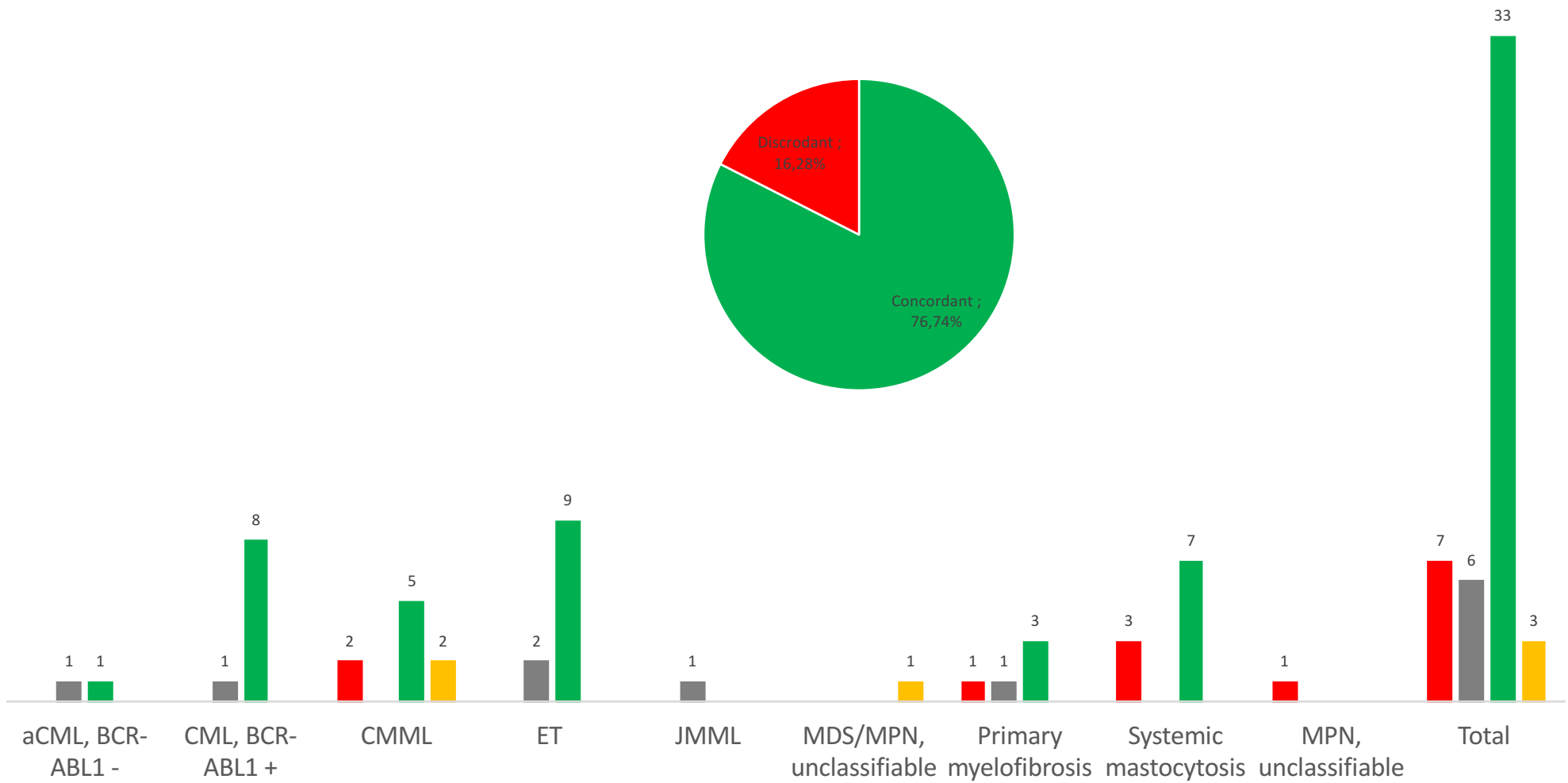
Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2017

Clinical Practice Guidelines in Oncology



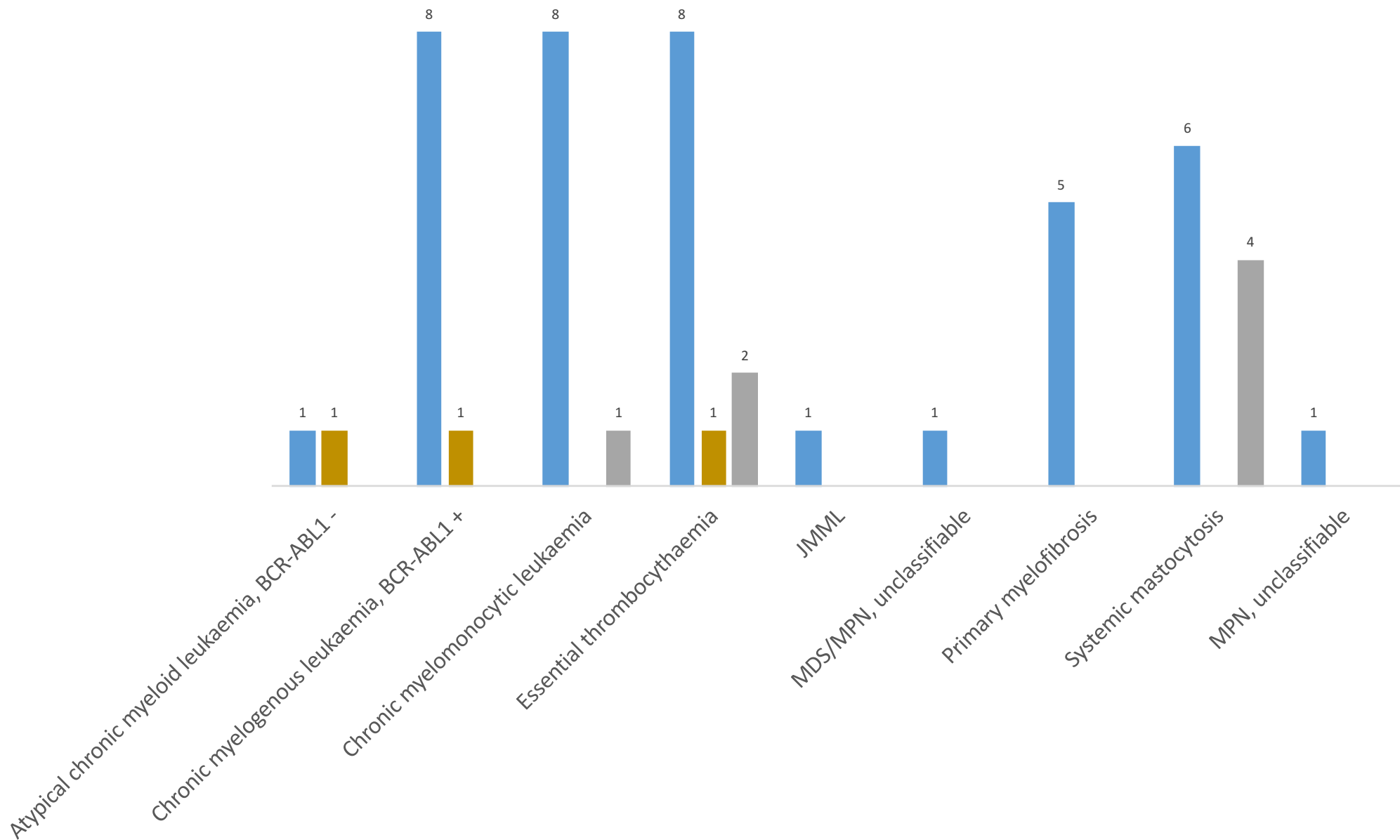
Frequente aanvraag van IF ikv MPN: quid guidelines?

■ Niet concordant ■ Niet aangevraagd ■ Concordant ■ DD

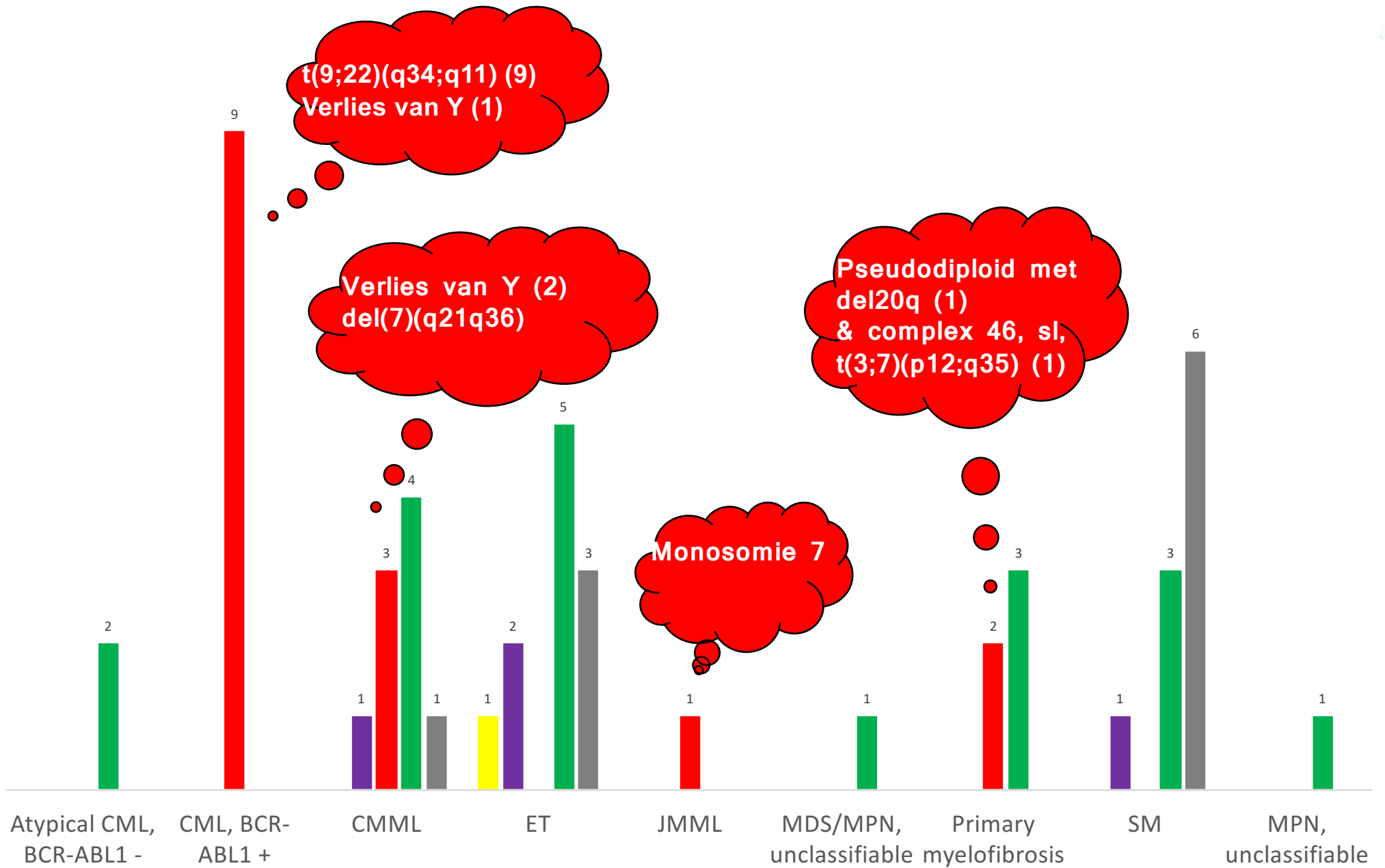


SOORT VAN MATERIEEL MPN, MDS/MPN 2016

■ Beenmerg ■ BM + PB ■ Niet aangevraagd

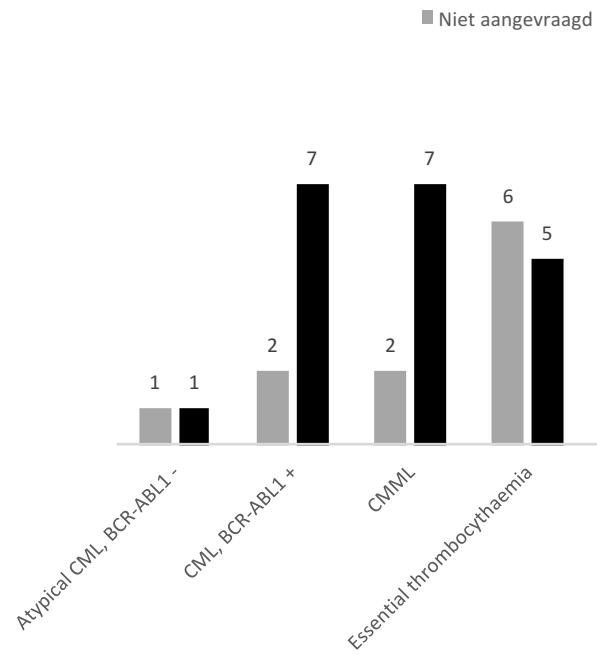


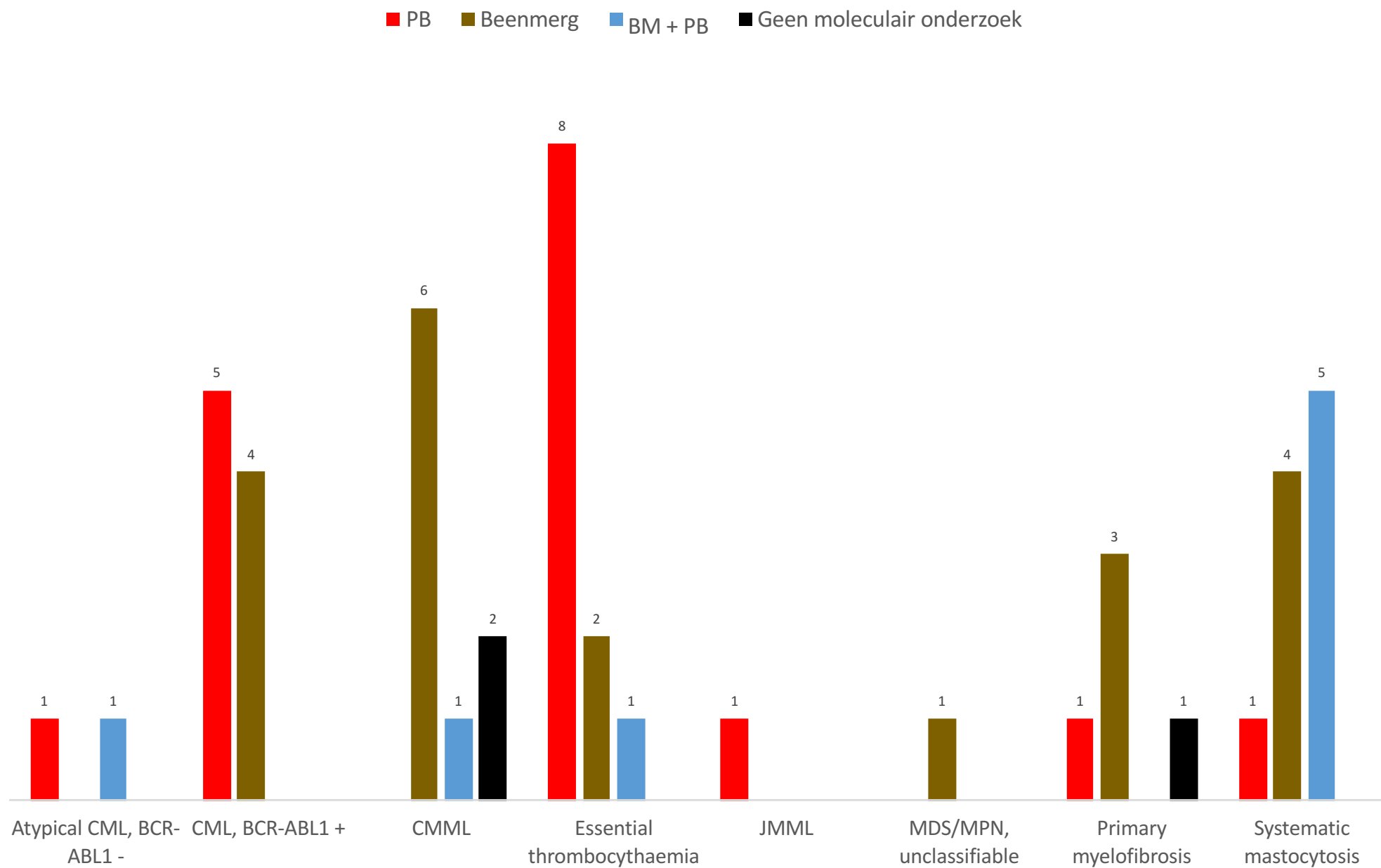
■ Inconclusive
 ■ Not answered
 ■ Abnormal
 ■ Normal
 ■ Not request/Not performed



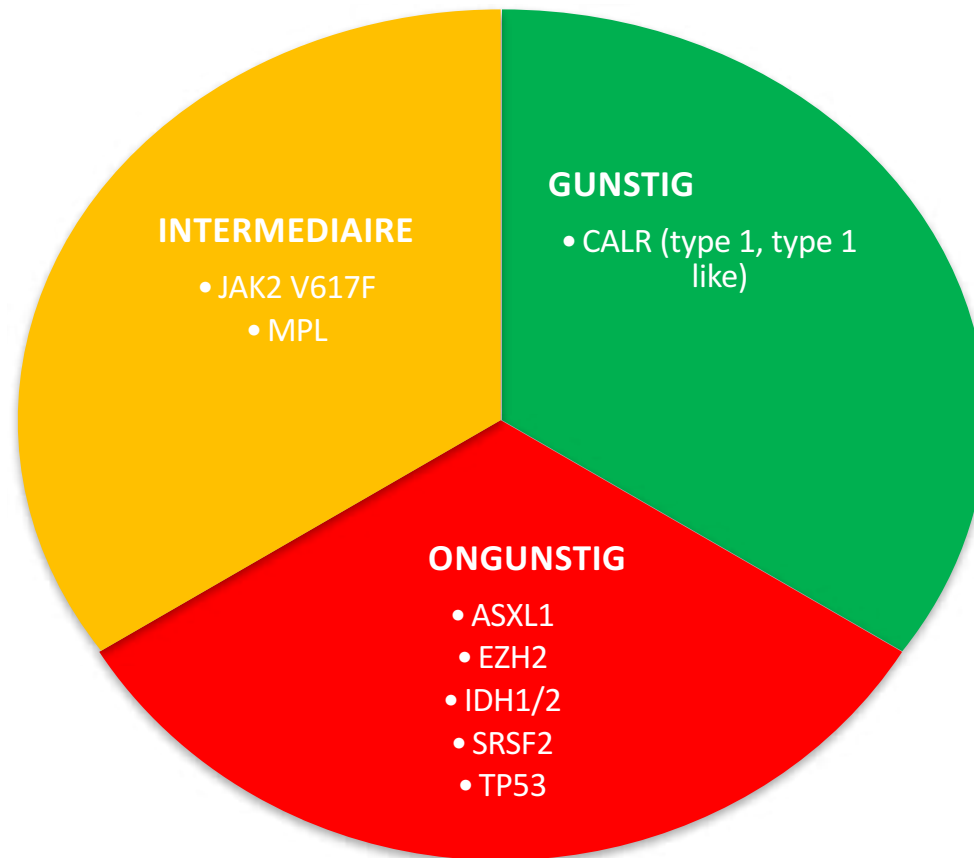
FISH :

(BIJNA) GEEN PLAATS VOOR FISH!

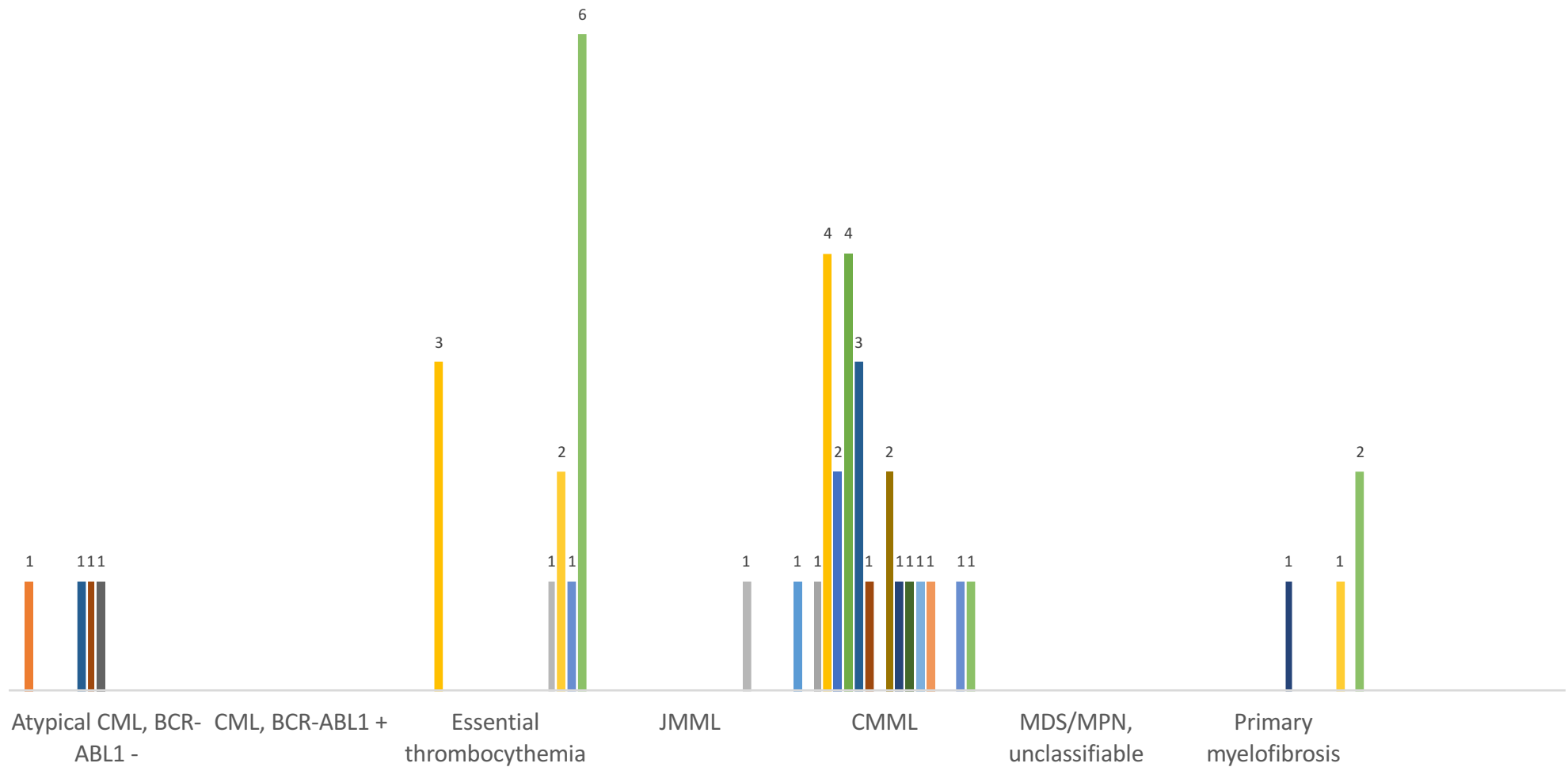
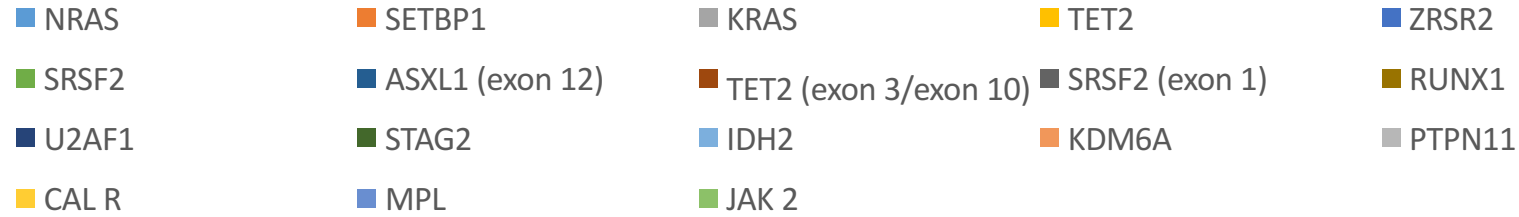




PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MUTATIONS IN MPN



Positieve markers moleculair onderzoek MPN, MDS/MPN door NGS (2016)



Positieve markers moleculair onderzoek MPN, MDS/MPN door NGS (2016)

■ NRAS

■ SRSF2

■ U2AF1

■ CAL R

■ SETBP1

■ ASXL1 (exon 12)

■ STAG2

■ MPL

■ KRAS

■ TET2 (exon 3/exon 10)

■ IDH2

■ JAK 2

■ TET2

■ SRSF2 (exon 1)

■ KDM6A

■ ZRSR2

■ RUNX1

■ PTPN11

REVIEW

Cytogenetic and molecular abnormalities in chronic myelomonocytic leukemia

MM Patnaik and A Tefferi

1. Mutations involving epigenetic regulator genes: **TET2** (~60%), **DNMT3A**, **IDH1**, and **IDH2**.
2. Mutations involving chromatin regulation and histone modification: **ASXL1** (~40%), **EZH2**, **UTX**, **EED**, and **SUZ12**.
3. Mutations involving the splicing machinery (pre-mRNA splicing): **SF3B1**, **SRSF2** (~50%), **U2AF1**, and **ZRSR2**.
4. Mutations involving the cohesin complex: **STAG2**, **BCOR**, **SMC3**, **SMC1A**, and **RAD21**.
5. Mutations involving DNA damage response genes: **TP53** (~1%) and **PHF6**.
6. Mutations in signal transduction and cellular/receptor tyrosine kinase pathways: **JAK2**, **SH2B3** (**LNK**), **KRAS**, **NRAS** (**RAS** ~30%), **CBL** (~10–15%), **FLT3**, and **NPM1**.
7. Others: **RUNX1** (transcription factor) and **SETBP1** (~15%).

ET (n=11): (90% gen +; 1 patient triple neg)

JAK2 (6)

JAK2 V617F(niet door NGS) (1)

MPL (1)

CAL R (2)

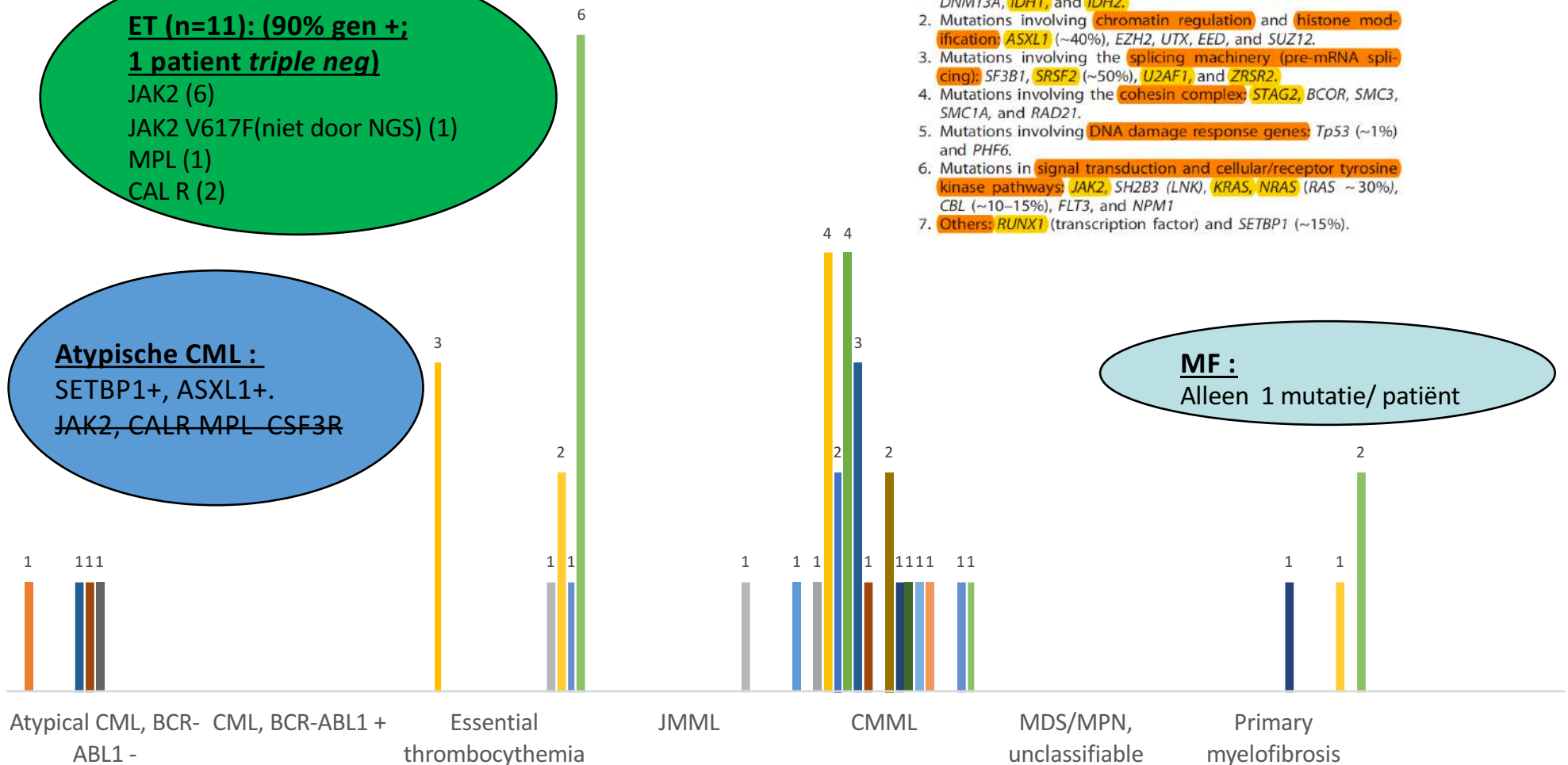
Atypische CML :

SETBP1+, ASXL1+.

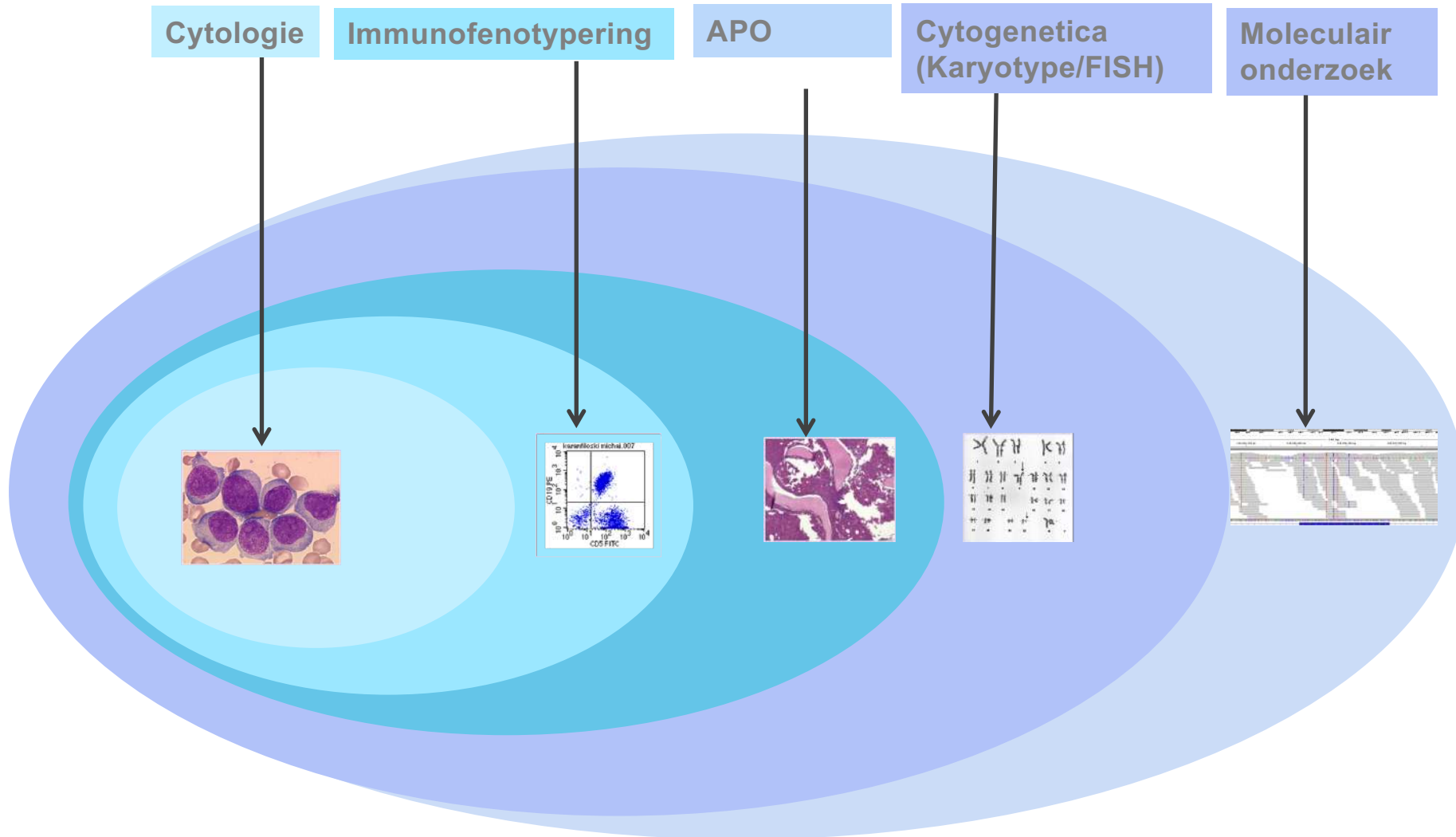
JAK2, CALR MPL CSF3R

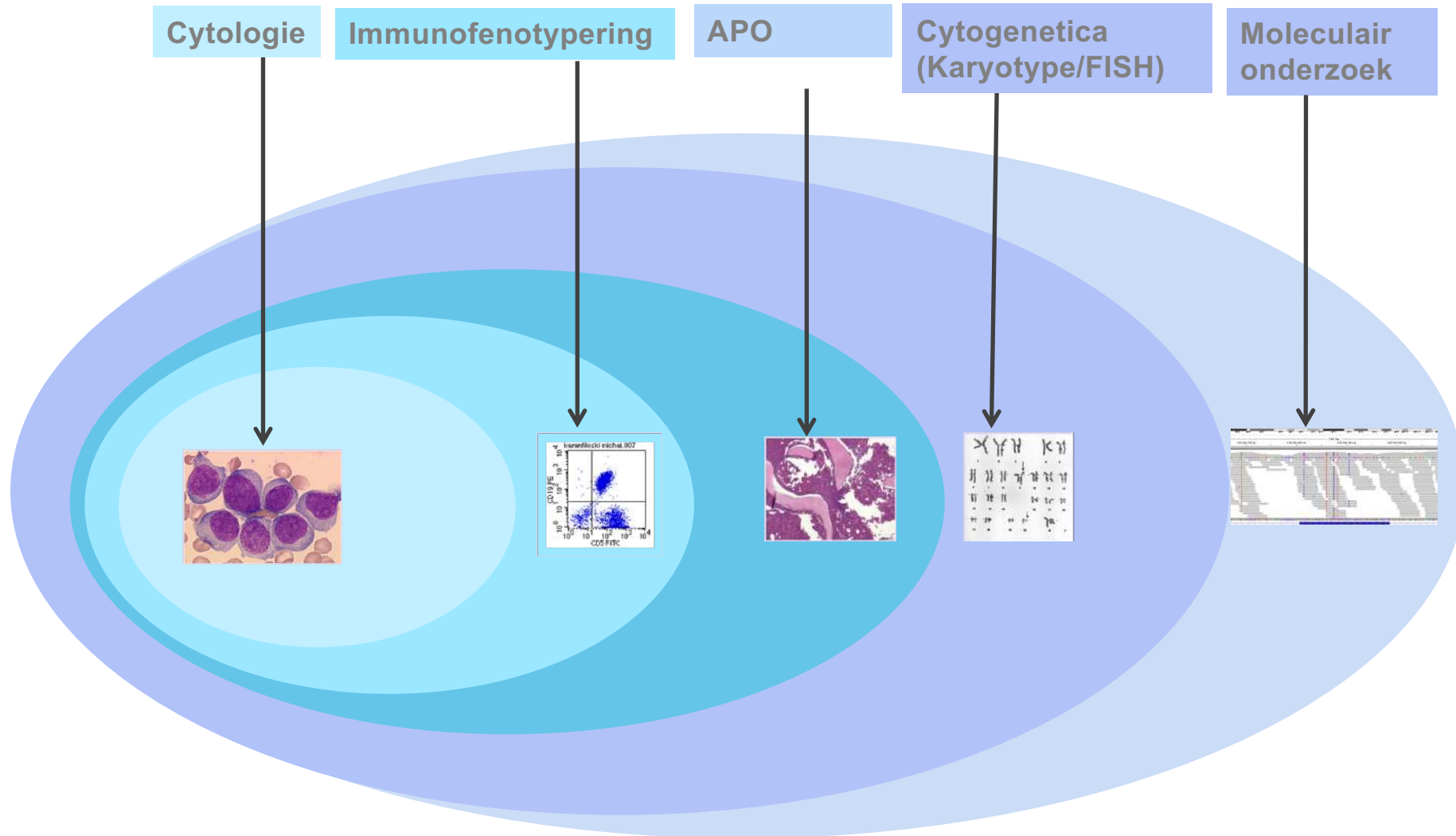
MF :

Alleen 1 mutatie/patiënt

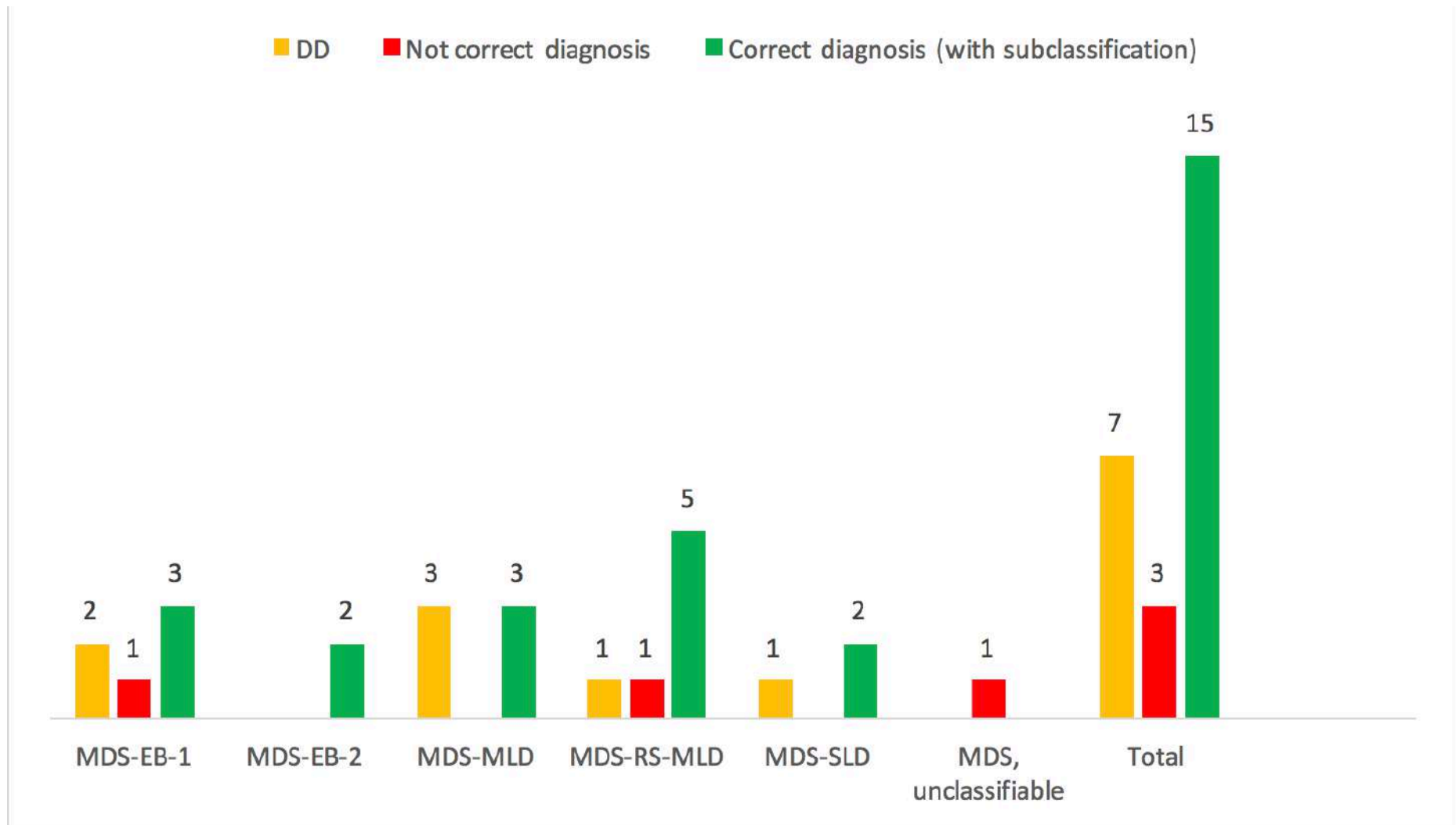


Myelodysplastische syndromen (MDS)





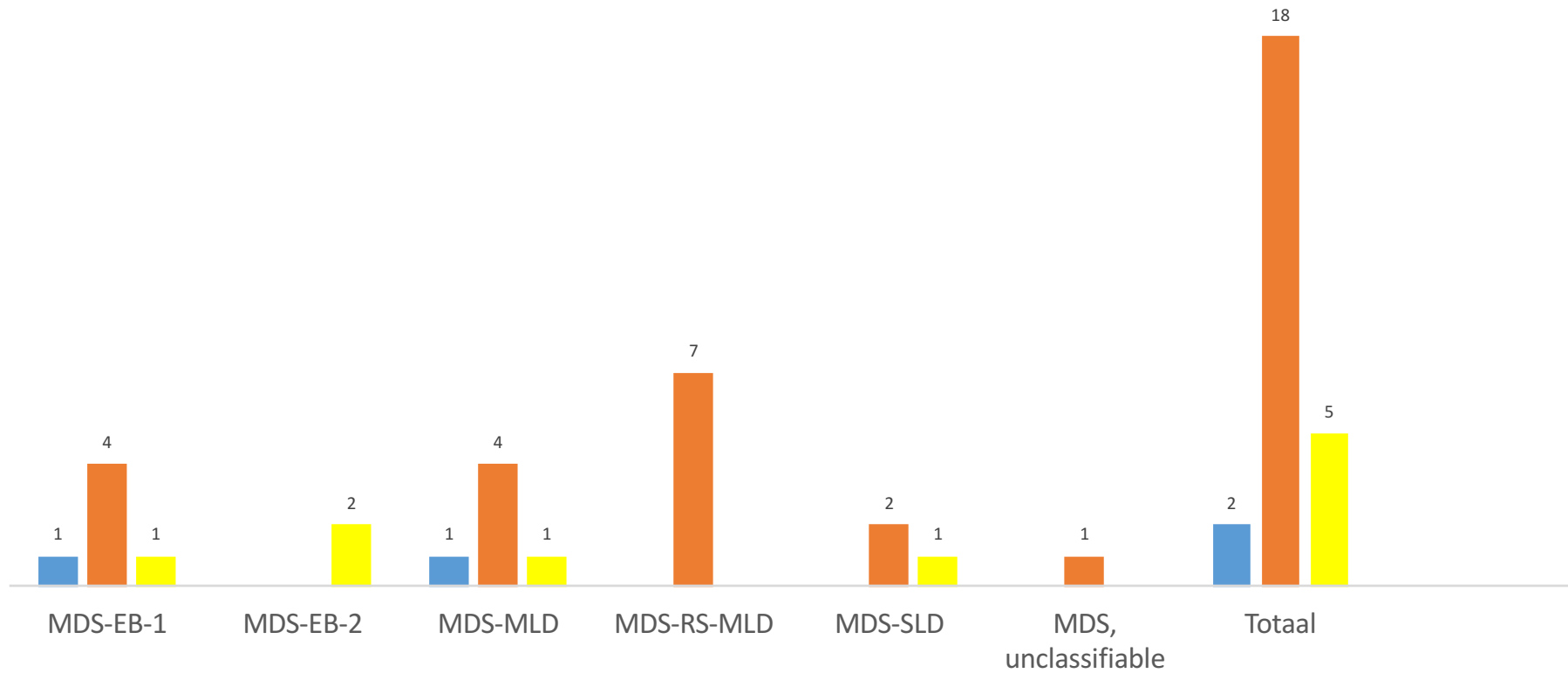
Cytologie : correlatie met uiteindelijke diagnose?



IMMUNOFENOTYPERING

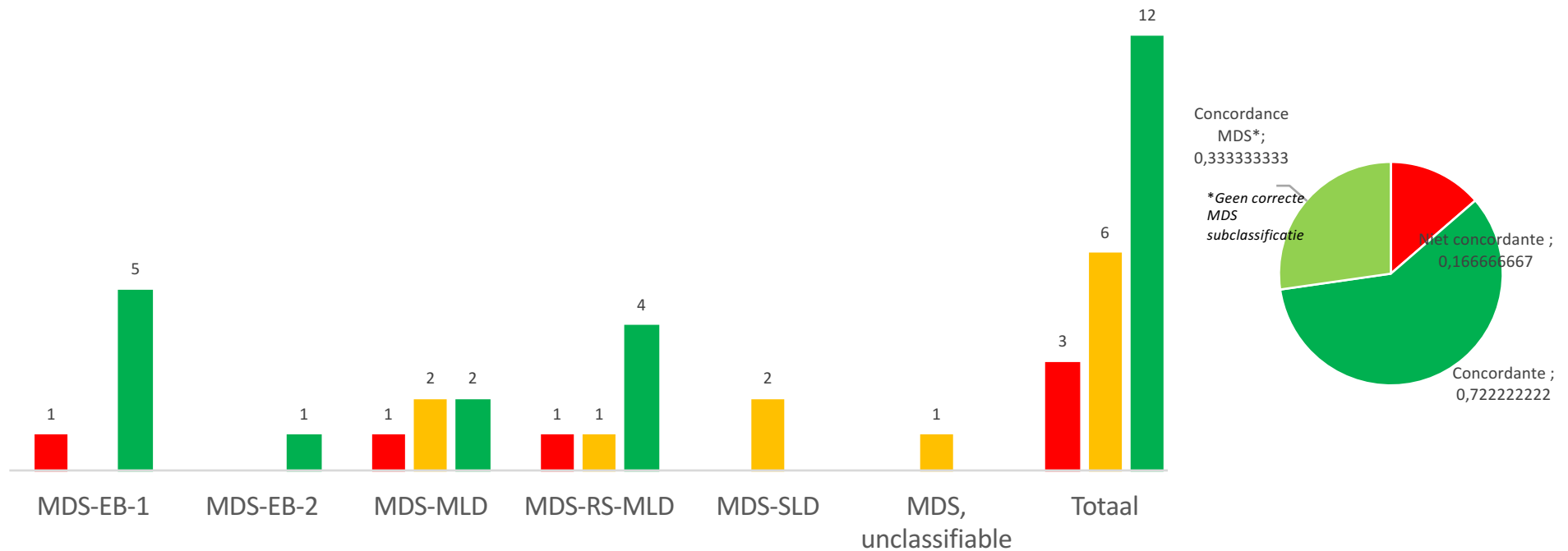
FLOW AND MDS 2016

■ Niet aangevraagd ■ Niet uitgevoerd ■ Uitgevoerd



CONTRIBUTIE VAN APO MDS

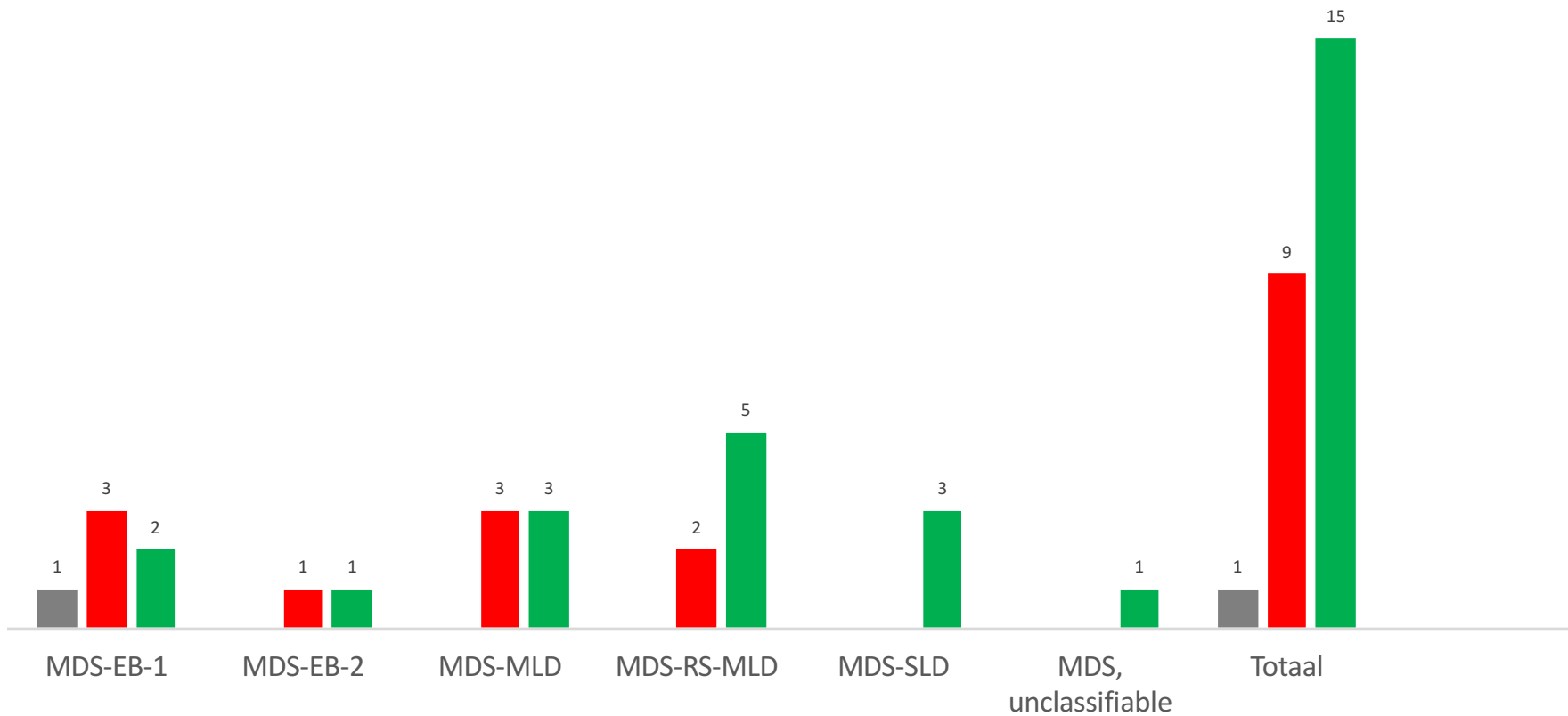
■ Niet concordant
 ■ Concordance MDS (maar discordance voor subclassificatie)
 ■ Concordant



CYTOGENETICA & MDS

DISTRIBUTIE KAROTYPEN MDS 2016

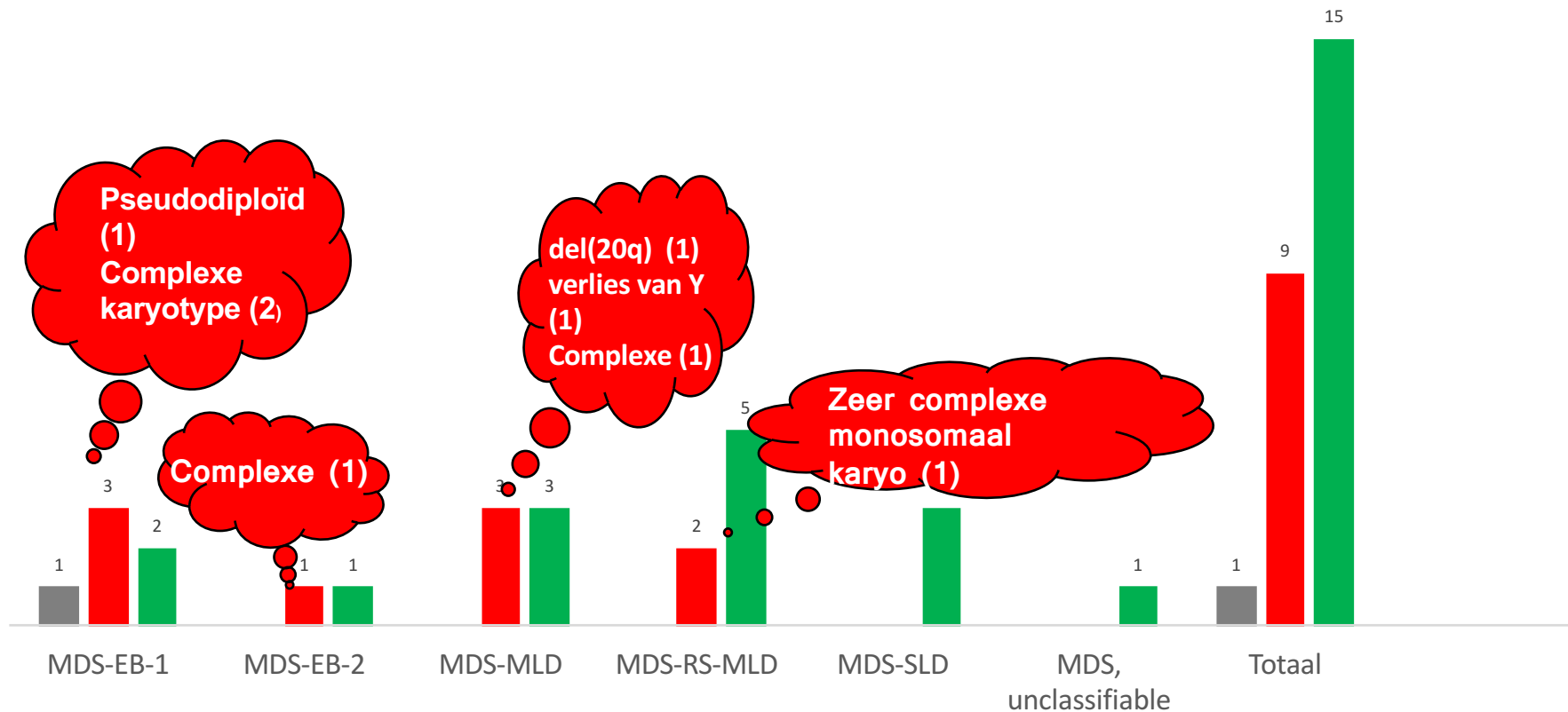
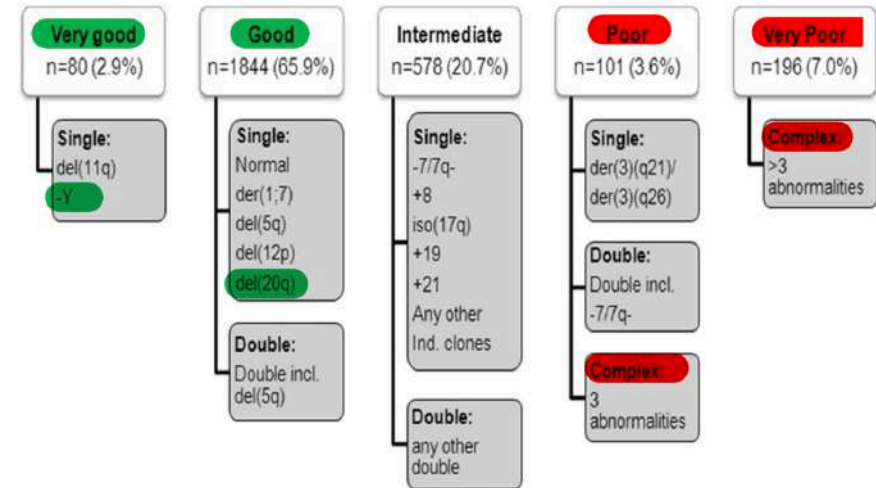
■ niet aangevraagd ■ Afwijkend ■ Normaal



CYTOGENETICA & MDS

DISTRIBUTIE KAROTYPEN IV

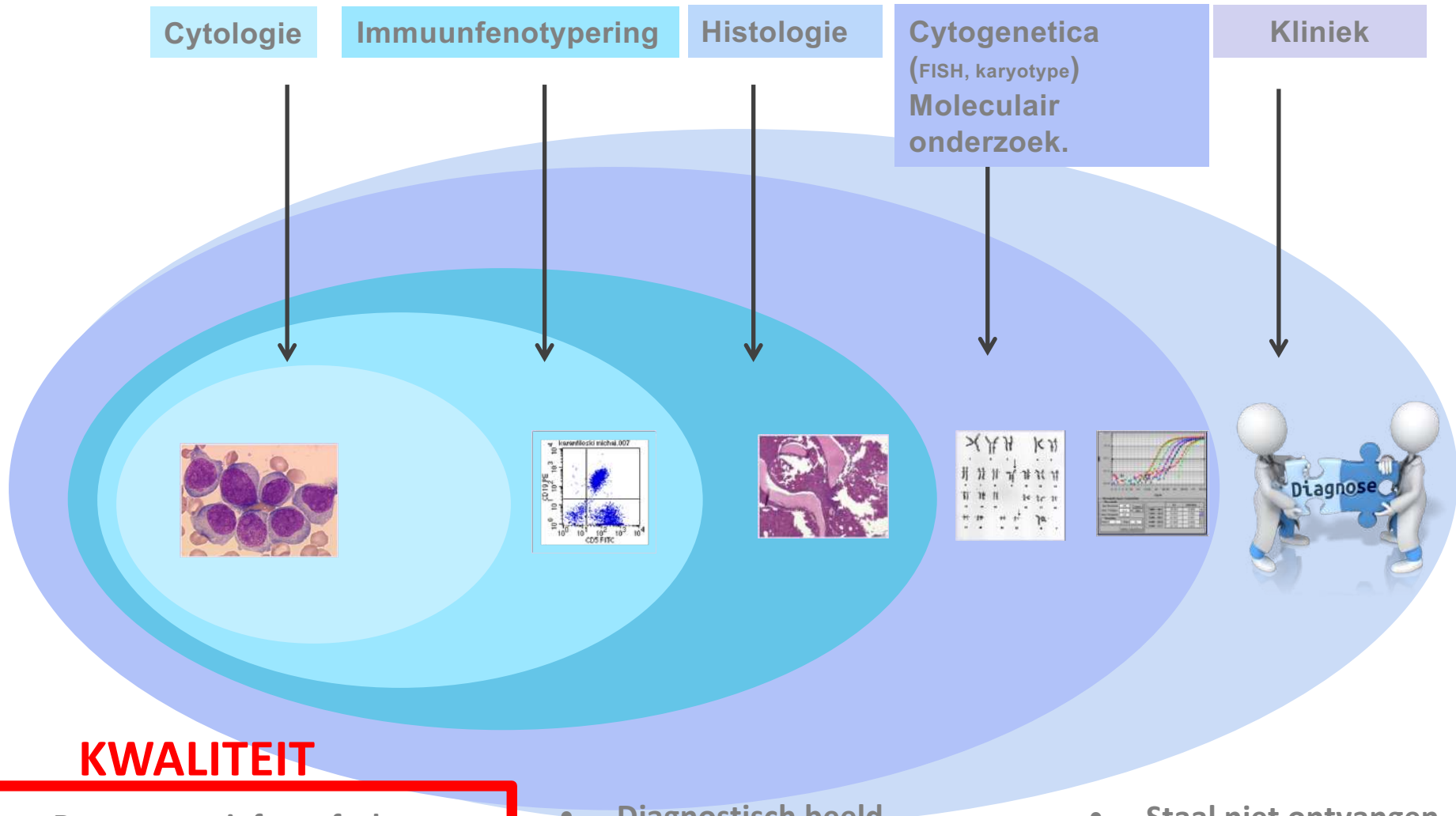
■ niet aangevraagd ■ Afwijken







GENES	LITERATURE	UZ LEUVEN MDS 2016
DNMT3A	12-18%	31%
TP53	8-12%	19.23%
SRSF2	10-15%	15.38%
TET2	20-25%	15.38%
SF3B1	20-30%	7.69%
EZH2	5-10%	11.54%
STAG2	5-10%	11.54%
IDH2	< 5%	7.69%
ZRSR2	5-10%	3.85%
JAK2	< 5%	3.85%
RUNX1	10-15%	3.85%
U2AF1	8-12%	3.85%
BCOR	< 5%	3.85%



KWALITEIT

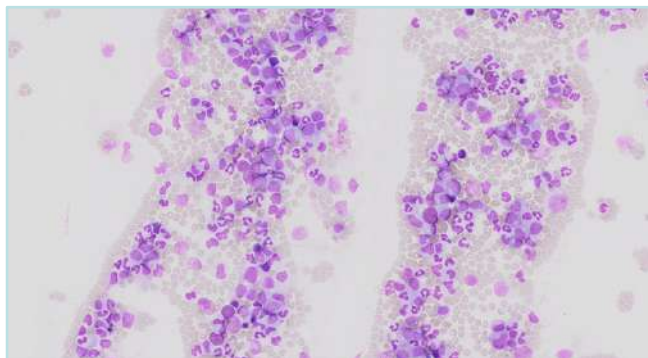
- Representatief weefsel
- Minder representatief weefsel

- Diagnostisch beeld
- Verdacht beeld
- Differentiële diagnose

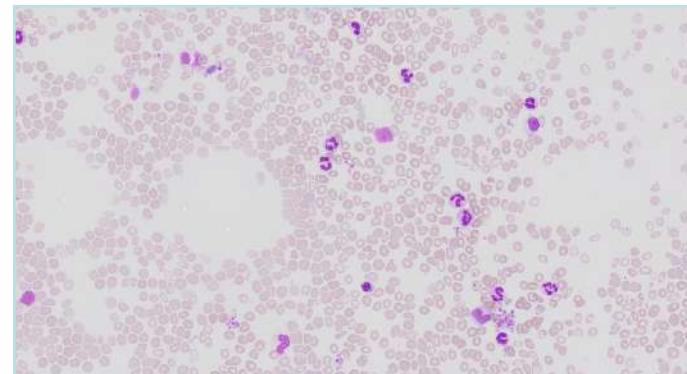
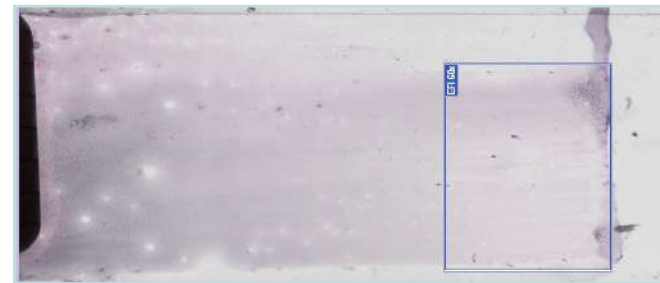
- Staal niet ontvangen
- Analyse niet uitgevoerd

INVLOED VAN DE KWALITEIT VAN STALEN

Goed kwaliteit

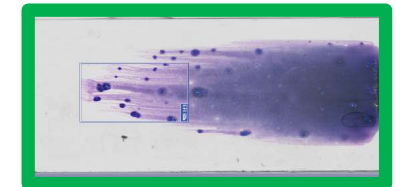
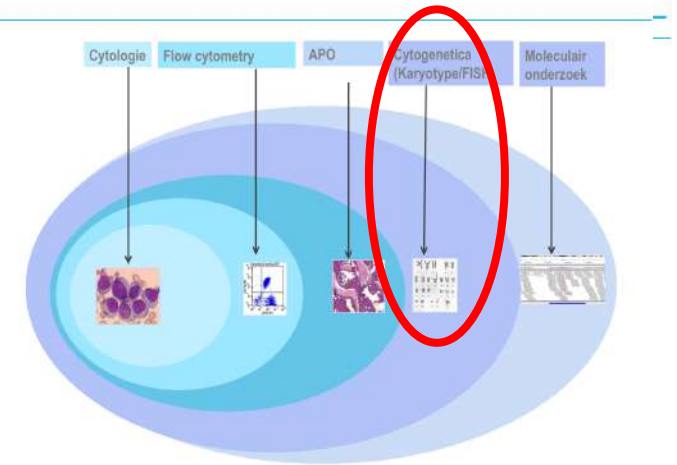
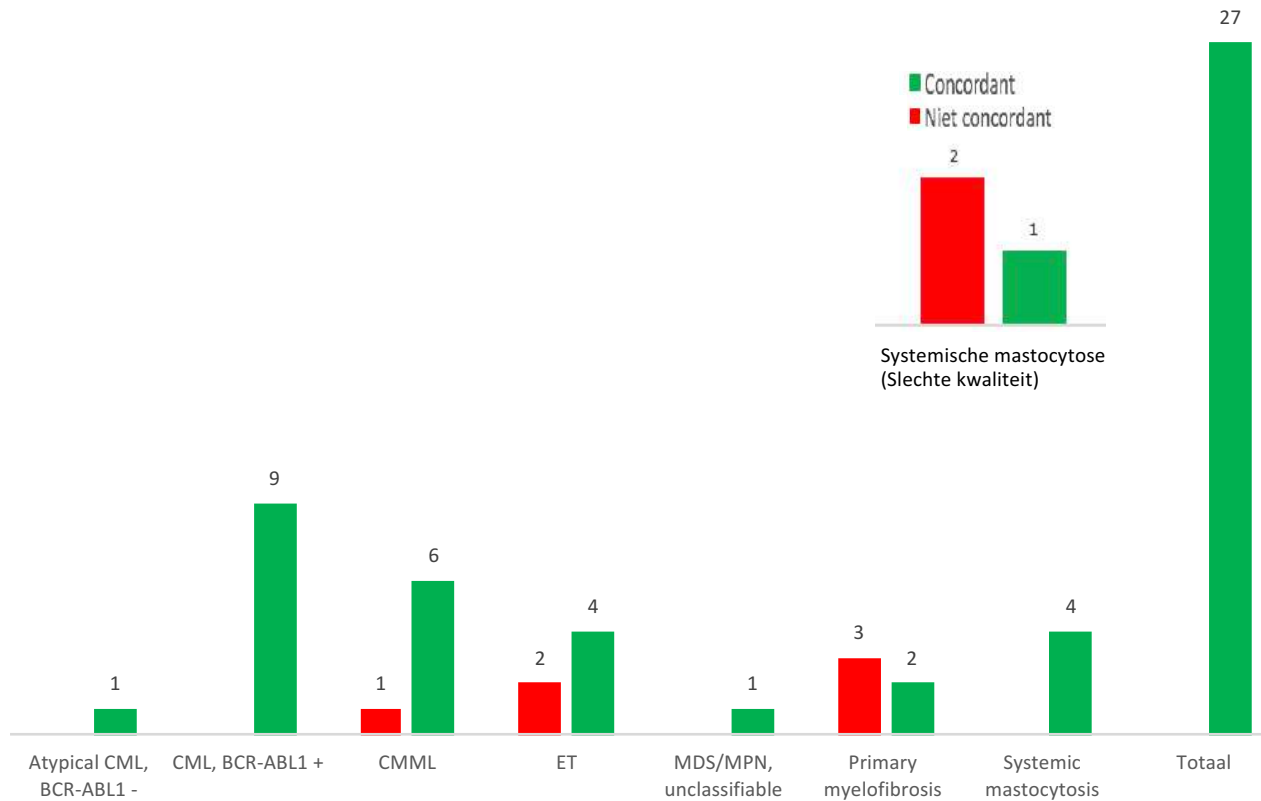


Slechte kwaliteit



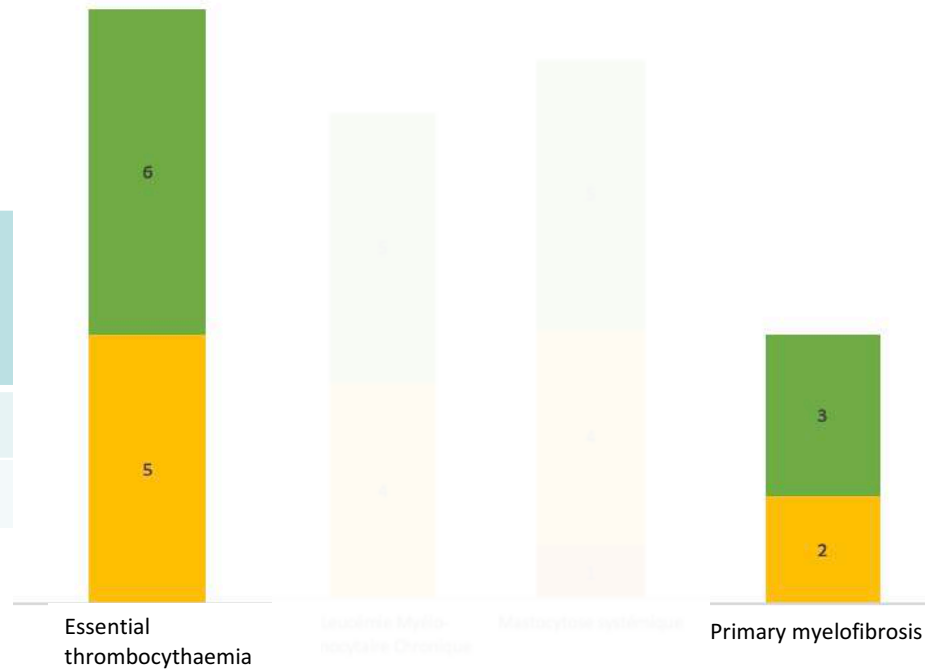
INVLOED VAN DE KWALITEIT VAN DE STALEN

■ Slechte kwaliteit ■ Goed kwaliteit



ZEKERHEISGRAAD MPN, MPN/MDS

Grade 1 Grade 2 Grade 3



**Primaire
myelofibrose**

Goede kwaliteit

Slechte kwaliteit

De **algemene** slechte kwaliteit van stalen verklaart een geval van een lagere zekerheidsgraad voor MF.



TAKE HOME MESSAGES

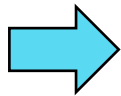
- Standaardisatie van de proces van hematologische diagnostiek : grote **inspanning**.
- De diagnose van hematologische aandoeningen vraagt meer dan ooit een **multidisciplinaire aanpak**.
- De nieuwe WHO 2016 classificatie geeft meer en meer belang aan de **moleculaire** gegevens. Dit heeft tot gevolg een **aanvraag stijging**. Een wel nagedacht voorschrijving blijft essentieel.
- Toekomstige (en multi-centra) studies wat de prognose/diagnose betekenis van moleculaire afwijkingen onderzoeken zijn nodig.

Een voorbeeld van een van mijn andere « 12 Hercule werken »!



Voordelen

Datamanagement van
hematologische aandoeningen
Homemade data base



Multipiele toepassingen
(teaching, epidemiologie, uittest
van nieuwe methoden (beenmerg
digitalisatie)... **deze CAT** 😊)

Beperkingen

Niet alle hematologische aandoeningen
worden gecodeerd (ex : CLL)

Arbeidsintensief +++ - logistieke
ondersteuning- LWS nieuwe
mogelijkheden (automatisatie)?

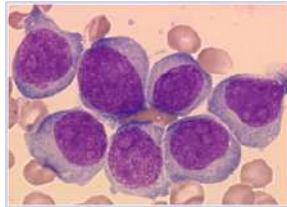
Acties

“Fine tuning” huidige code systeem/ MDHO Databeheer
Automatisatie van het proces

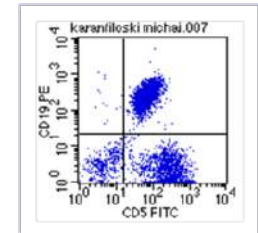
Gestructureerde/gestandaardiseerd elektronische aanvraagprocedures
voor hematologisch diagnostiek

Studie voor volgende jaren (2017-2018) (WHO classificatie 2016) : **CAT voor
volgende jaren?** 😊

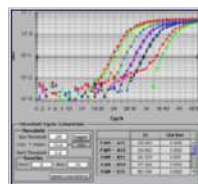
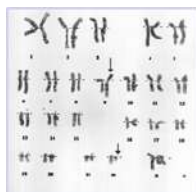
Cytologie



Immunfenotypering



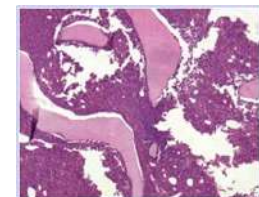
Cytogenetica Moleculair



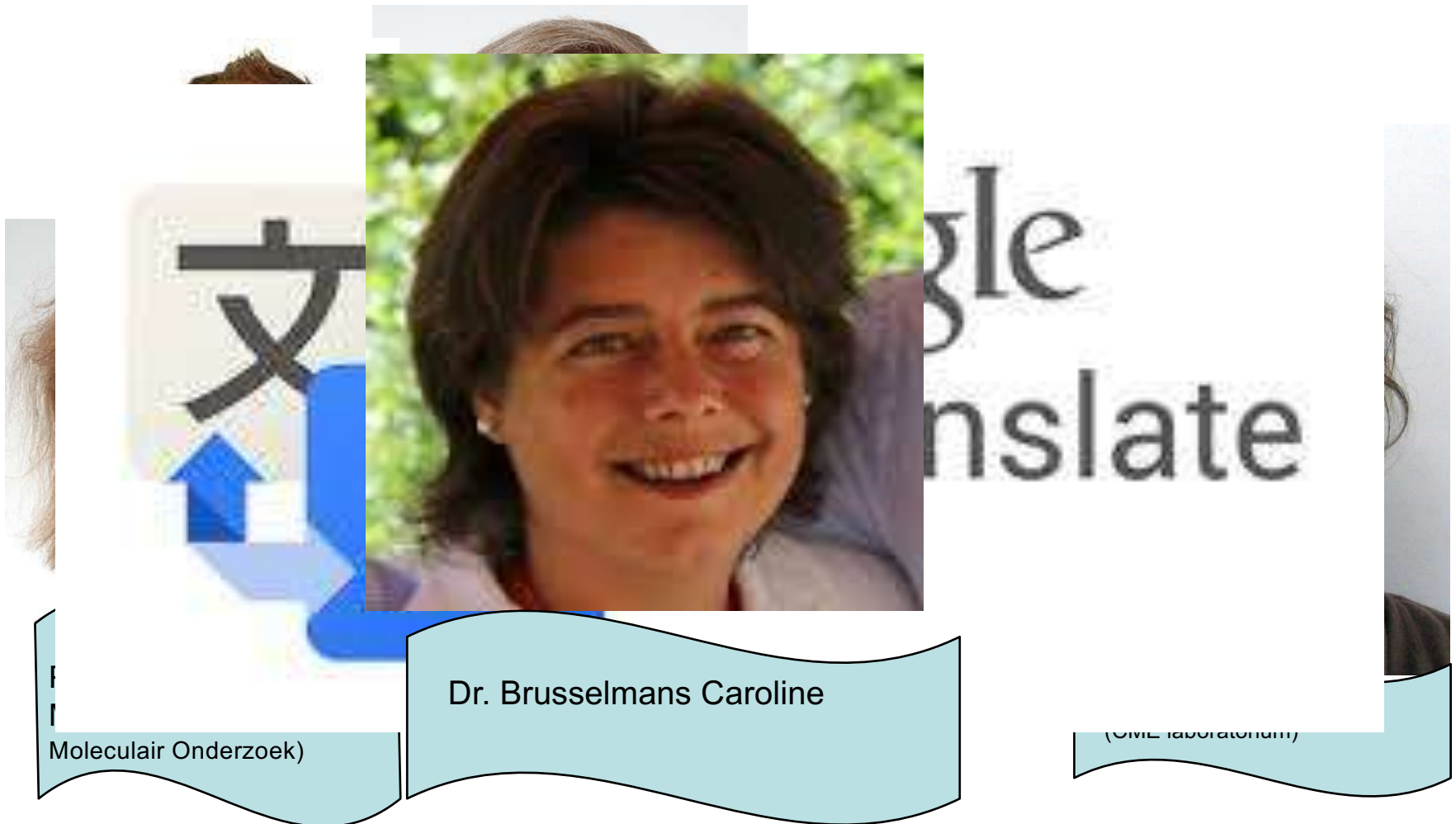
Clinicus



APO



HARTELIJK BEDANKT



- Proposal for refining the definition of dysgranulopoiesis in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes Jean E. Goasguena*, John M. Bennettb, Barbara J. Bainc, Richard Brunningd, Maria-Teresa Vallespie, Masao Tomonagaf, Gina Zinig, Alain Renaulth, The International Working Group on Morphology of MDS (IWGM-MDS)
- A classification system for clinical relevance of somatic variants identified in molecular profiling of cancer Mahadeo A. Sukhai, PhD1,4, Kenneth J. Craddock, MD1,4, Mariam Thomas, PhD1,4, Aaron R. Hansen, MD2,4, Tong Zhang, MD1,4, Lillian Siu, MD2,4, Philippe Bedard, MD2,4, Tracy L. Stockley, PhD, FCCMG1,3,4 and Kamel-Reid, PhD, FACMG1,3,4
- Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel Hartmut Döhner,1 Elihu Estey,2 David Grimwade,3 Sergio Amadori,4 Frederick R. Appelbaum,2 Thomas Büchner,5 Hervé Dombret,6 Benjamin L. Ebert,7 Pierre Fenaux,8 Richard A. Larson,9 Ross L. Levine,10 Francesco Lo-Coco,4 Tomoki Naoe,11 Dietger Niederwieser,12 Gert J. Ossenkoppele,13 Miguel Sanz,14 Jorge Sierra,15 Martin S. Tallman,10 Hwei-Fang Tien,16 Andrew H. Wei,17,18 Bob Löwenberg,19 and Clara D. Bloomfield20
- Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification. Tiziano Barbui,1* Jürgen Thiele,2 Alessandra Carobbio,1 Heinz Gisslinger,3 Guido Finazzi,1 Elisa Rumi,4 Maria Luigia Randi,5 Alessandro M. Vannucchi,6 Bettina Gisslinger,3 Leonhard Müllauer,7 Marco Ruggeri,8 Alessandro Rambaldi,1 and Ayalew Tefferi9
- The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. Mario Cazzola,1,2 Matteo G. Della Porta,1,3 and Luca Malcovati1,2
- Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes par Elli Papaemmanuil, et AL.
- Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms* Luca Malcovati, et AL.
- Calreticulin variant stratified driver mutational status and prognosis in essential thrombocythemia Yoseph C. Elala,1,2 Terra L. Lasho,1,2 Naseema Gangat,1,2 Christy Finke,1,2 Daniela Barraco,1,2 Mahnur Haider,1,2 Ahmed K. Abou Hussein,1,2 Curtis A. Hanson,3,4 Rhett P. Ketterling,4,5 Animesh Pardanani,1,2 and Ayalew Tefferi1,2*
- Essential thrombocythemia versus early primary myelofibrosis: a multicenter study to validate the WHO classification *Jürgen Thiele,1 *Hans Michael Kvasnicka,1 Leonhard Müllauer,2 Veronika Buxhofer-Ausch,3 Bettina Gisslinger,3 and *Heinz Gisslinger3
- CME Information: Annual Clinical Updates 2015: Myelodysplastic Syndromes CME Editor: Ayalew Tefferi, M.D. and Author: Guillermo Garcia-Manero, M.D.
- Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis Ayalew Tefferi,1 Paola Guglielmelli,2 Dirk R. Larson,3 Christy Finke,1 Emnet A. Wassie,1 Lisa Pieri,2 Naseema Gangat,1 Rajmonda Fjerza,2 Alem A. Belachew,1 Terra L. Lasho,1 Rhett P. Ketterling,4 Curtis A. Hanson,5 Alessandro Rambaldi,6 Guido Finazzi,6 Jürgen Thiele,7 Tiziano Barbui,6 Animesh Pardanani,1 and Alessandro M. Vannucchi2

BEDANKT VOOR JULLIE
AANDACHT.

A year with the new WHO 2016 classification :

Dr Henry Paridaens

Promotor : Dr Caroline Brusselmans



... VRAGEN?