

De nieuwe WHO-classificatie voor hematopoëtische en lymfoïde maligniteiten: de grotere en wat kleinere veranderingen op een rij

The new WHO classification of hematopoietic and lymphoid malignancies: summary of minor and major changes

prof. dr. D. de Jong¹, dr. L. Koens², dr. E. Barbé¹ en dr. K. Hebeda³

SAMENVATTING

Recent is de herziene WHO-classificatie voor hematopoëtische en lymfoïde maligniteiten gepubliceerd.¹ Met wetenschappelijke kennis, die vergaard is tussen 2001 en 2016, en op basis van jaarlijkse workshops en discussies over hoe deze kennis te implementeren in de diagnostische praktijk, zijn scherpere definities van ziekten geformuleerd en nieuwe ziekten beschreven. De impact van genetische informatie is dominantier geworden, maar de diagnostiek van hematopoëtische en lymfoïde maligniteiten blijft bij uitstek een multidisciplinair proces en integratie van de vier definiërende modaliteiten morfologie, immunofenotype, genetische informatie en klinische context is essentieel.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:101-7)

SUMMARY

The revised WHO classification of hematopoietic and lymphoid neoplasms has been published recently. The evolution of knowledge over the past years and annual workshops with discussions on the clinical implications enabled a better delineation of long known diseases and definition of new entities. Although the impact of genetic information in hematologic diagnostics has increased, complete integration with morphology, immunophenotype and clinical context remains the cornerstone of the diagnostic workup and requires a multidisciplinary approach.

INLEIDING

Lang verwacht en nu dan toch in september 2017 is de herziene 4^e editie van de WHO-classificatie van hematopoëtische en lymfoïde maligniteiten gepubliceerd. Het boek is weer 33% dikker geworden, de referentielijst meer dan 40% uitgebreid en het aantal betrokken editors en auteurs is ook weer gegroeid. De basis van de nieuwe classificatie is echter ongewijzigd nadat in 2001 de eerste wereldwijd geaccepteerde WHO-classificatie gepubliceerd werd: erkende entiteiten worden scherp gedefinieerd op basis van klinische,

morfologische en (patho)biologische criteria. In de vorige WHO-classificatie, die in 2008 werd gepubliceerd, is een start gemaakt met de implementatie van moleculaire definities naast de klinische, morfologische en immunofenotypische criteria. De huidige herziene WHO-classificatie gaat verder op die ingeslagen weg. Waar mogelijk werkt het classificatiesysteem toe naar volledige integratie van moleculaire gegevens. Naast diagnostiek in klassen, is er ook meer en meer aandacht voor prognostische stratificatie binnen entiteiten en is er een voorzichtig begin gemaakt met het

¹patholoog, afdeling Pathologie, VUmc, ²patholoog, afdeling Pathologie, AMC, ³patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc. Correspondentie graag richten aan mw. prof. dr. D. de Jong, afdeling Pathologie, VU medisch centrum, de Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 49 78, e-mailadres: daphne.dejong@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: maligne lymfoom, moleculaire diagnostiek, myeloïde neoplasie

Keywords: malignant lymphoma, molecular diagnostics, myeloid neoplasm

TABEL 1. Enkele belangrijke veranderingen in de nieuwe WHO-classificatie voor maligne lymfomen.

Categorie	Verandering ten opzichte van 2008
Folliculair lymfoom	Pediatrijsch folliculair lymfoom en duodenaal folliculair lymfoom als aparte entiteit afgescheiden vanwege het veelal indolente beloop en andere behandelingsstrategie
Mantelcellymfoom	Indolent leukemisch niet-nodaal mantelcellymfoom als aparte entiteit afgescheiden vanwege het veelal indolente beloop en andere behandelingsstrategie
Lymfoplasmacytair lymfoom	Aanwezigheid van een <i>MYD88-L265P</i> - of truncerende <i>CXCR4</i> -mutatie onderdeel van de definitie (karakteristiek, maar niet specifiek!)
Nodale T-cellymfomen van T-follikelhelpercelorigine	Hergroepering van verschillende T-cellymfomen, waaronder angio-immunoblastaire T-cellymfomen in een groep die een gemeenschappelijke origine en genetische veranderingen lijken te hebben
Agressieve B-cellymfomen	Indeling van deze B-cellymfomen met name op basis van morfologie in combinatie met de eventuele aanwezigheid van translocaties in <i>BCL2</i> , <i>BCL6</i> en/of <i>MYC</i> .

opnemen van predictieve informatie. De auteurs en editors breken dan ook een lans voor ‘multidisciplinaire, geïntegreerde diagnostiek’ van diagnostische, prognostische en predictieve factoren als uiteindelijk doel.

Daarbij is er een duidelijk verschil tussen de stand van zaken bij de hematopoëtische en de lymfoïde maligniteiten. De ontwikkelingen bij de myeloïde aandoeningen zijn sneller gegaan dan in het lymfoïde veld. De classificerende, prognostische en predictieve waarde van moleculaire gegevens is hier al veel duidelijker uitgekristalliseerd en gevalideerd in grote en goed gedocumenteerde series. Dit heeft zijn weerslag op zowel de herdefinitie van bestaande entiteiten, de definitie van nieuwe entiteiten en de klinische stratificatie binnen entiteiten. In het lymfoïde veld is de prognostische en predictieve waarde van moleculaire gegevens nog veel minder duidelijk en is volledige integratie te vroeg. Wel spelen moleculaire gegevens bij lymfoïde maligniteiten een veel grotere rol bij de definitie van ziekten en het herkennen van varianten hierin.

Dit artikel beschrijft de belangrijkste vernieuwingen in de nieuwe WHO-classificatie met speciale nadruk op de consequenties voor de Nederlandse praktijk.

LYMFOÏDE MALIGNITEITEN

Wat opvalt bij de classificatie van lymfoïde maligniteiten, is dat er niet zo zeer veel nieuwe entiteiten gedefinieerd zijn, maar dat er binnen bestaande entiteiten veel meer varianten en subklassen worden herkend. Dit kan pathobiologische varianten betreffen op basis van morfologische, immuno-

fenotypische of moleculaire kenmerken of juist prognostische onderverdeling binnen een verder pathologisch homogene entiteit. Voorloperstadia van lymfomen hebben bijvoorbeeld meer aandacht gekregen. Zo wordt nu ‘in situ folliculaire neoplasie’ en ‘in situ mantelcelneoplasie’ herkend, maar ook verscheidene klassen van niet-overt maligne B-celproliferaties in het perifere bloed, die gerelateerd kunnen zijn aan B-CLL (MBL), maar ook mogelijk aan lymfoplasmacytair lymfoom of andere kleincellige B-cellymfomen (non-CLL-type). Deze laagrisico-‘voorloperstadia’ maken het klinisch beleid lastig: hoever moet de diagnostiek in dit soort gevallen worden uitgebreid en wanneer moet een behandeling worden gestart? Een paar groepen lymfoproliferatieve afwijkingen zijn op een essentiële manier op de schop genomen en worden nu echt anders verdeeld. Hieronder wordt een aantal hiervan besproken.

VERFIJNING VAN BESTAANDE ENTITEITEN OP BASIS VAN MORFOLOGISCHE EN KLINISCH-PATHOLOGISCHE CRITERIA

Nadat eerder verscheidene entiteiten in detail waren gedefinieerd op basis van hun morfologische spectrum, immunofenotype en genotype, bleek toch veelal dat er een heel grote variatie was in klinisch beloop binnen zo’n entiteit. De ziektenaam alleen is in zo’n geval niet voldoende om de benodigde informatie te leveren, die de basis moet zijn voor behandelingskeuze bij individuele patiënten. Alleen morfologische aspecten kunnen dit klinische spectrum maar zelden verklaren. Het morfologische graderingssysteem dat

TABEL 2. Enkele belangrijke veranderingen in de nieuwe WHO-classificatie voor myeloïde maligniteiten.

Categorie	Verandering ten opzichte van 2008
Myelodysplastisch syndroom (MDS)	Definitie veranderd: alle beelden met cytopenie in ten minste één cellijn en daarnaast óf ten minste dysplasie in één cellijn of een specifieke genetische afwijking Nieuwe naamgeving: MDS-SLD of MDS-MLD ('single' of 'multilineage' dysplasie)
Myelodysplastisch syndroom met blastenexces (MDS-EB)	Het aantal myeloïde blasten wordt niet meer gecompenseerd als er een sterke erythroïde dominantie is
Myeloïde neoplasieën met kiembaanpredispositie	Nieuwe categorie van myeloïde neoplasieën op basis van mutaties die erfelijk of de novo optreden in de kiembaan, zoals kiembaanmutaties in <i>CEBPA</i> , <i>RUNX1</i> en <i>GATA2</i>
Myeloproliferatieve ziekten	Naast <i>BCR-ABL</i> - en <i>JAK2</i> -mutatie ook de <i>CALRET</i> - en <i>MPL</i> -mutatie van belang voor (vroeg) diagnostiek
Chronische neutrofiële leukemie	<i>CSF3R</i> -mutatie is een belangrijk diagnostisch criterium

van oudsher wordt toegepast bij folliculair lymfoom om klinische variatie aan te geven, is bijvoorbeeld niet alleen slecht reproduceerbaar, maar de voorspellende waarde is ook nog eens beperkt. Hoewel in de praktijk alleen het onderscheid tussen 'indolent folliculair lymfoom' (graad, 1, 2 en 3A) en 'hooggradig folliculair lymfoom' (graad 3B) relevant is, is formeel graderen op sterk aandringen van de Amerikaanse collega's veel meer dan van de Europese auteurs toch nog steeds onderdeel van de WHO-classificatie.

Bij sommige andere aandoeningen is de beschrijving van morfologische varianten in de nieuwe classificatie wel heel erg ver doorgevoerd. Nodulair lymfocyten predominant hodgkinlymfoom kent nu zes verschillende histologische (groei)patronen. Hoewel het voor pathologen belangrijk is om zeldzame verschijningsvormen te herkennen, is het klinische belang zeer beperkt en is het de vraag of dit soort morfologische stratificatie wel in een WHO-classificatie thuishoort. Dit ligt heel anders voor klinisch-pathologische subklassen die door hun specifieke context wel degelijk klinische consequenties hebben. Pediatrisch folliculair lymfoom, duodenaal folliculair lymfoom en zeker ook primair cutaan folliculair/follikelcentrumlymfoom behoeven immers een andere, veelal terughoudender aanpak dan huis-tuinen-keuken-type folliculair lymfoom. Dat geldt bijvoorbeeld ook voor borstprothese-geassocieerd grootcellig anaplastisch T-cellymfoom en primair cutaan grootcellig anaplastisch T-cellymfoom, die vaak geen systemische behandeling behoeven in tegenstelling tot primair nodaal-type grootcellig anaplastisch T-cellymfoom, hoewel alle toch tot de ALK1-

negatieve subgroep van de anaplastische T-cellymfomen behoren. Ook het mantelcellymfoom kent een nieuwe subgroep met een aparte klinische presentatie en beloop, het indolente niet-nodale leukemische mantelcellymfoom. Deze subklasse heeft, naast een andere klinische presentatie en beloop, zoals de naam al suggereert, ook in de meeste gevallen een specifieke, van klassiek mantelcellymfoom verschillende immuunhistochemische bevinding, namelijk SOX11-negativiteit. Integratie van kliniek en pathologische/immuunhistochemische bevindingen kan hier tot juiste subclassificatie en diagnose leiden en onderstreept eens te meer het belang van een multidisciplinaire aanpak.

EXACTERE CLASSIFICATIE VAN BESTAANDE ENTITEITEN OP BASIS VAN MOLECULAIRE GEGEVENS

Oorspronkelijk was de balans tussen de vier definiërende modaliteiten min of meer gelijkwaardig. Door de toegenomen kennis over biologie en oncogenese is die balans in de huidige WHO-classificatie duidelijk verschoven naar de bijdrage van genetische informatie. Dit is vooral terug te vinden bij indolente B-cellymfomen. In het verleden werd bijvoorbeeld lymfoplasmacytair lymfoom gedefinieerd door een morfologisch en immunofenotypisch spectrum, dat een nagenoeg volledige overlap vertoonde met nodaal marginalezonelymfoom en werd het onderscheid bepaald door de klinische context van IgM-paraproteïnemie en (eventueel) een klinisch beeld van Waldenström. Deze klinische presentatie was dan echter weer niet specifiek voor lymfoplasmacytair lymfoom

en kon ook worden gezien bij chronische lymfatische leukemie of zelfs folliculair lymfoom. Inmiddels is de aanwezigheid van een *MYD88-L265P*- of een truncerende *CXCR4*-mutatie onderdeel van de definitie. Het is echter wel belangrijk om zich te realiseren dat ook deze genetische veranderingen wel karakteristiek zijn, maar niet specifiek en de context van kliniek, morfologie en immunofenotype uiteindelijk de diagnose bepalen. Iets vergelijkbaars heeft plaatsgevonden bij het ontwarren van 'hairy cell'-leukemie ten opzichte van 'hairy cell'-leukemievariant. Hier speelt het voorkomen van een *V600E-BRAF*-mutatie in de verder passende context nu een doorslaggevende rol.

HERGROEPING VAN GERELATEERDE AANDOENINGEN ONDER EEN PARAPLU

De updates van de laatste lymfoomclassificaties zijn gebaseerd op de wetenschappelijke informatie die in de tussenliggende jaren is verzameld en waarvan de implementatie in de diagnostische praktijk in de jaarlijkse workshops van de 'European Association for Haematopathology' en de Amerikaanse 'Society for Hematopathology' uitgebreid wordt bediscussieerd en gewogen. Op basis hiervan worden sommige lymfoomklassen soms gehegroepeerd, omdat ze veel meer gerelateerd blijken dan eerder gedacht. Een mooi voorbeeld hiervan is de groep 'nodale T-cellymfomen van T-follicel-helpercelorigine'. De al bestaande categorieën van angio-immunoblastair T-cellymfoom en varianten van nodaal perifere T-cellymfoom bleken namelijk gerelateerd aan hetzelfde celtype in de normale T-celontwikkeling en ook nog eens vergelijkbare genetische veranderingen te hebben. Samen vormen deze ziekten nu een klasse. Omdat de klinische en biologische kenmerken zo overeenkomen, is het nu makkelijker klinisch beleid en mogelijk ook behandelingen te ontwikkelen, die specifiek op deze ziekte zijn toegesneden. Het grotere plaatje wordt ermee duidelijk.

Sommige belangrijke inzichten kwamen te laat om nog te worden meegenomen in de WHO-classificatie 2017. Dit geldt bij uitstek voor immuundeficiëntie-gerelateerde lymfoproliferatieve aandoeningen. Eigenlijk pas bij de 'Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology workshop' in oktober 2015 werd gerealiseerd dat het spectrum van deze afwijkingen grotendeels identiek is en onafhankelijk van de oorzaak van de immuundeficiëntie. Er is geen groot verschil in de aard van de lymfoproliferatieve aandoeningen, die voorkomen bij iatrogene immuundeficiëntie (bijvoorbeeld in de context van reumatoïde artritis of Crohn), HIV-positieve patiënten of in de post-transplantatiesetting. De nomenclatuur die is ontwikkeld in het kader van de workshop helpt op dezelfde manier als bovengenoemd bij het 'zien van het grotere plaatje' en het wordt dan ook

door de editors erkend dat het een wat gemiste kans is dat dit inzicht niet meer is meegenomen.² Het huidige hoofdstuk immuundeficiëntie-gerelateerde lymfoproliferatieve aandoeningen is helaas onbevredigend gebleven.

CLASSIFICATIE EN STRATIFICATIE VAN AGRESSIEVE B-CELLYMFOMEN

De groep van agressieve B-cellymfomen komt het meest frequent voor en veranderingen op dit gebied kunnen ook grote consequenties hebben voor de dagelijkse praktijk. Opnieuw is de scheiding tussen Burkitt-lymfoom, diffuus grootcellig B-cellymfoom en proliferaties die daar wat tussenin zitten op de schop gegaan. Het schema lijkt complex, maar komt er in feite op neer dat naast het klassieke Burkitt-lymfoom de 'dubbel/triple hit'-lymfomen met *MYC*- en *BCL2*- en/of *BCL6*-translocaties nu als aparte groep worden erkend en andere lymfomen met morfologische kenmerken tussen Burkitt-lymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom nu 'hooggradig B-cellymfoom, 'not otherwise specified' worden genoemd. Er wordt nu iets minder strikt omgegaan met de impact van *BCL2*-expressie en hoge proliferatiefraction, maar *MYC*-translocatiestatus heeft juist weer geen invloed op de classificatie. Het onderscheid tussen diffuus grootcellig B-cellymfoom met alleen een *MYC*-translocatie en Burkitt-lymfoom blijft er dus een van morfologische en immunofenotypische argumenten en is daarmee nog steeds tamelijk subjectief. Omdat er in Nederland aparte klinische studies zijn voor Burkitt-lymfoom en grootcellig B-cellymfoom met *MYC*-translocatie, is dit onderscheid voor ons wel heel belangrijk. Het valt op dat *MYC*-translocatiestatus voor classificatie van diffuus grootcellig B-cellymfoom geen consequenties heeft en geen aparte aandacht krijgt in de WHO-classificatie. In Nederland ligt ook dat echter enigszins anders door de mogelijkheid van andere behandeling in de HOVON 130-studie en zijn opvolger HOVON 152, die juist voor deze groep zijn bedoeld.

Vooraf onder druk van de klinische adviesraad heeft de onderverdeling van diffuus grootcellig B-cellymfoom in 'germinal center-like' en 'activated B-cell-like'/'non-germinal center-like', de zogenoemde 'cell-of-origin'-classificatie wel een plaats gevonden in de WHO-classificatie. Omdat dit onderscheid vooralsnog geen klinische consequenties heeft en andere genetische veranderingen nu (*MYC*) of op termijn juist wel, is dit aanvechtbaar. Ook zijn er meer dan grote vraagtekens te plaatsen bij de geschiktheid en reproduceerbaarheid van de routinematig te gebruiken methoden voor het bepalen van 'cell-of-origin'. Door een grote groep Nederlandse pathologen met speciale interesse in hematopathologie (Nederlandse Vereniging van Hematopathologie in oprichting) werd dan ook in consensus besloten om wel altijd

de resultaten van de 'cell-of-origin' immunohistochemische markers in de microscopierubriek van het verslag te vermelden en eventueel ook de 'cell-of-origin'-term. Het werd echter afgeraden deze 'cell-of-origin'-classificatie nadrukkelijk in de conclusie van pathologierapporten te communiceren, omdat dit geen 'harde' informatie is. Hieruit blijkt dat het belangrijk is om landelijke afspraken over het implementeren van internationale voorschriften te maken, die toegesneden zijn op onze Nederlandse situatie.

HEMATOPOËTISCHE MALIGNITEITEN

De vernieuwde classificatie van myeloïde neoplasieën legt vooral de nadruk op geïntegreerde diagnostiek van labwaarden, de gegevens van bloed- en beenmerguitstrijken, de botbiopten, de cytogenetica en de mutatieanalyse. Deze moeten gezamenlijk leiden tot een volledig geïntegreerde diagnose, waarbij zo mogelijk ook prognostische uitspraken kunnen worden gedaan. Voor acute myeloïde leukemie (AML) zijn de afgelopen jaren in grote cohorten uitgebreide genetische gegevens verzameld, zodat nu meerdere pagina's zijn opgenomen waarin de prognostische betekenis van genetische afwijkingen, al of niet in combinatie met de leeftijd, wordt weergegeven.

Een ding is duidelijk: diagnostiek van myeloïde aandoeningen vraagt anno 2017 intensieve multidisciplinaire samenwerking, uitgebreide genetische analyse en geïntegreerde rapportage van alle resultaten, iets waar in Nederland nog winst te behalen is.

NOMENCLATUUR

Op een aantal gebieden is de nomenclatuur van myeloïde aandoeningen vereenvoudigd. De onmogelijke naam 'systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast-cell lineage disease' (SH-AHNMD) is afgekort tot 'systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm' (SM-AHN) met toevoeging van myeloïde neoplasie. Bij de myelodysplastische syndromen (MDS) is het hele concept vereenvoudigd, zodat nu alle beelden met cytopenie in ten minste een cellijn als basisvoorwaarde en daarnaast óf dysplasie in ten minste een cellijn (hoeft niet dezelfde te zijn), óf een specifieke genetische afwijking (specifieke chromosomale afwijkingen) aan de definitie MDS voldoen. Vervolgens wordt de naam MDS-SLD of MDS-MLD ('single' of 'multilineage' dysplasie) bij <5% blasten in het beenmerg of MDS-EB (blastenexces) bij meer dan 5%. In tegenstelling tot de vorige classificatie wordt het aantal myeloïde blasten nu niet meer gecompenseerd als er een sterke erythroïde dominantie is, waardoor de erythroïde leukemie nu niet meer met gevallen van MDS met myeloïde blasten, maar toevallig dominante (uitrijpende) erythropoëse wordt vervuild. Deze

gevallen komen nu afhankelijk van het aantal myeloïde blasten op het totaal aantal cellen terecht in de categorie MDS-EB (<20% blasten) of AML met MDS-gerelateerde veranderingen. De nieuwe puur erythroïde leukemie bestaat nu uit fenotypisch erythroïde blasten. De termen refractaire anemie en refractaire cytopenie zijn verdwenen, behalve bij de nog steeds provisionele kinder-MDS.

De MDS-definiërende chromosomale afwijkingen zijn ook grotendeels van prognostisch belang. Daarnaast worden bij MDS veel mutaties gevonden die in frequenties van 5 tot 30% van de patiënten voorkomen, soms geassocieerd met specifieke beelden, zoals *SF3B1*-mutatie en het voorkomen van ringsideroblasten. Bij aanwezigheid van deze mutatie worden de overige criteria om de diagnose MDS met ringsideroblasten te stellen versoepeld. Een deel van de mutaties is nu ook als prognostische marker opgenomen, hoewel de beschikbare gegevens nog lang niet zo uitgebreid zijn als bij AML.

Hoewel de definitie van MDS dus eenvoudiger en meeromvattend is geworden, blijven er in de klinische praktijk nog steeds patiënten over die niet in dit schema passen, bijvoorbeeld door het ontbreken van dysplasie, terwijl er wel een MDS-gerelateerde mutatie in bloed en/of beenmerg wordt gevonden; de klonale cytopenie met onbekende significantie.³

Een nieuwe groep in de huidige classificatie is die van de myeloïde neoplasieën met kiembaanpredispositie op basis van mutaties die erfelijk of de novo in de kiembaan optreden en geassocieerd zijn met myeloïde (en soms lymfoïde of solide) neoplasieën. Voorbeelden zijn *CEBPA*-, *RUNX1*- en *GATA2*-kiembaanmutaties, maar ook aandoeningen als Fanconi-anemie en ernstige congenitale neutropenie vallen hieronder. Het Down-syndroom en JMML bij Noonan-syndroom worden echter nog steeds als aparte categorie beschreven. Door de toename van 'next-generation sequencing' (NGS) bij patiënten met myeloïde aandoeningen worden steeds vaker onderliggende kiembaanmutaties bij volwassenen ontdekt.

VERANDERDE WEGING VAN MORFOLOGISCHE CRITERIA

De morfologie heeft ook bij de myeloïde neoplasieën, ondanks de implementatie van nieuwe technieken, nog steeds een belangrijke rol. Het 'tellen' van het aantal blasten is bijvoorbeeld nog steeds belangrijk om vast te stellen of een CML in een blastenfase verkeert en of er sprake is van MDS-EB-1 of MDS-EB-2. Bij de diagnostiek van myeloproliferatieve neoplasieën (MPN) is de morfologie van het botbiopt zelfs verschoven van een 'minor' naar een 'major' criterium voor polycythemia vera en is de graad van fibrose een diagnostisch criterium geworden voor essentiële trombocytomie en

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 De WHO-classificatie 2016 is de nieuwe standaard. Herziene definities van bekende entiteiten en nieuw toegevoegde klassen moeten dan ook als zodanig worden gebruikt in de dagelijkse praktijk.**
- 2 Prognostische en predictieve informatie binnen ziekte-entiteiten is voor veel hematopoëtische en lymfoïde aandoeningen een geïntegreerd onderdeel van de WHO-classificatie geworden.**

primaire myelofibroze. Een aantal morfologische criteria is in de nieuwe classificatie ook strikter omschreven om de reproduceerbaarheid te verbeteren, zoals de nog steeds provisionele refractaire cytopenie van de kinderleeftijd. Voor het graderen van fibrose, die bij MPN prognostisch relevant is, is nu naast de gradering van reticulinevezels ook een graderingssysteem opgenomen voor collageen en osteosclerose, met name om eventuele therapierespons beter te kunnen vastleggen.

BEPERKTE HERGROEPERING VAN BESTAANDE KLASSEN

Er is weinig gehergroepeerd in de nieuwe classificatie. Naast de eerder beschreven verschuivingen heeft maar een klein aantal ziekten een 'switch' naar een andere categorie gemaakt. Door meer inzicht in de pathofysiologie valt mastocytose nu niet langer onder de myeloproliferatieve afwijkingen, maar krijgt deze ziekte een eigen hoofdstuk. Ook is er nu voldoende bewijs om de novo MDS/MPN met ringsideroblasten en *SF3B1*-mutatie, al of niet met *JAK2*-, *MPL*- of *CALR*-mutatie gecombineerd, in een aparte categorie onder te brengen. Ook patiënten met bij presentatie MDS-RS, die in het ziektebeloop een MPN-geassocieerde mutatie en trombocytose krijgen, mogen hierbij worden gegroepeerd, tegen het basisprincipe van de classificatie in (alleen bij diagnose classificeren, alles daarna is ziekte-evolutie of -progressie). Bij chronische myelomonocytenleukemie beweegt de classificatie nu voorzichtig richting het onderscheiden van een proliferatief en een dysplastisch subtype, afhankelijk van het aantal leukocyten in het perifere bloed (groter of kleiner dan $13 \times 10^9/l$). Daarnaast blijken naast het aantal blasten ook genetische factoren (zoals een *NMP1*-mutatie) steeds duidelijker met klinische presentatie en prognose samen te hangen.

GENETISCHE 'CLASSIFIERS'

De belangrijkste verandering in de nieuwe classificatie is de veel dominantere rol van genetische afwijkingen, ook bij

de diagnostiek en prognostische verdeling van andere aandoeningen dan AML. Recent ontdekte moleculaire afwijkingen dragen bij aan een beter begrip van de pathofysiologie van de verschillende ziekte-entiteiten en daarmee ook aan een meer begrijpelijke indeling van ziekten, naar verwachting in de toekomst gevolgd door nieuwe therapeutische mogelijkheden.

Dat was bij myeloproliferatieve neoplasieën al het geval met *BCR-ABL*- en de *JAK2*-mutatie, nu zijn daar de *CALRET*- en *MPL*-mutaties bijgekomen die ook vroege diagnostiek van MPN mogelijk maken. In de categorie myeloïde/lymfoïde neoplasieën met eosinofilie zijn de herkende varianttranslocaties met *PDGFRB* enorm toegenomen en zijn *JAK2*-translocaties (met als belangrijkste partnergen *PCMI*) als een provisionele nieuwe entiteit toegevoegd. En ten slotte blijkt voor de diagnose chronische neutrofiële leukemie de *CSF3R*-mutatie een belangrijk diagnostisch criterium. Mutatieanalyse, vaak met behulp van NGS, is gezien bovenstaande een belangrijke diagnostische techniek. Met NGS worden soms echter ook somatische mutaties opgespoord bij patiënten die geen ziekteverschijnselen hebben. Deze afwijkingen worden nu 'clonal hematopoësis of undetermined potential' (CHIP) genoemd.³ Vanwege de onduidelijkheid hoe hier klinisch mee om te gaan zijn deze dan ook (nog) niet opgenomen in de huidige classificatie. De kennis rondom genetische afwijkingen in myeloïde neoplasieën zal onmiskenbaar een steeds grotere rol krijgen bij diagnose, prognose en predictie van respons, waardoor moleculaire technieken, toegepast op bloed, beenmergaspiraats of biopt onmisbaar worden bij optimale geïntegreerde diagnostiek.

HOE GAAN WE VERDER?

Veel van de meest recente genetische kennis is te danken aan de introductie van NGS, een techniek die het mogelijk maakt gedetailleerd een groot aantal genetische afwijkingen in tumorcellen in bloed, beenmerg en routinematig formale-gefixeerd/paraffine-ingebed weefsel te analyseren. Deze analyse vindt voor de myeloïde maligniteiten in Nederland

meestal plaats in de hematologielaboratoria, omdat hier van oudsher het onderzoek van bloed en beenmerg wordt gedaan. Voor de lymfatische aandoeningen ligt dat anders, omdat het meestal weefsel betreft. Klonaliteitsanalyse, en nu ook mutatieanalyse met NGS, worden bij pathologieafdelingen uitgevoerd. Een van de doelstellingen van de recent opgerichte Nederlandse Vereniging voor Hematopathologie is harmonisatie van de mutatieanalyse voor lymfoïde aandoeningen in Nederland, zodat elke patiënt, binnen universitaire en grote regionale centra en daarbuiten, straks toegang heeft tot 'state-of-the-art'-bepalingen. Het is te verwachten dat ook voor maligne lymfomen informatie over specifieke mutaties een rol zal gaan spelen bij prognos-

tische stratificatie en bij behandelingskeuzes, vooral binnen klinische studies.

REFERENTIES

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. 2017, IARC press, Lyon.
2. Immunodeficiency and dysregulation: report of the 2015 Workshop of the SH/EAHP. *Am J Clin Pathol* 2017;147(2):124-8.
3. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood* 2015; 126(1):9-16.

ONTVANGEN 21 DECEMBER 2017, GEACCEPTEERD 22 JANUARI 2018.