

Chronische myeloproliferatieve maligniteiten

André Mulder, 2023

Myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2017)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN):

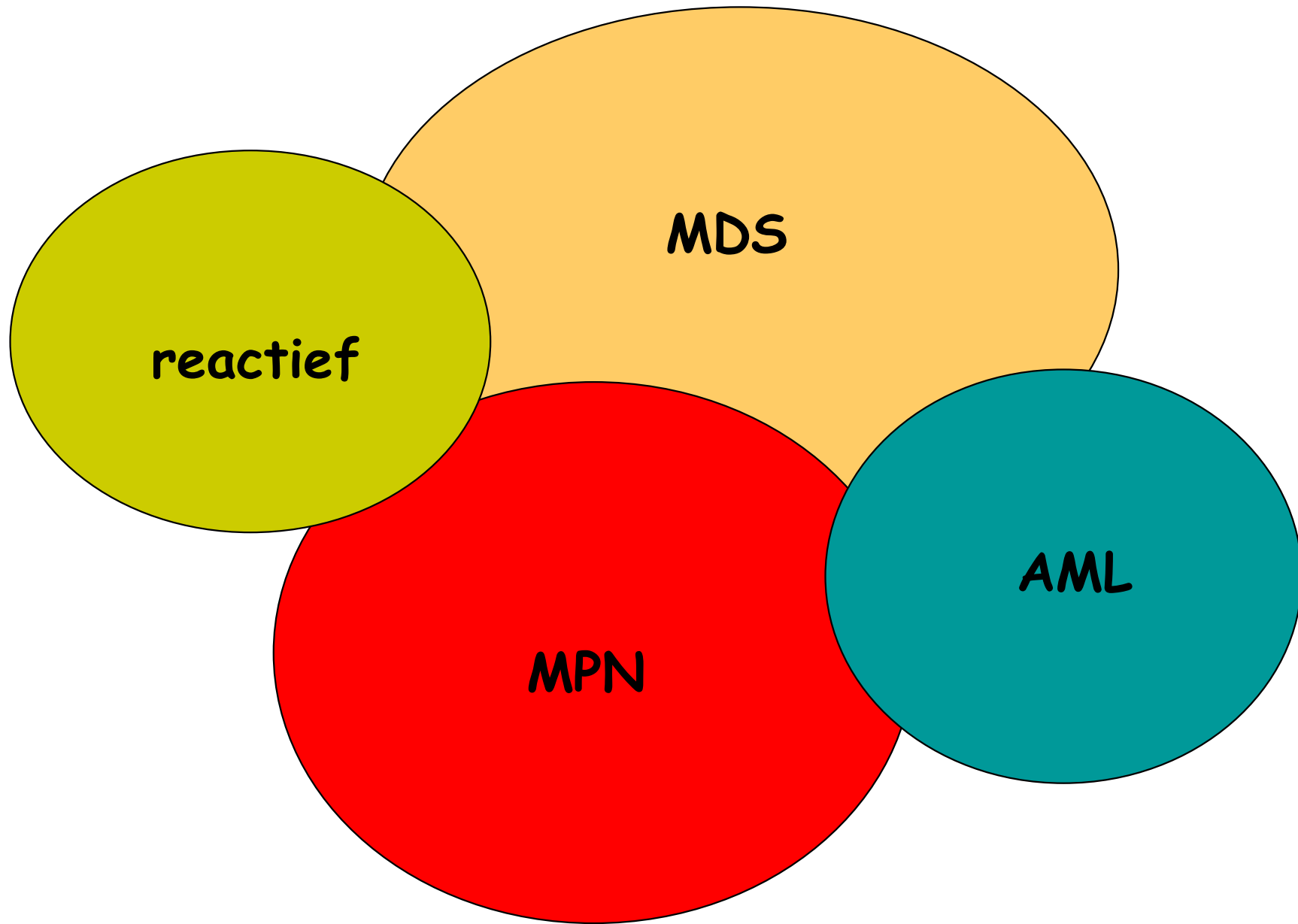
- **Chronische myeloïde leukemie: BCR-ABL1: CML**
- **Chronische neutrofiële leukemie: CNL**
- **Polycythemia vera: PV**
- **Essentiële trombocytemie: ET**
- **Primaire myelofibrose: PMF**
 - **PMF, prefibrotische fase (pre-PMF)**
 - **PMF, fibrotische fase**
- **Chronische eosinofiele leukemie, niet nader te specificeren: CEL, NOS**
- **MPN, niet te klassificeren: MPN, U**

2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 of PCM1-JAK2

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- **Chronische myelomonocyttaire leukemie: CMML**
- **Atypische CML, BCR-ABL negatief: aCML**
- **MDS/MPN met ringsideroblasten en trombocytose: MDS/MPN-RS-T (WHO2008: RARS-T)**
- **Juvenile MML: JMML**
- **MDS/MPN, U**



MPN

- **Clonale afwijking**
- **Zeer celrijk beenmerg**

- **Leukocytose**
- **en/of Polycytemie/Polyglobulie**
- **en/of Trombocytemie**

- **Organomegalie (milt/lever)**
- **< 20% blasten**
- **Weinig dysplasie**

Myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2016)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN):

- **Chronische myeloïde leukemie: BCR::ABL1: CML**
- Chronische neutrofiële leukemie: CNL
- Polycythemia vera: PV
- Essentiële trombocytomie: ET
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie, niet nader te specificeren: CEL, NOS
- MPN, niet te klassificeren: MPN, U

2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 of PCM1-JAK2

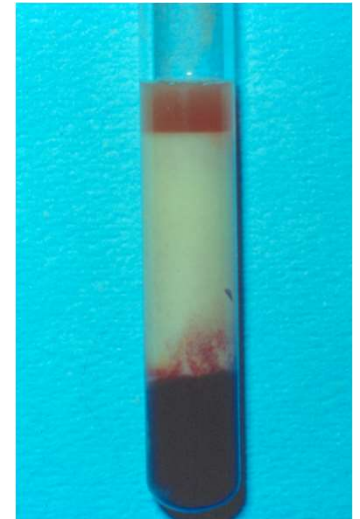
4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocyttaire leukemie: CMML
- Atypische CML, BCR-ABL negatief: aCML
- MDS/MPN met ringsideroblasten en trombocytose: MDS/MPN-RS-T (WHO2008: RARS-T)
- Juveniele MML: JMML
- MDS/MPN, U

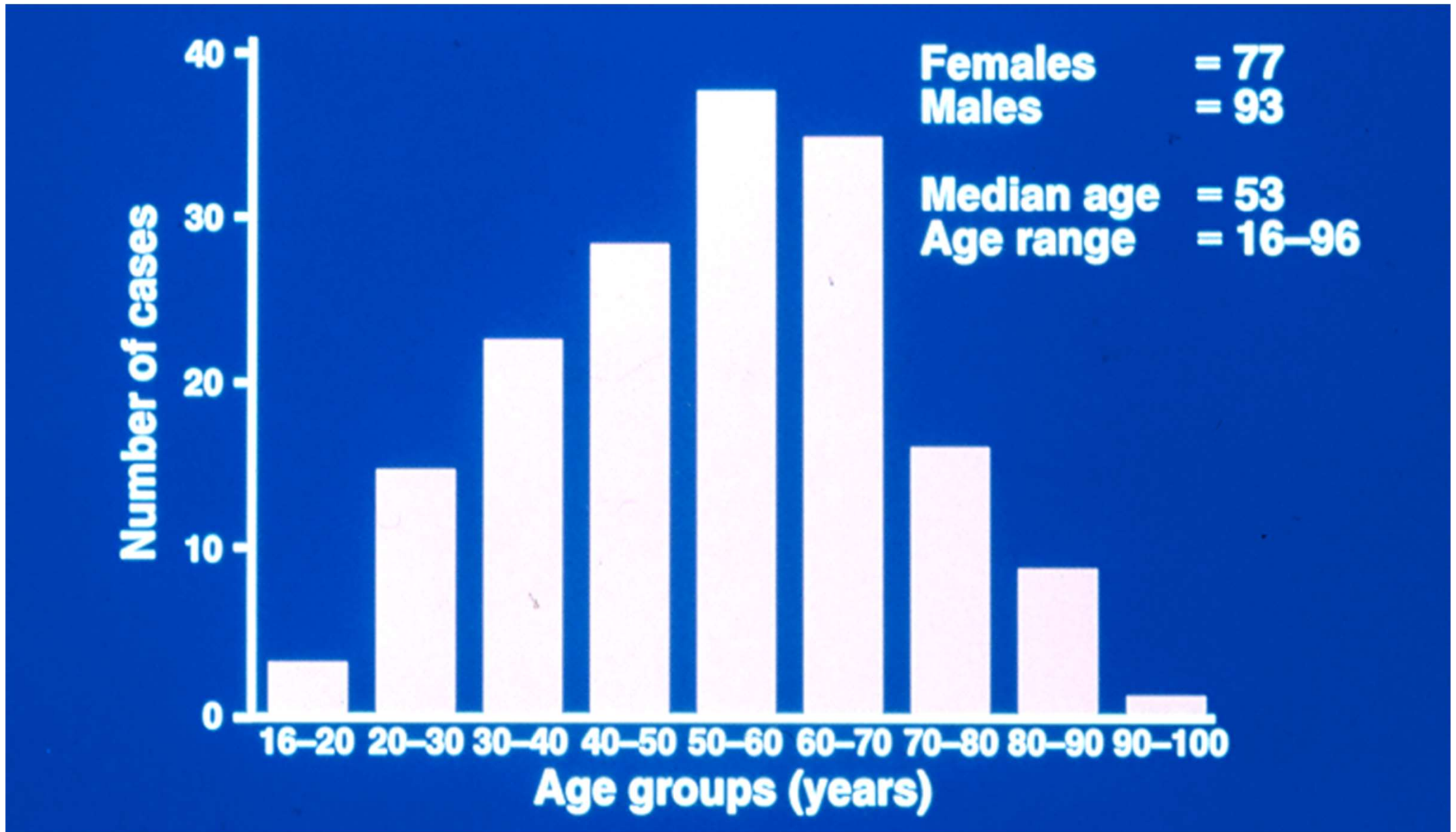
Chronisch myeloïde leukemie

Symptomen

- 200-250 nieuwe patienten/jaar (14/mljn)
- Vaak toevalsbevinding
- Moe, malaise, botpijn
- Buikpijn door sterk vergrote milt
- Zelden: bloedingsneiging
- Zelden: leukostase door zeer hoog aantal witte bloedcellen met benauwdheid, wazig zien, verwardheid of sufheid



Leeftijds- en geslachtsverdeling bij 170 CML-patiënten



De milt

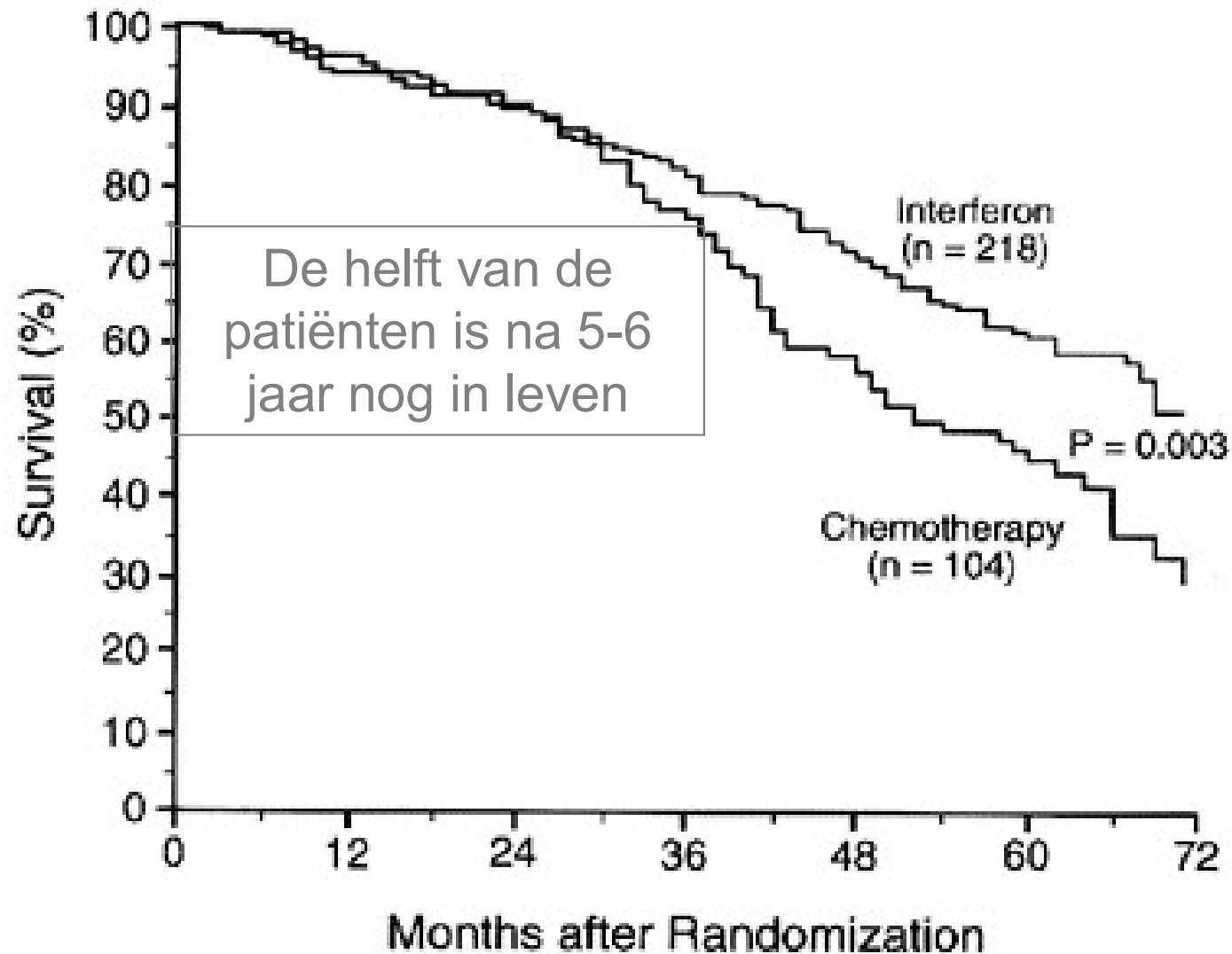


normaal



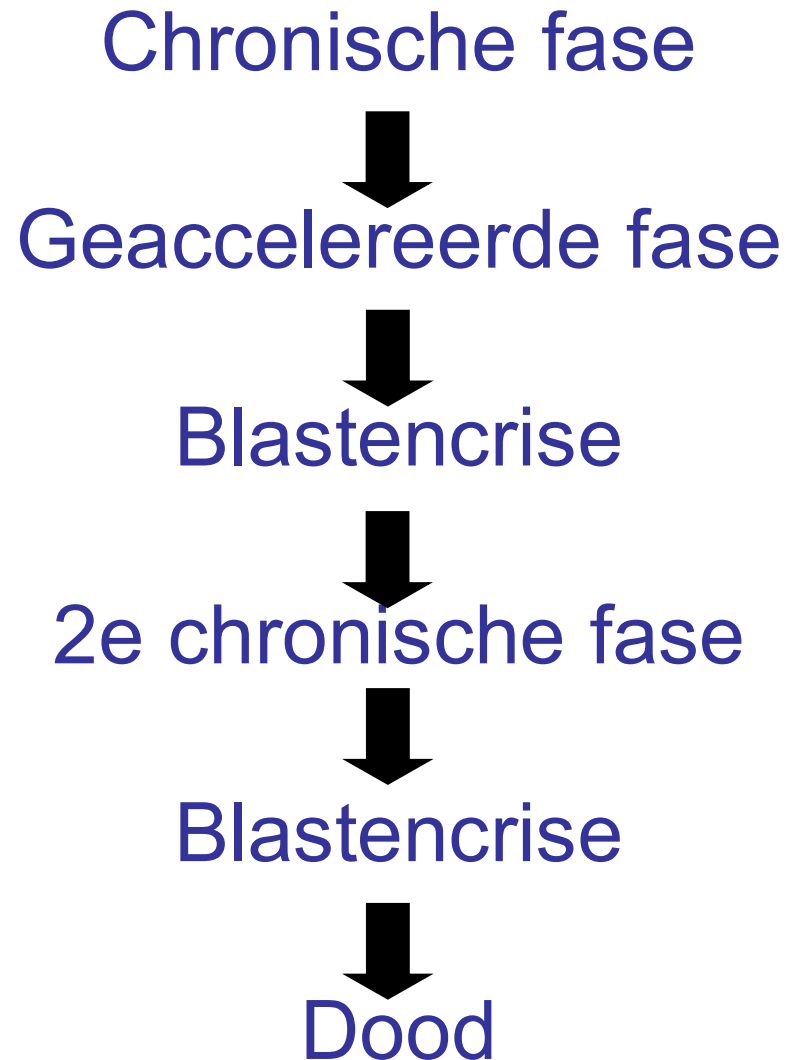
vergroot

Overleving CML 'vroeger' met twee verschillende behandelingen (1994)

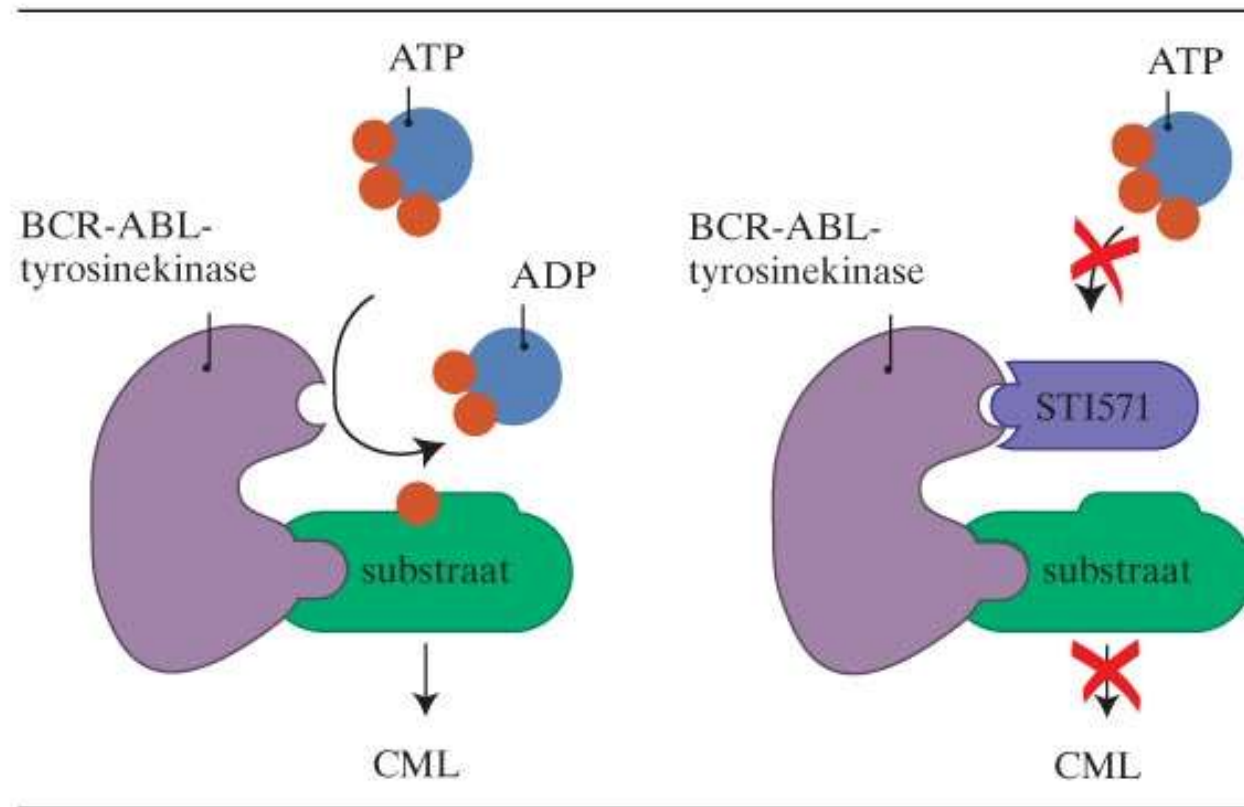


Chronisch myeloïde leukemie

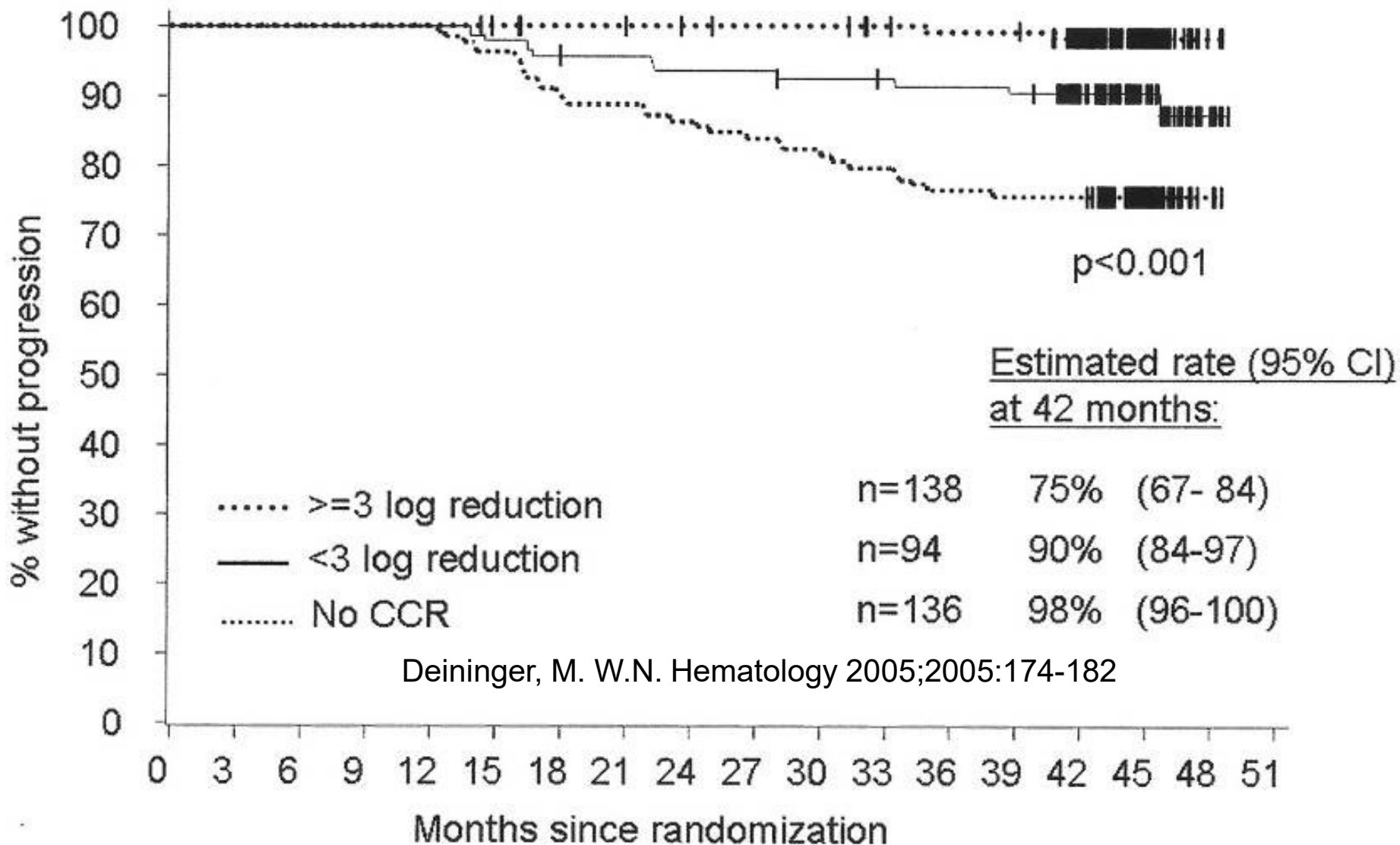
Karakteristieke vroegere beloop



Imatinib (Glivec)



Progressievrije overleving van CML-patiënten 'nu' behandeld met imatinib, afhankelijk van hun verbetering op 12 maanden



Chronisch myeloïde leukemie

Karakteristieke beloop nu

Chronische fase: therapie met imatinib



>90% vrijwel verdwijnen van ziekteactiviteit



Na verloop van jaren soms ziekte weer actief



Andere blokker (bv. dasatinib)



Wederom goede respons



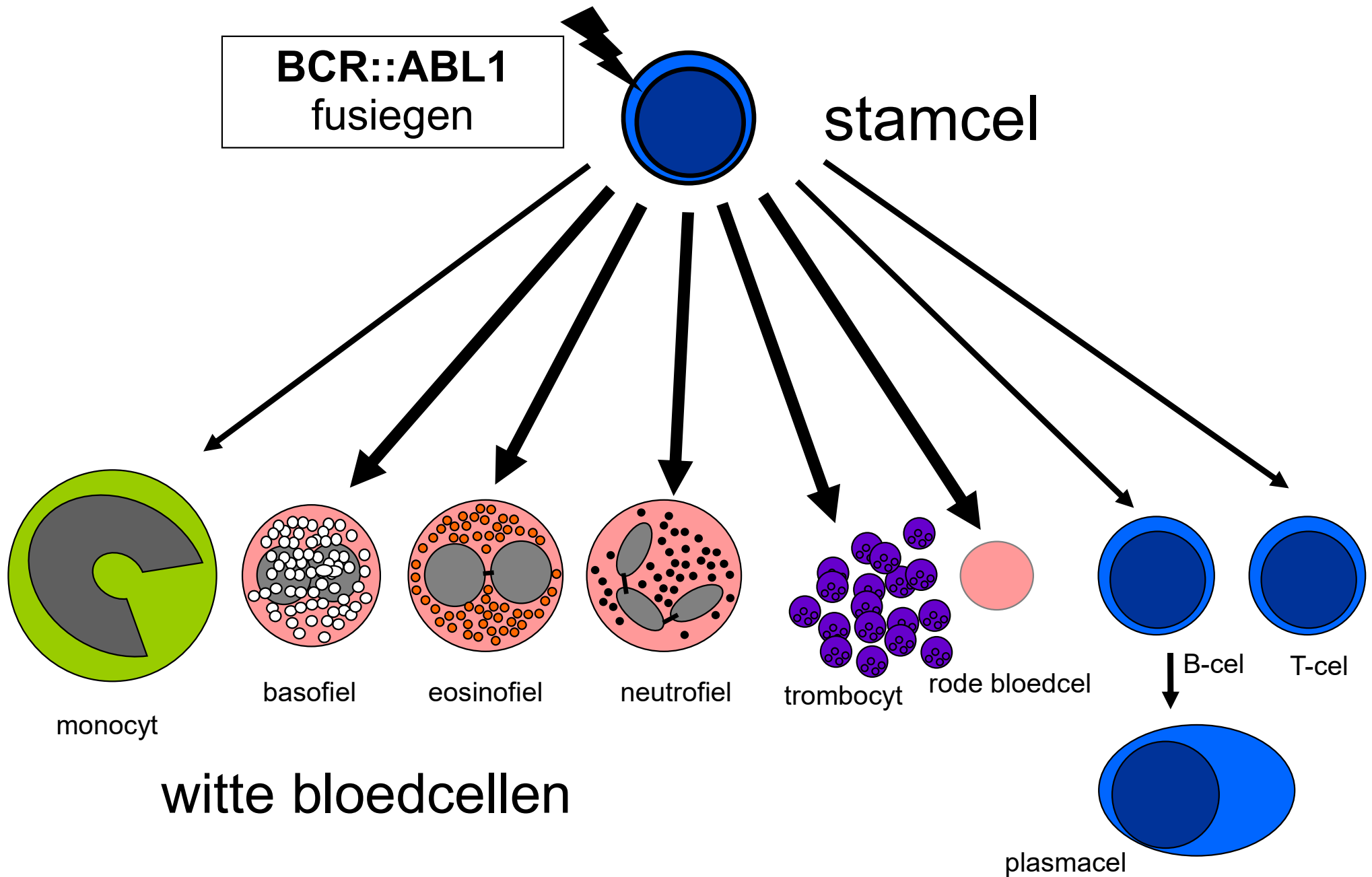
Toekomst: optimistisch



BCR-ABL1 fusiegen

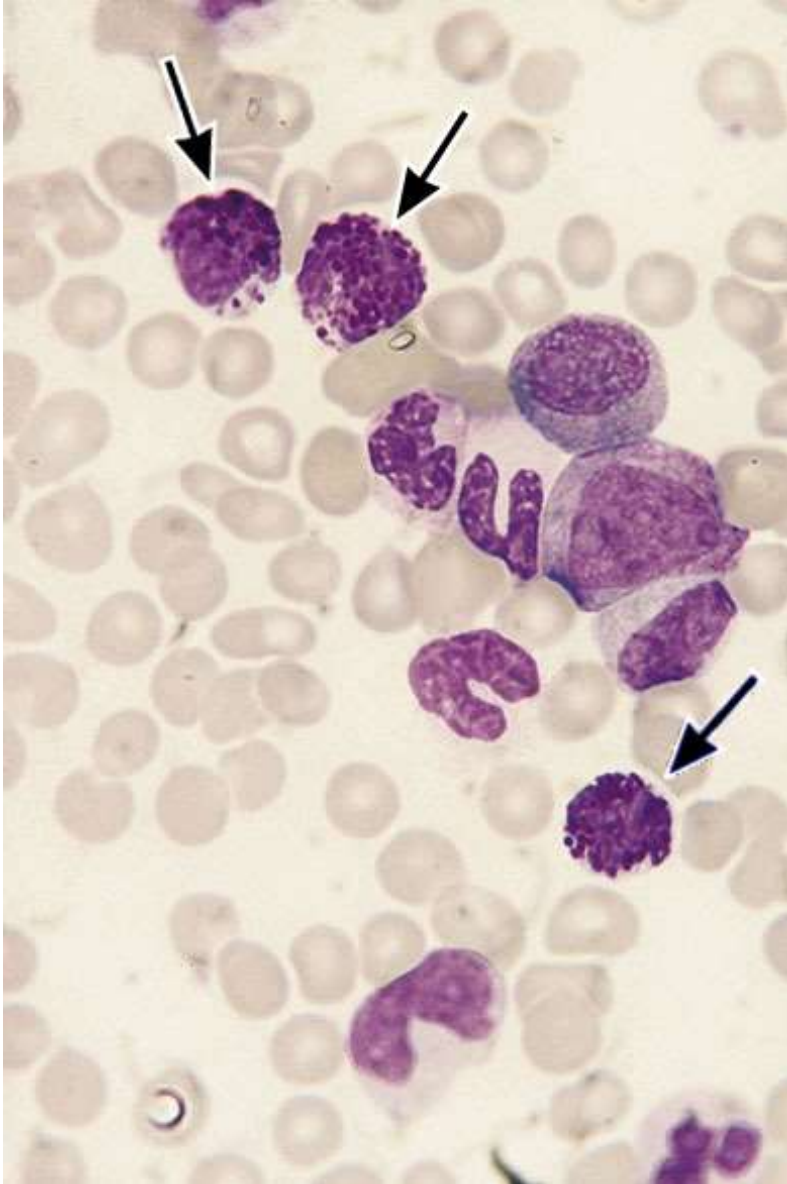
- Elke 3 maanden controleren
- MR: > 1 log toename: na 2 weken herhalen
- **Mutatie-analyse** BCR-ABL1 fusiegen:
 - Bijna alle additionele mutaties: over op 2^e generatie tyrosine kinase remmer (Dasatinib)
 - Cave: T315I: ponatinib
 - allo-SCT

Bloedaanmaak bij CML

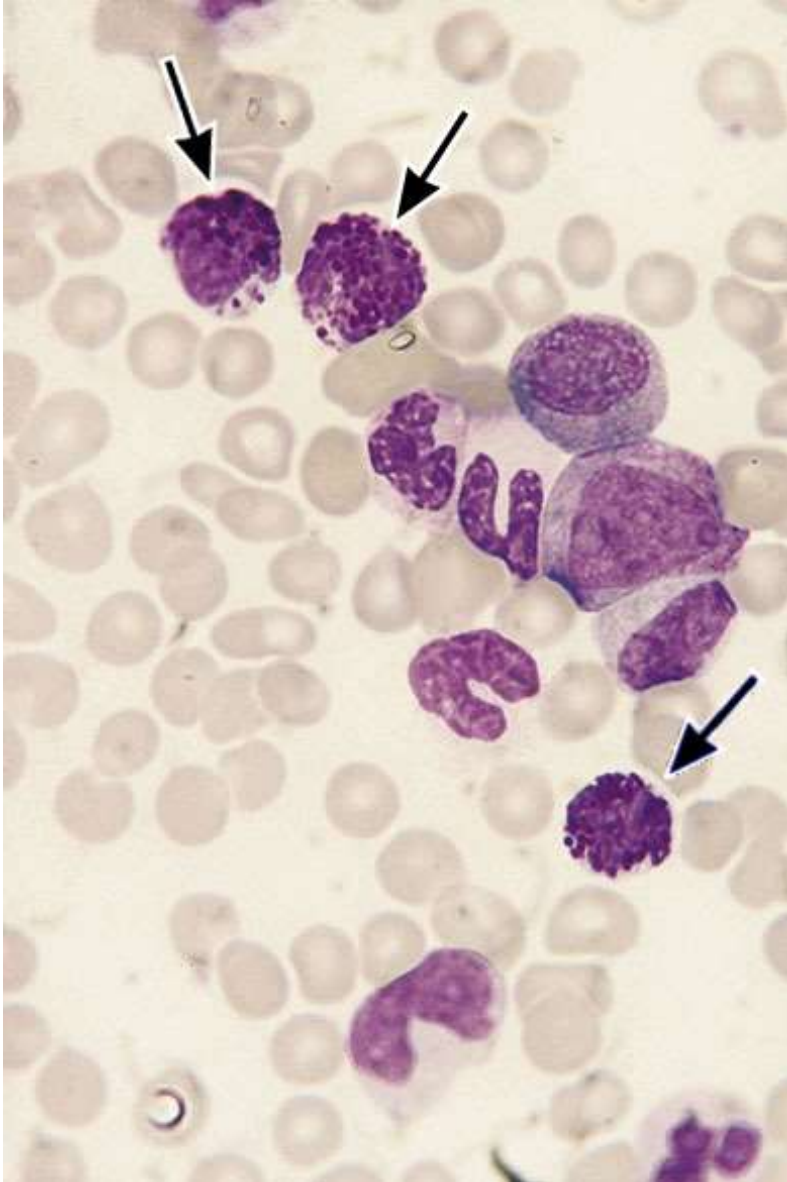


CML

Bloed



CML



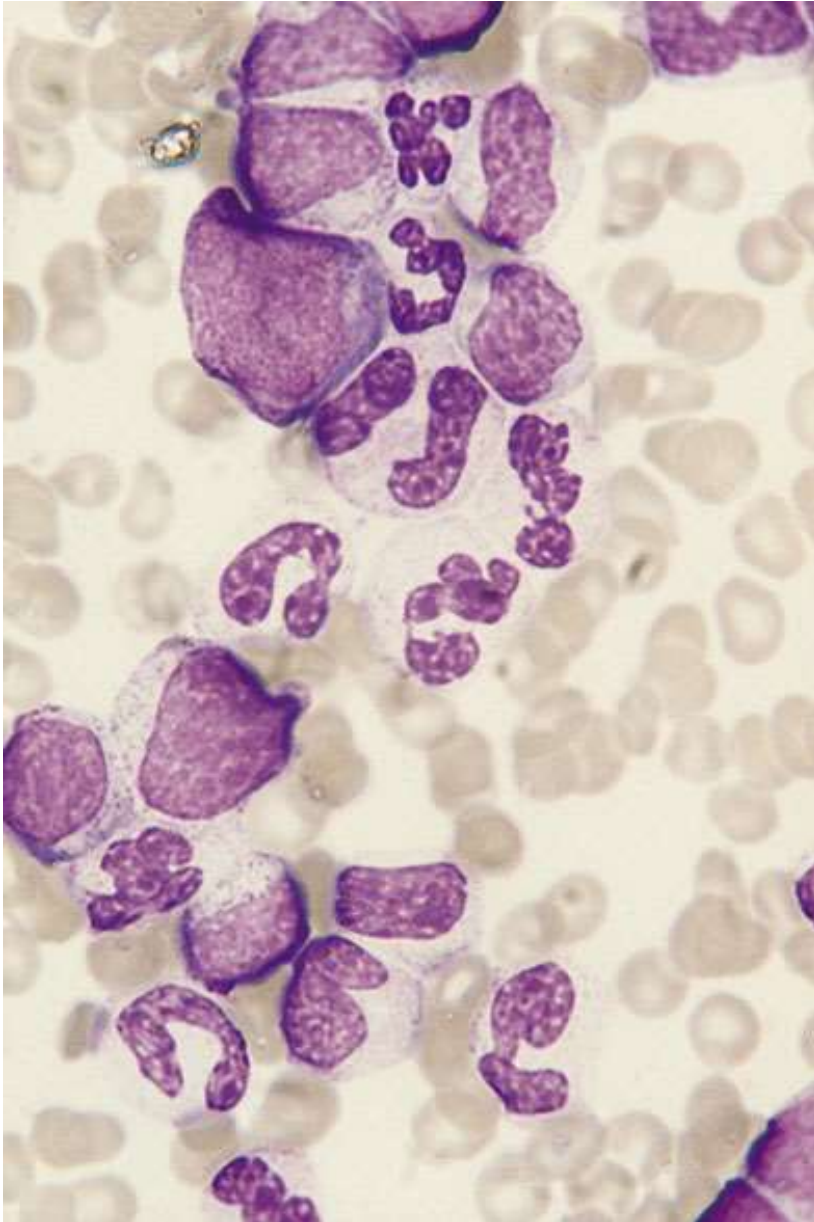
Bloed:

Sterke leukocytose:

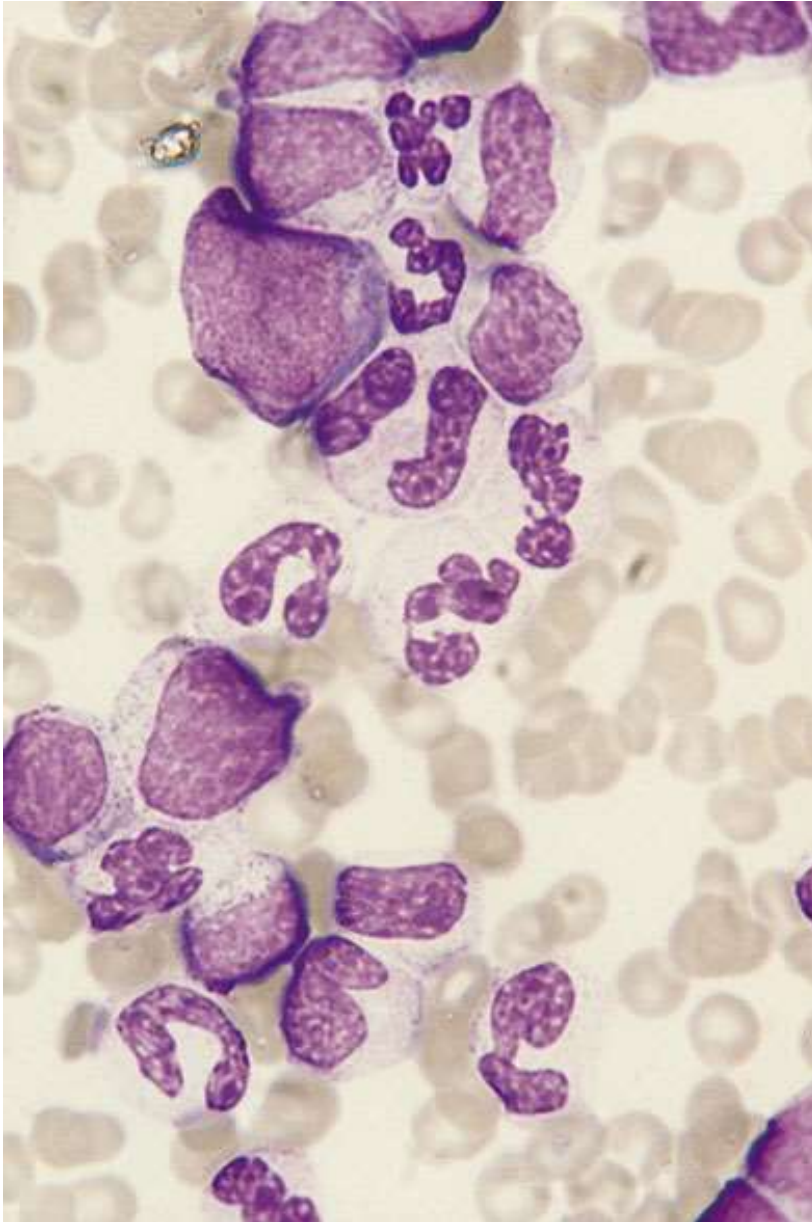
- linksverschuiving
- $> 2\%$ basofielen (en eo's)

CML

Bloed



CML

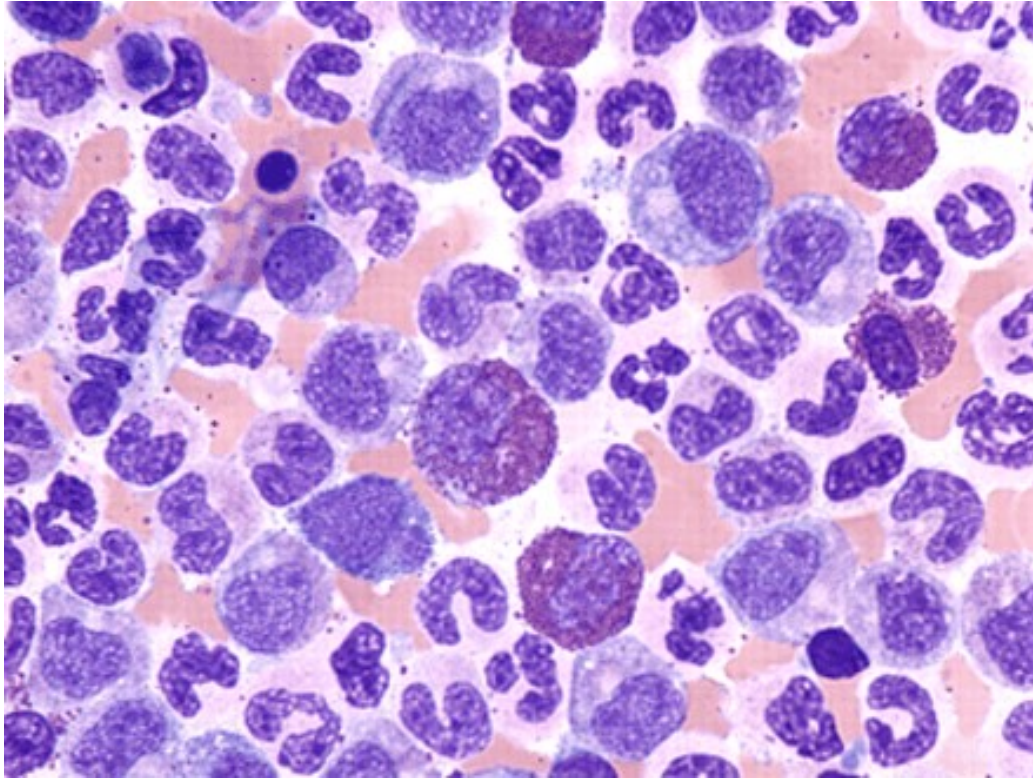


Bloed:

Sterke leukocytose:

- alle stadia
- m.n. myelocyten
(**hiatus leucemicus**)
- **Weinig dysplasie!**
- **< 3% monocyten!**

CML

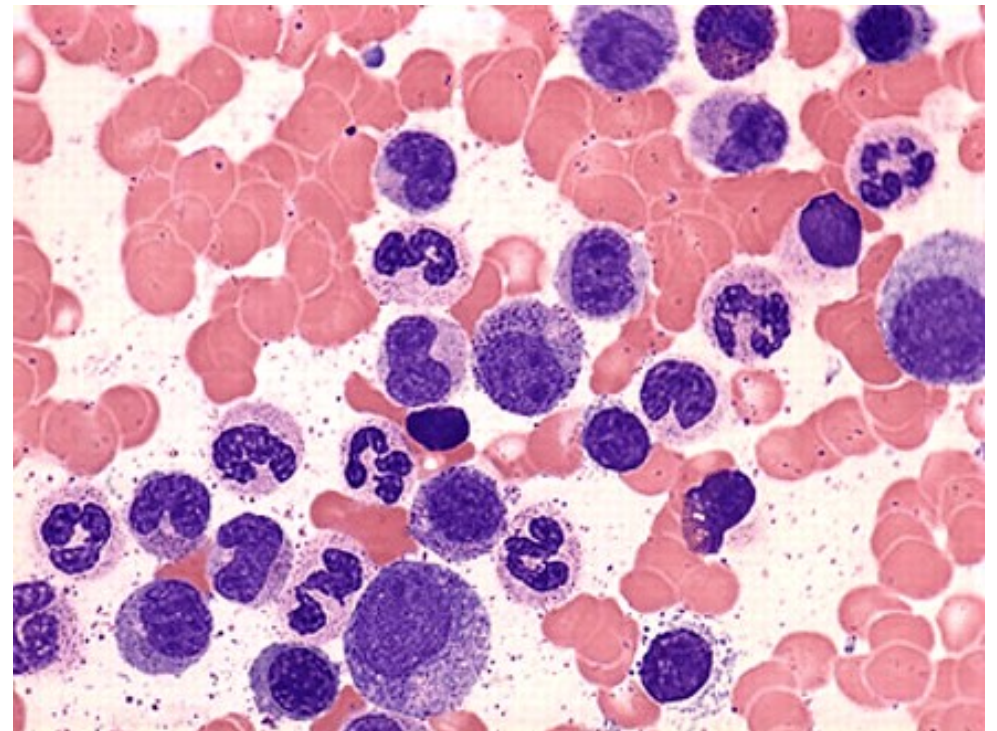


Beenmerg:

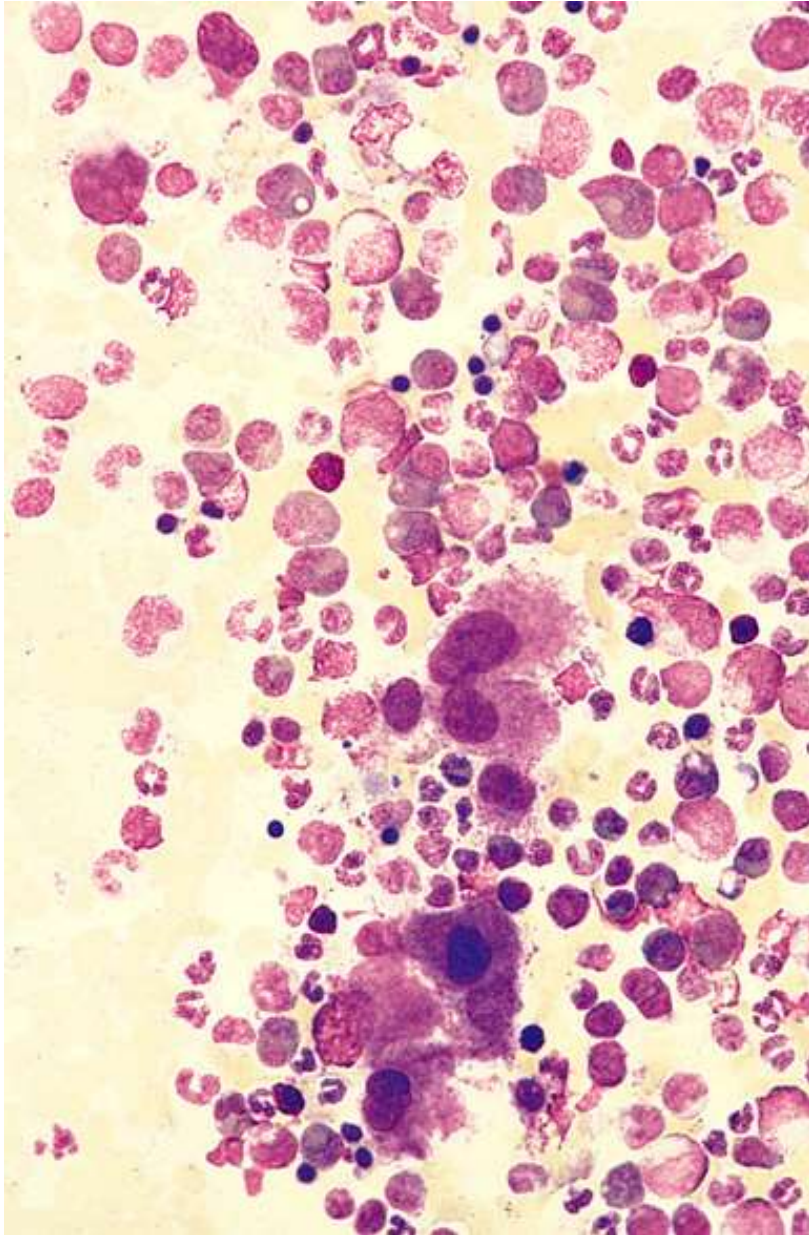
M:E ratio ↑↑

Eosinofilie

Korrelige achtergrond



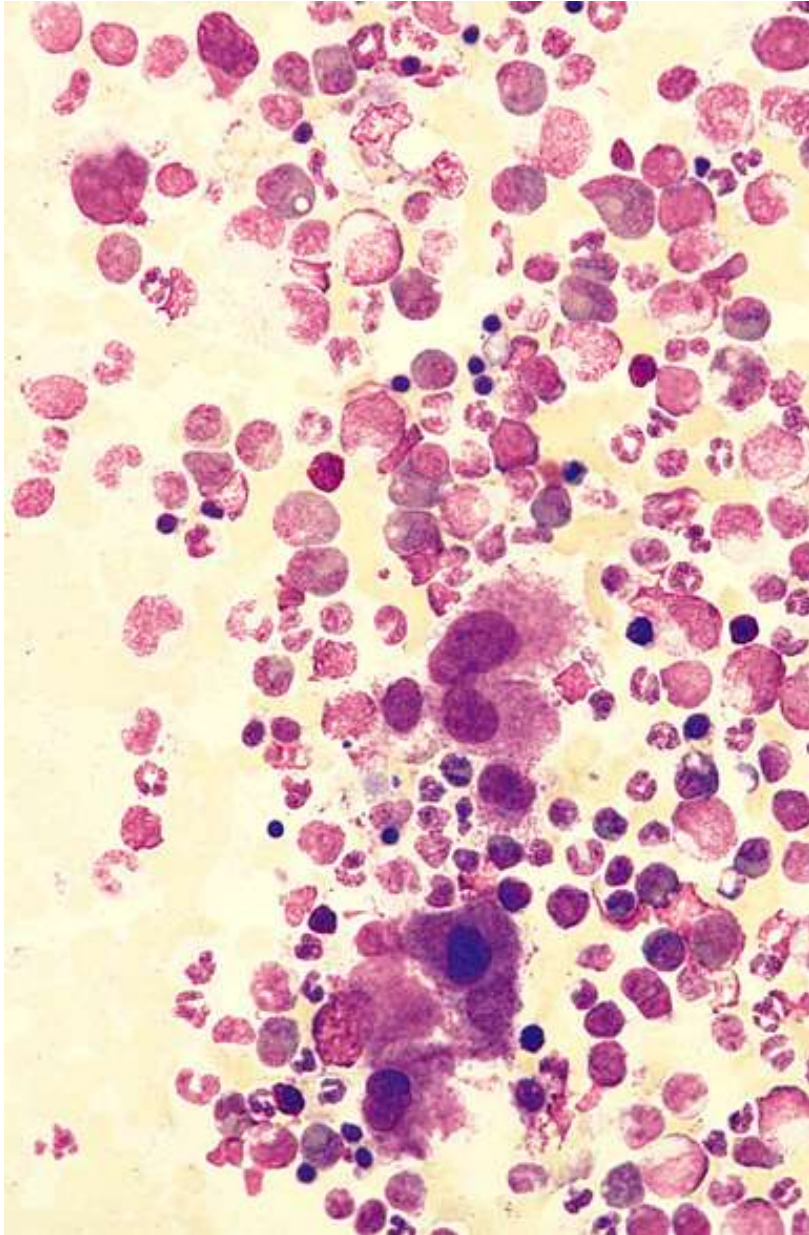
CML



Beenmerg:

Megakaryopoiese?

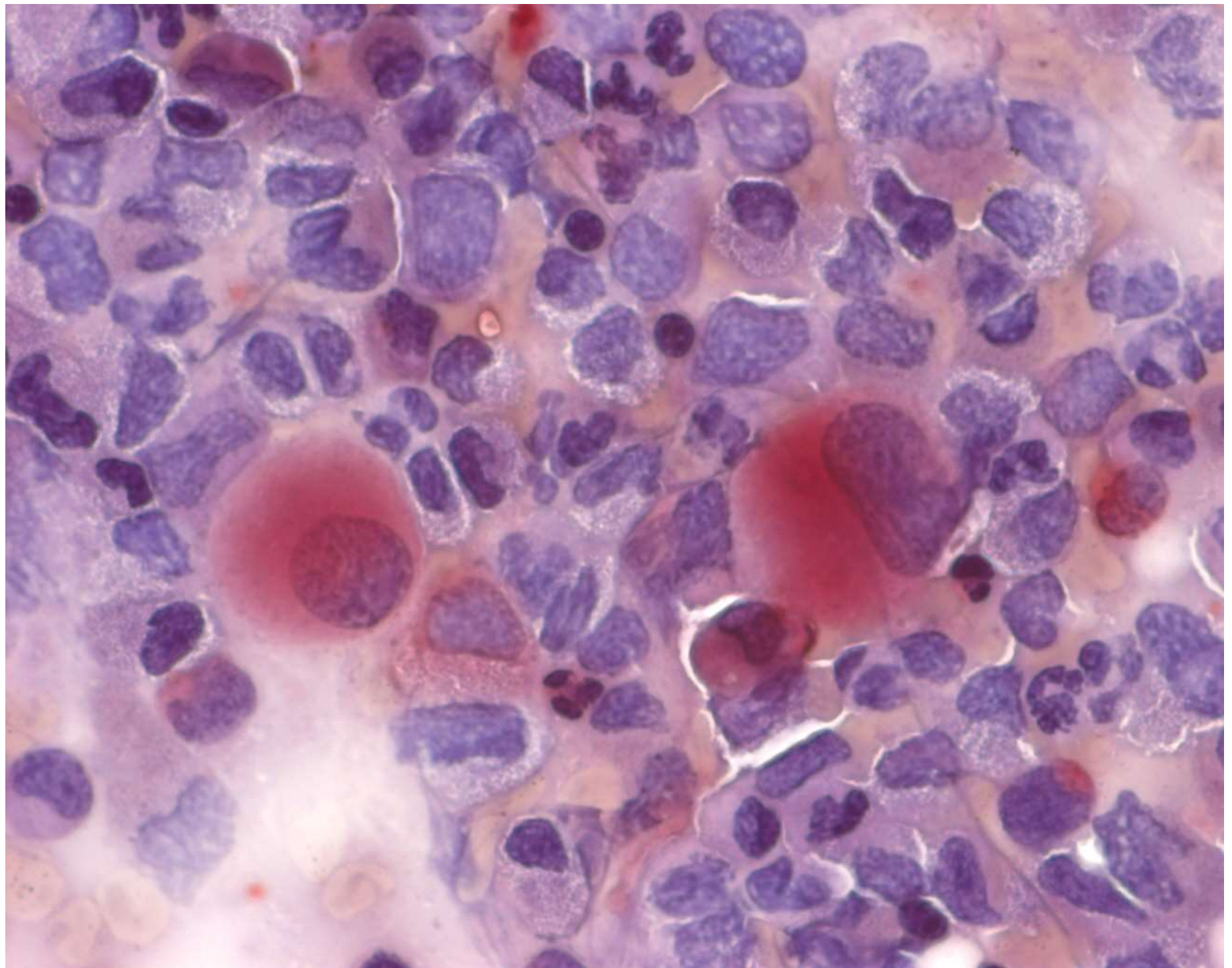
CML



Beenmerg:

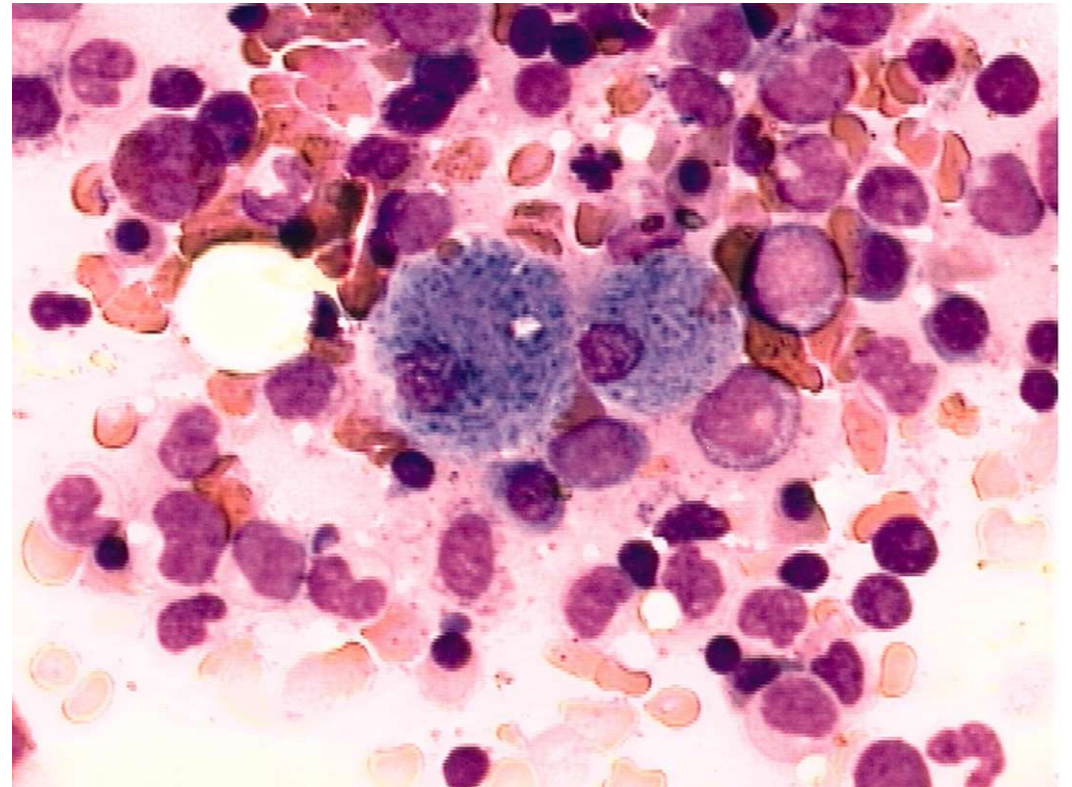
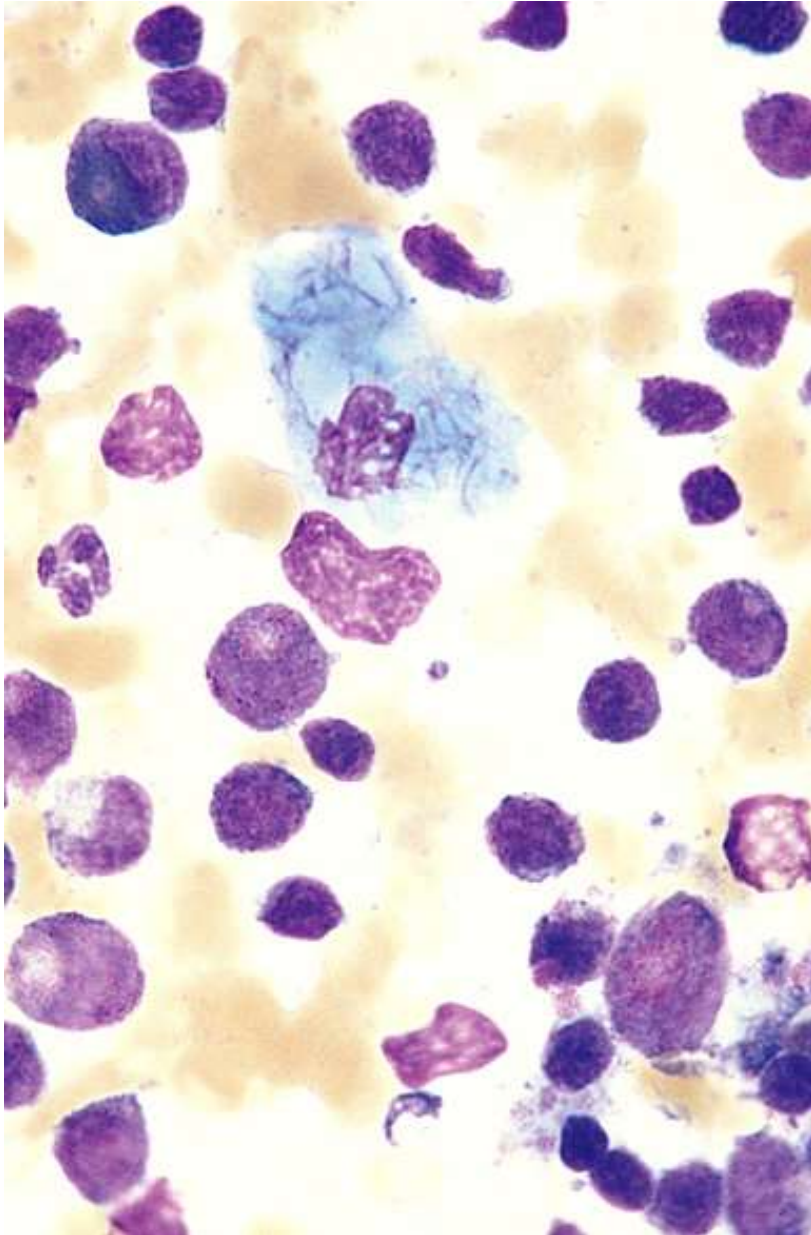
Megakaryopoïese:

- Toegenomen
- **Veel eenvoudige kernvormen**
- Geringe clustering



CML

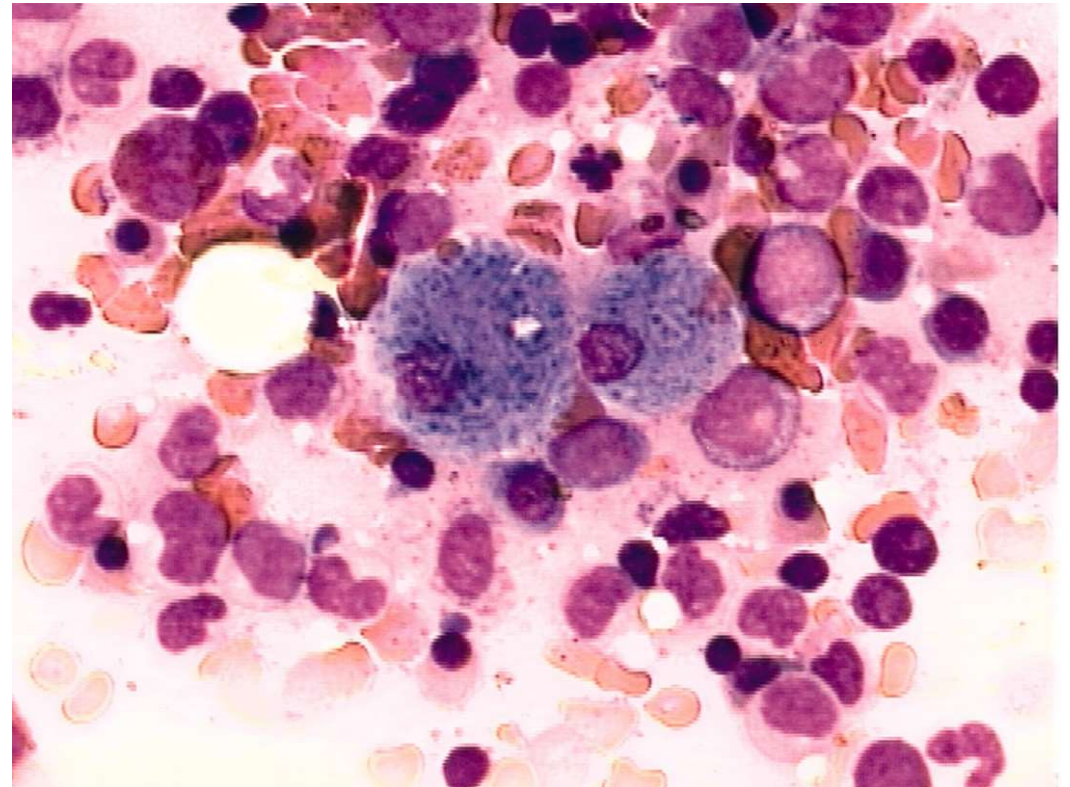
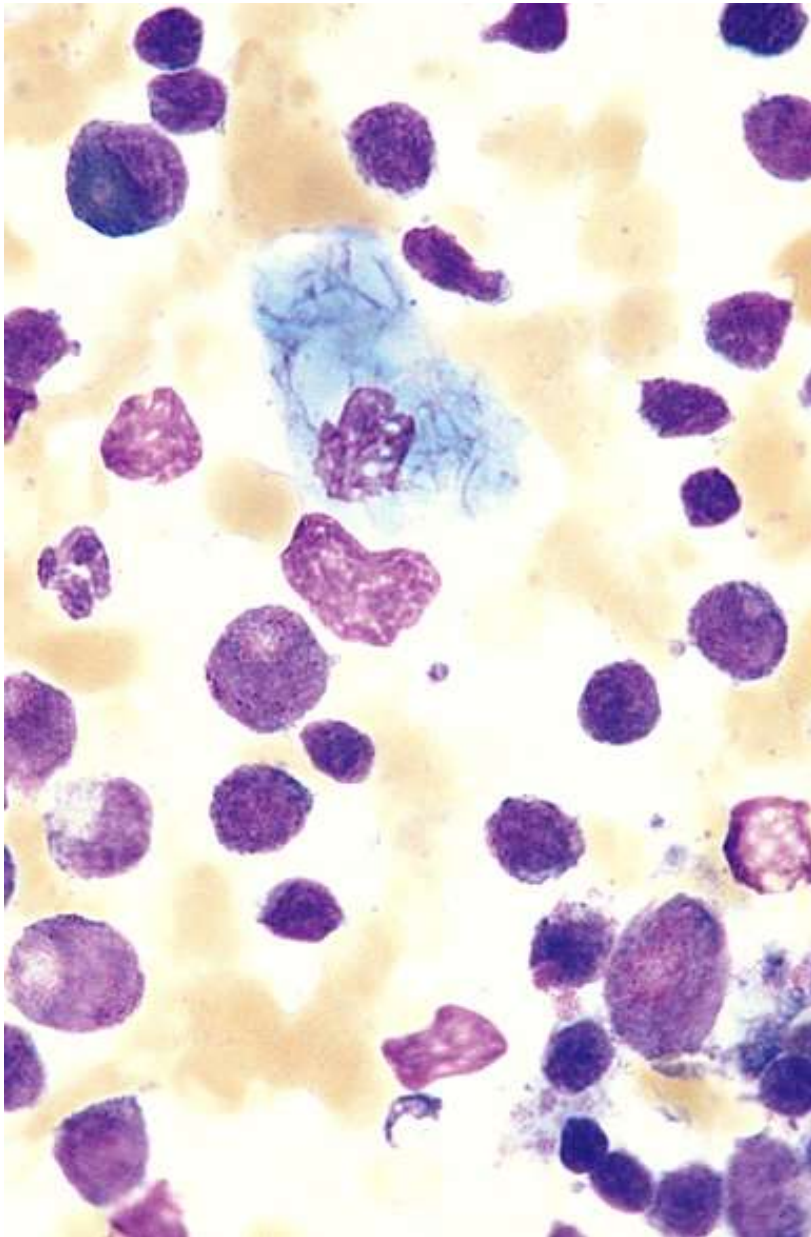
Beenmerg ?



CML

Beenmerg:
Sea-blue histiocyten

Pseudo Gaucher cellen



CML

Bloed:

- Sterke leukocytose
 - > 2% basofielen (en eo's)
 - alle stadia
 - m.n. myelocyten (hiatus leucemicus)
 - Weinig dysgranulopoïese
 - < 3% monocyten
- Lichte anemie
- Trombocyten N of ↑
- **t(9;22): Philadelphia chromosoom (Ph+)**
- **BCR::ABL1 fusiegen**

Beenmerg:

- 100% celrijk
- < 10% blasten (vaak < 5%)
- Eosinofilie
- Erythropoïese: ↓
- Megakaryopoïese:
 - N of ↑
 - Klein/hypolobulair
 - Reticuline vezels ↑
- Histiocyten ↑:
 - Pseudo Gaucher cellen
 - Sea-blue histiocyten

Myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2016)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN):

- **Chronische myeloïde leukemie: BCR::ABL1: CML**
- Chronische neutrofiële leukemie: CNL
- Polycythemia vera: PV
- Essentiële trombocytemie: ET
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- **Chronische eosinofiele leukemie, niet nader te specificeren: CEL, NOS**
- MPN, niet te klassificeren: MPN, U

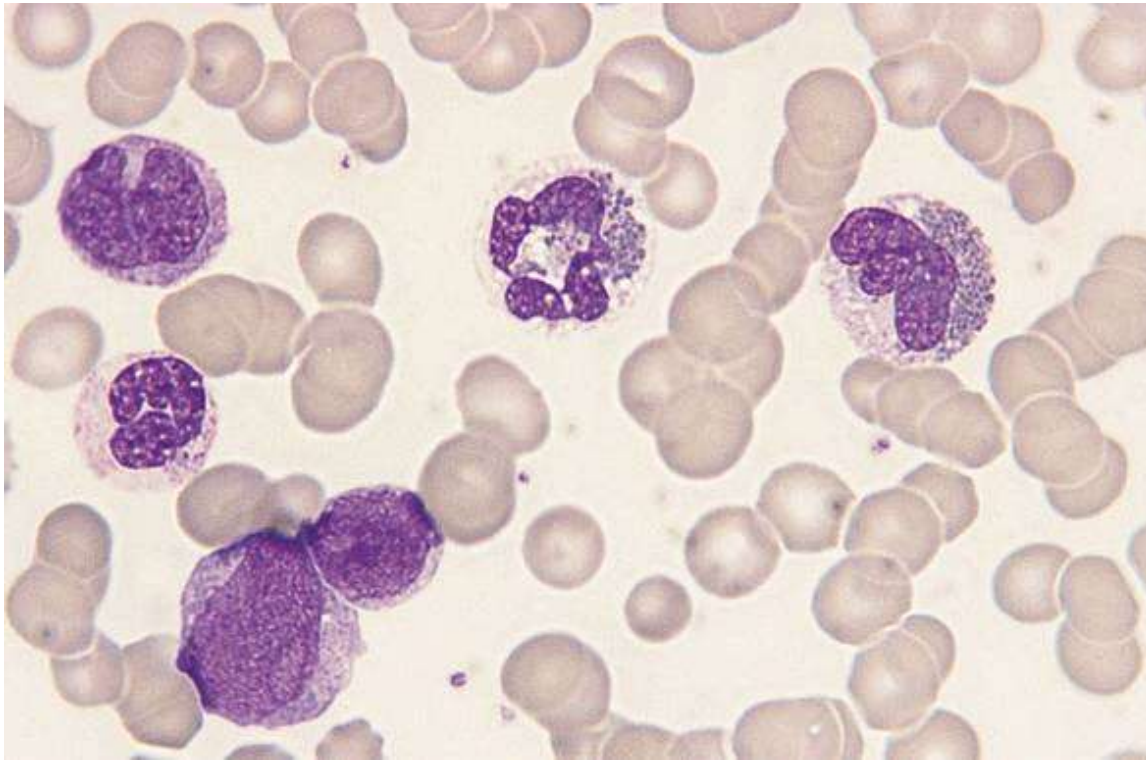
2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 of PCM1-JAK2

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocyttaire leukemie: CMML
- Atypische CML, BCR-ABL negatief: aCML
- MDS/MPN met ringsideroblasten en trombocytose: MDS/MPN-RS-T (WHO2008: RARS-T)
- Juveniele MML: JMML
- MDS/MPN, U

Chronische eosinofiele afwijkingen



Bloed:

Toename van
afwijkende **eosinofielen**

Persisterend $> 1.5 \cdot 10^9/L$

Uitsluiten:

allergie

parasieten

T-cel maligniteit

CML

Bloed:

- Sterke leukocytose
 - > 2% basofielen (en eo's)
 - alle **stadia**
 - m.n. myelocyten (hiatus leucemicus)
 - Weinig dysgranulopoiese
 - < 3% monocyten
- Lichte anemie
- Trombocyten N of ↑
- **t(9;22): Philadelphia chromosoom (Ph+)**
- **BCR-ABL fusiegen**

Beenmerg:

- 100% celrijk
- < 10% blasten (vaak < 5%)
- Eosinofilie
- Erythropoiese: ↓
- Megakaryopoiese:
 - N of ↑
 - Klein/hypolobulair
 - Reticuline vezels ↑
- Histiocyten ↑:
 - Pseudo Gaucher cellen
 - Sea-blue histiocyten

Myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2016)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN):

- **Chronische myeloïde leukemie: BCR-ABL1: CML**
- **Chronische neutrofiële leukemie: CNL**
- Polycythemia vera: PV
- Essentiële trombocytomie: ET
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie, niet nader te specificeren: CEL, NOS
- MPN, niet te klassificeren: MPN, U

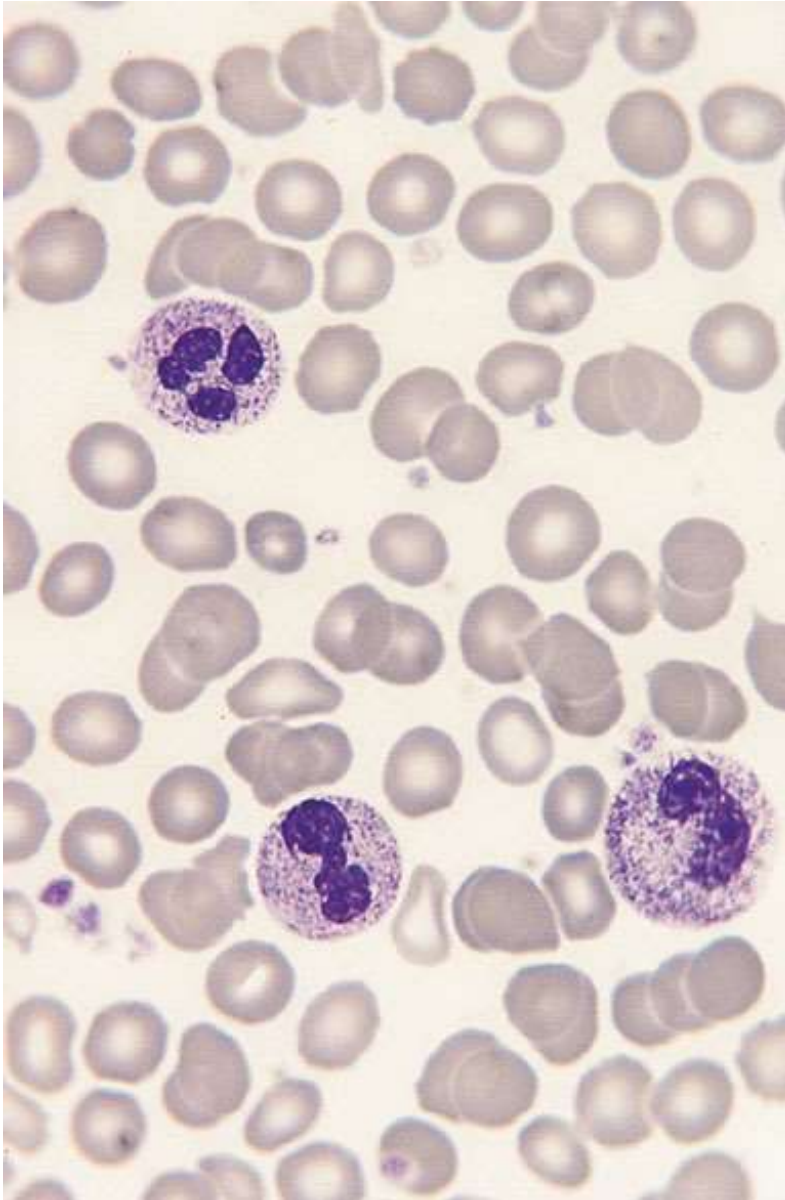
2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 of PCM1-JAK2

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocyttaire leukemie: CMML
- Atypische CML, BCR-ABL negatief: aCML
- MDS/MPN met ringsideroblasten en trombocytose: MDS/MPN-RS-T (WHO2008: RARS-T)
- Juveniele MML: JMML
- MDS/MPN, U

Chronische neutrofielen leukemie, CNL



Bloed:

Sterke leucocytose:

- persisterend $\geq 25 \cdot 10^9/L$ (> 3 maanden)
- met name granulocyten met toxische/grove korreling en sterk gecondenseerd kernchromatine ($\geq 80\%$)
- < 10% voorstadia
- < 1% blasten
- < 1 x
- weinig dysplasie

- Zeldzaam
- Altijd BCR-ABL1 negatief!
- Splenomegalie
- **CSF3R mutatie!**
- (eventueel andere clonale marker)
- **BCR::ABL1 afwezig!**

CML

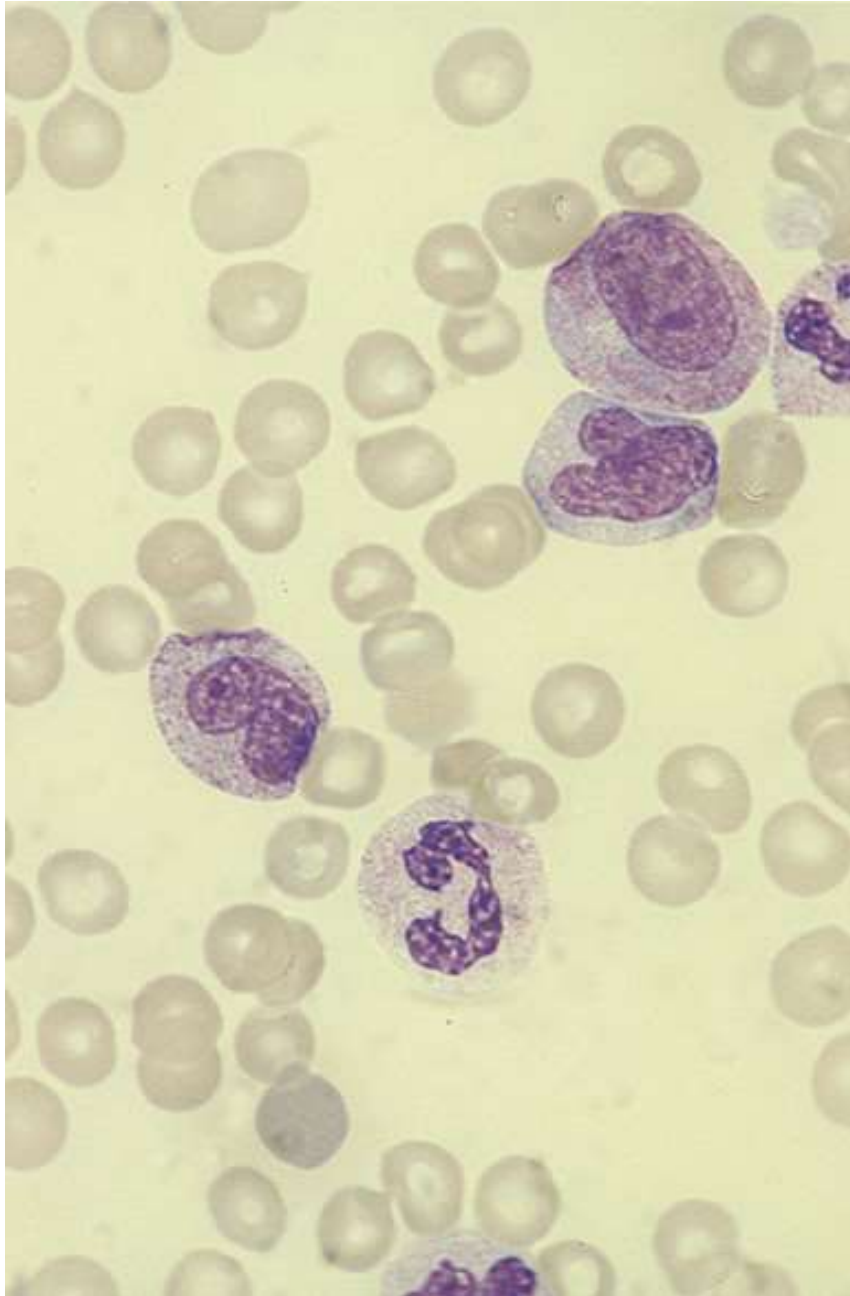
Bloed:

- Sterke leukocytose
 - > 2% basofielen (en eo's)
 - alle stadia
 - m.n. myelocyten (**hiatus leucemicus**)
 - Weinig dysgranulopoiese
 - < 3% monocytën
- Lichte anemie
- Trombocyten N of ↑
- **t(9;22): Philadelphia chromosoom (Ph+)**
- **BCR-ABL fusiegen**

Beenmerg:

- 100% celrijk
- < 10% blasten (vaak < 5%)
- Eosinofilie
- Erythropoiese: ↓
- Megakaryopoiese:
 - N of ↑
 - Klein/hypolobulair
 - Reticuline vezels ↑
- Histiocyten ↑:
 - Pseudo Gaucher cellen
 - Sea-blue histiocyten

Leukemoïde reactie



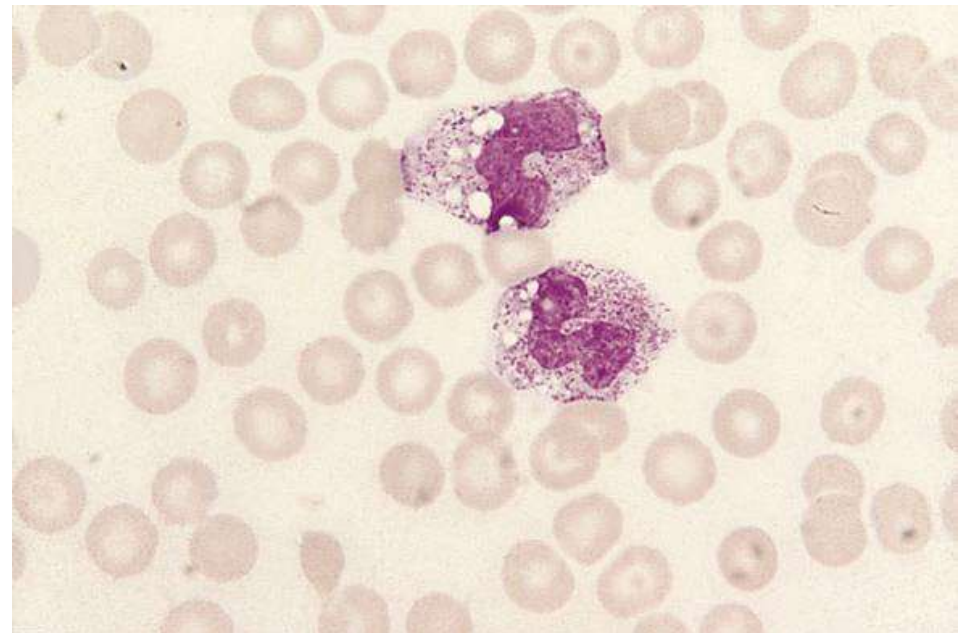
Bloed:

Linksverschuiving:

M.n. staven/metamyelocyten

Toxische korreling

Vacuolen



CML

Bloed:

- Sterke leukocytose
 - > 2% basofielen (en eo's)
 - alle stadia
 - m.n. myelocyten (hiatus leucemicus)
 - Weinig **dysgranulopoiese**
 - < 3% monocyten
- Lichte anemie
- Trombocyten N of ↑
- **t(9;22): Philadelphia chromosoom (Ph+)**
- **BCR-ABL fusiegen**

Beenmerg:

- 100% celrijk
- < 10% blasten (vaak < 5%)
- Eosinofilie
- Erythropoiese: ↓
- Megakaryopoiese:
 - N of ↑
 - Klein/hypolobulair
 - Reticuline vezels ↑
- Histiocyten ↑:
 - Pseudo Gaucher cellen
 - Sea-blue histiocyten

Myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2016)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN):

- **Chronische myeloïde leukemie: BCR-ABL1: CML**
- Chronische neutrofiële leukemie: CNL
- Polycythemia vera: PV
- Essentiële trombocytemie: ET
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie, niet nader te specificeren: CEL, NOS
- MPN, niet te klassificeren: MPN, U

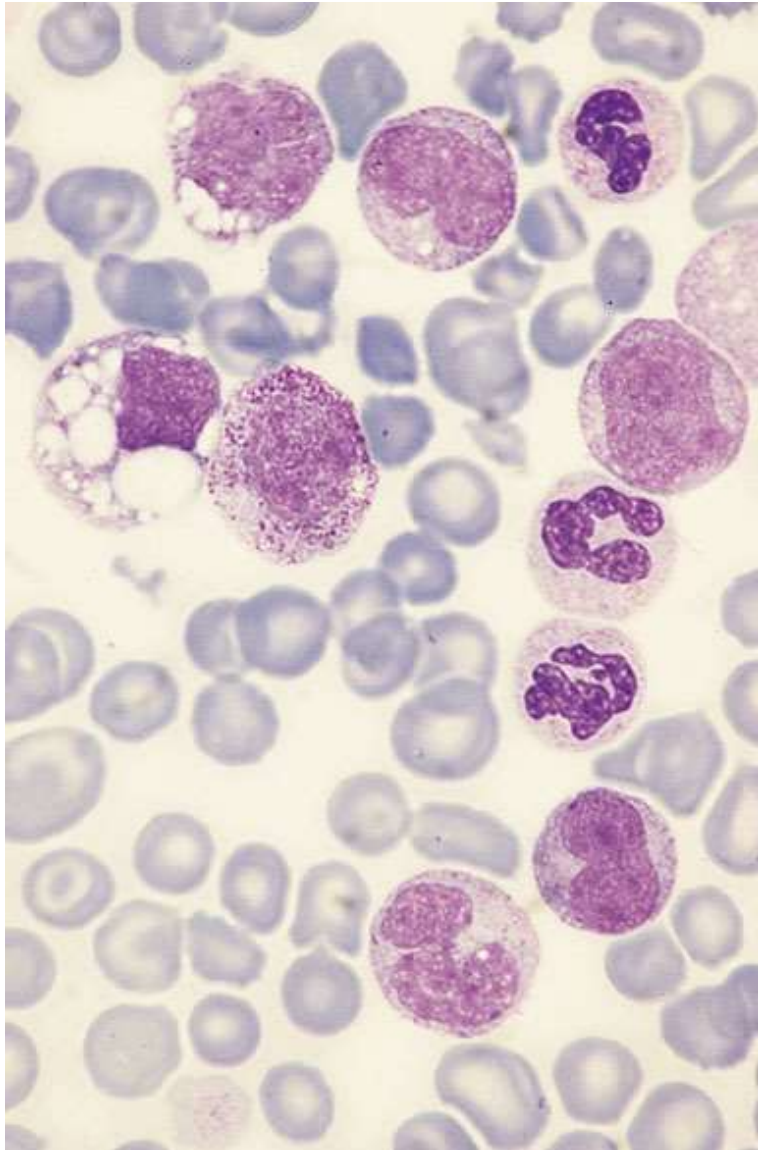
2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 of PCM1-JAK2

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocyttaire leukemie: CMML
- **Atypische CML, BCR::ABL1 negatief: aCML (WHO5: MDS/MPN met neutrofilie)**
- MDS/MPN met ringsideroblasten en trombocytose: MDS/MPN-RS-T (WHO2008: RARS-T)
- Juveniele MML: JMML
- MDS/MPN, U

Atypische CML (aCML)

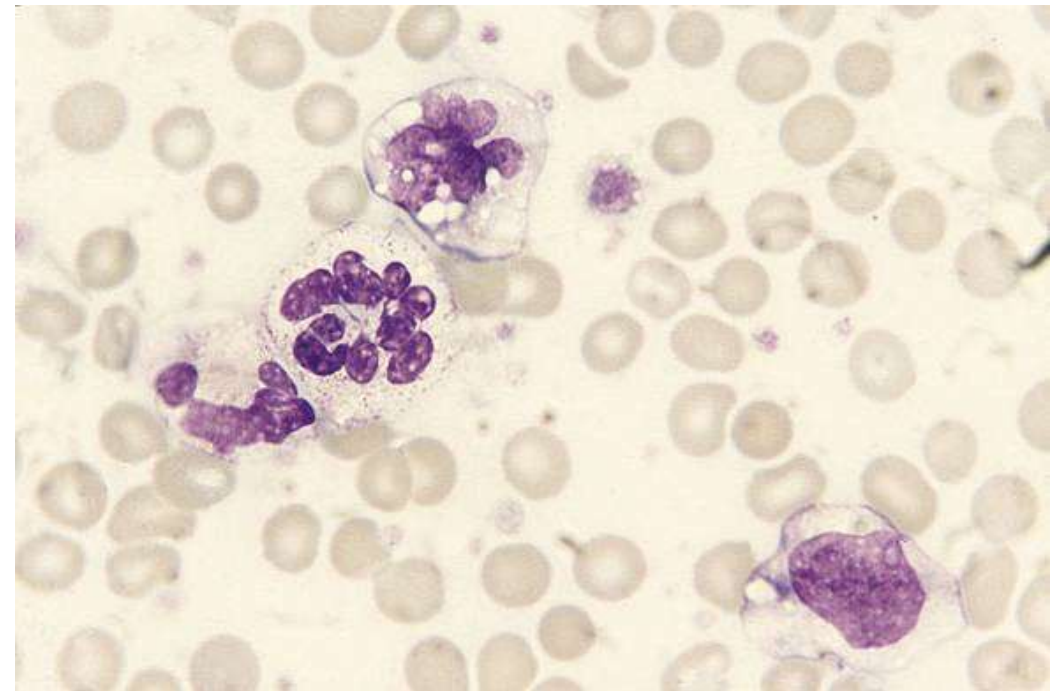


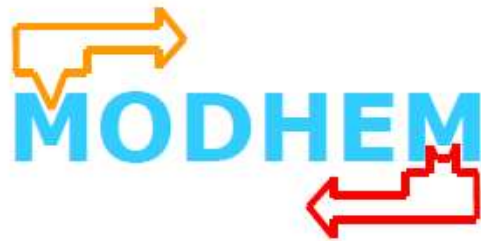
Bloed:

Leucocytose

Sterke dysgranulopoiese

Ph/BCR-ABL1 negatief





Atypical Chronic Myeloid Leukemia Chronic Neutrophilic Leukemia

aCML/CNL diagnosis

| |
|--------------|
| JAK2 V617F |
| JAK2 exon 12 |
| CALR |
| MPL |
| CSF3R |
| ETNK1 |
| SETBP1 |

- Exclude MPN mutations and BCR-ABL1
- SETBP1, ETNK1 mutation ~30% in aCML
- CSF3R mutation rare (< 10%) in aCML
- CSF3R mutation very frequent in CNL
- CSF3R: ruxolitinib vs dasatanib



CML

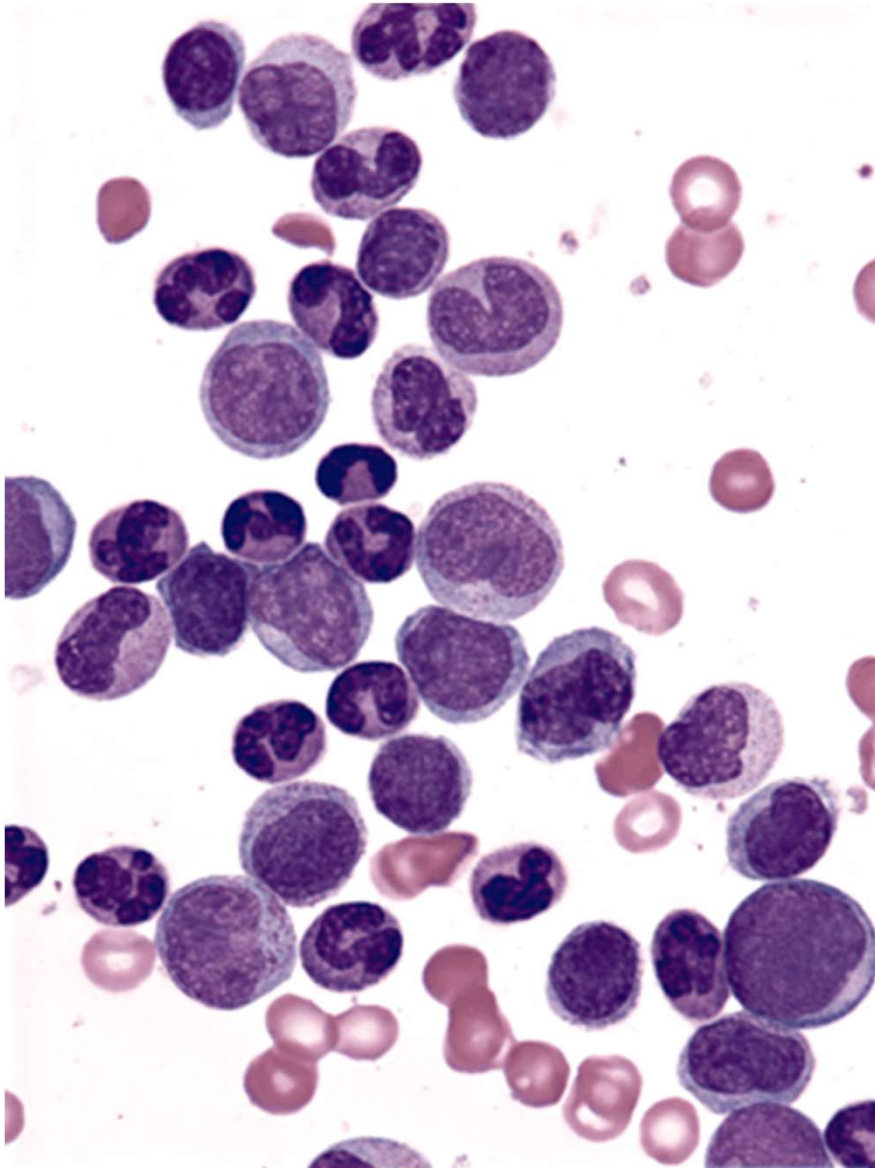
Bloed:

- Sterke leukocytose
 - > 2% basofielen (en eo's)
 - alle stadia
 - m.n. myelocyten (hiatus leucemicus)
 - Weinig dysgranulopoïese
 - < 3% **monocyten**
- Lichte anemie
- Trombocyten N of ↑
- **t(9;22): Philadelphia chromosoom (Ph+)**
- **BCR-ABL fusiegen**

Beenmerg:

- 100% celrijk
- < 10% blasten (vaak < 5%)
- Eosinofilie
- Erythropoïese: ↓
- Megakaryopoïese:
 - N of ↑
 - Klein/hypolobulair
 - Reticuline vezels ↑
- Histiocyten ↑:
 - Pseudo Gaucher cellen
 - Sea-blue histiocyten

Chronische myelomonocytaire leukemie (CMML)



Bloed:

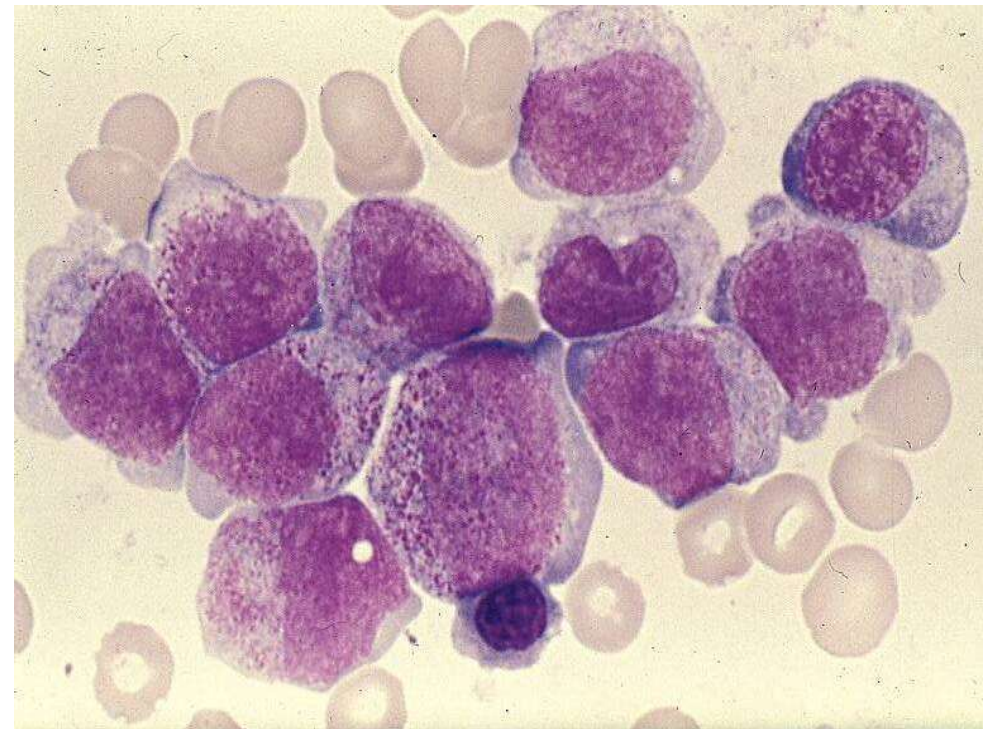
Dysplastische monocytose:

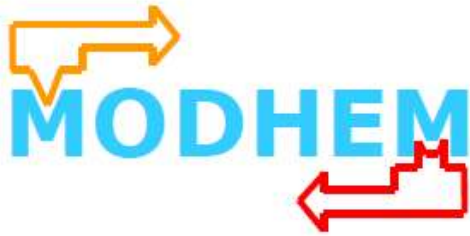
> $1 \cdot 10^9/L$, > 10%

Beenmerg:

Dysplastische myelomonocytose

Ph negatief





Chronic myelomonocytic leukemia

JAK2
CALR
MPL

Exclude MPN and BCR-ABL1

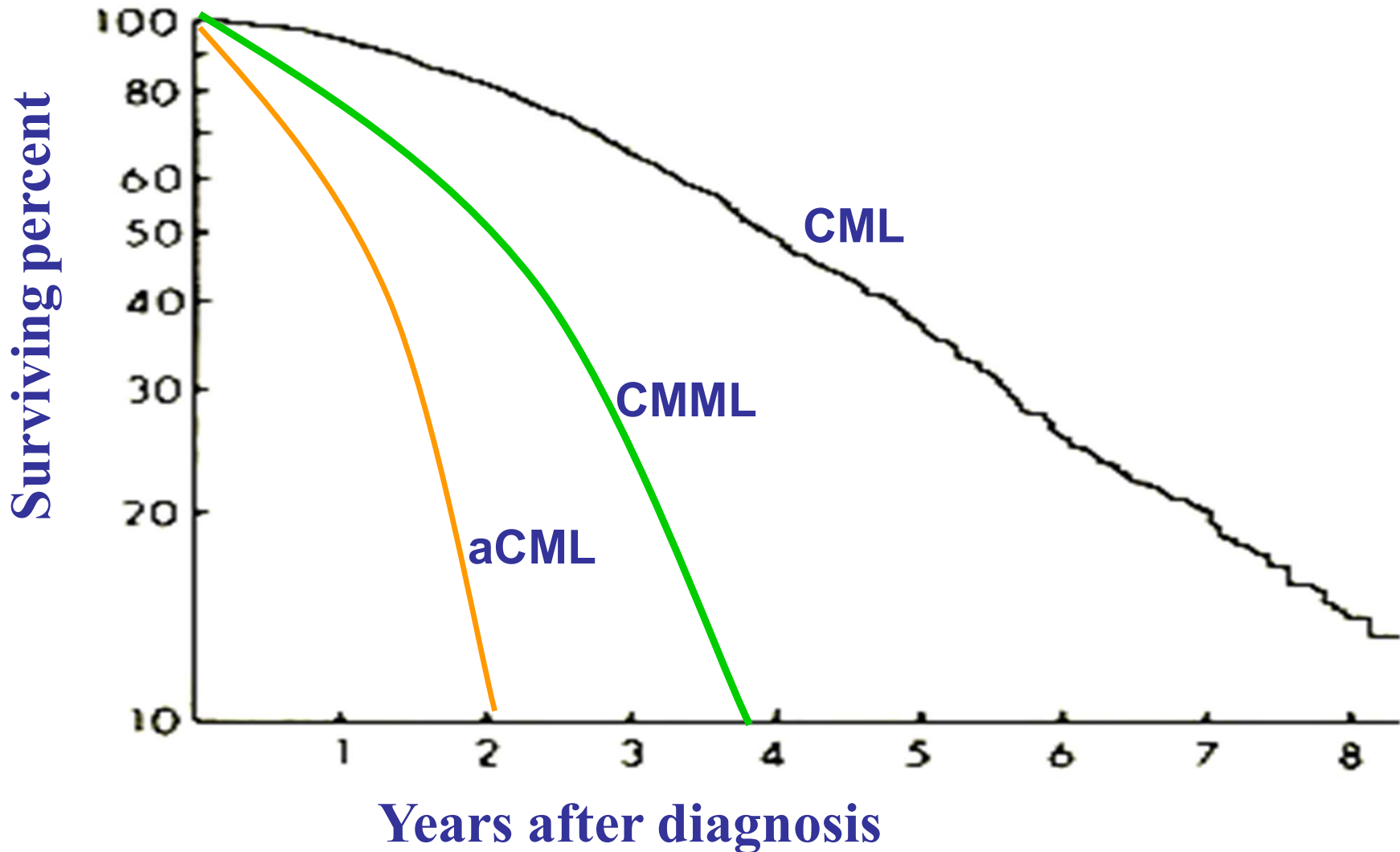
| |
|--------|
| ASXL1 |
| CBL |
| NRAS |
| RUNX1 |
| SETBP1 |

ASXL1, CBL, NRAS, RUNX1 and
SETBP1 poor prognosis

NGS



Survival of patients presenting with CML, aCML and CMML



Chronisch myeloide leukemie (CML)

- **Chronische fase (CML-CP)**
- **Geaccelereerde fase (CML-AP)**
- **Blastencrisis (CML-BP)**

CML-AP WHO2008/2016

Bloed:

- 10-19% blasten op WBC
- 20% of meer basofielen
- Toename leukocytose
- Persisterende trombopenie ($< 100 \cdot 10^9/L$)
- Persisterende trombocytose ($> 1000 \cdot 10^9/L$)

Beenmerg:

- 10-20% blasten
- (dysplasie)

Overige:

- Vergroting milt
- Additionele cytogenetische afwijkingen

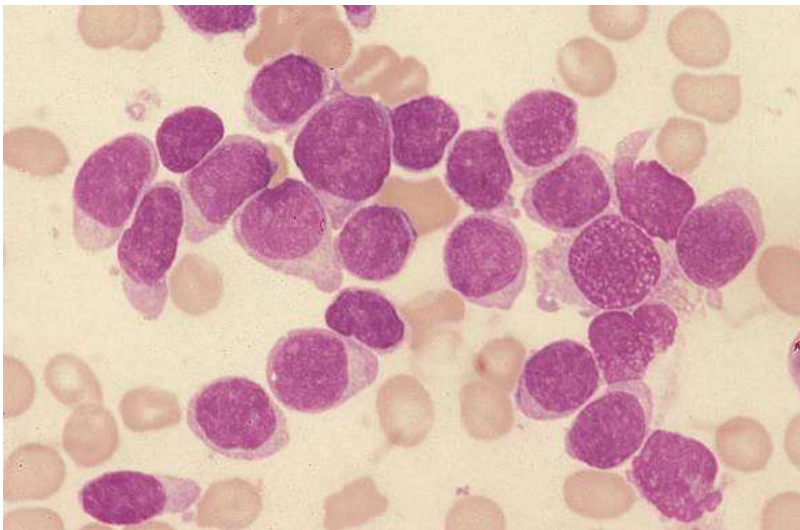
TKI-response:

- **Geen CHR op eerste TKI**
- **Resistentie op 2 verschillende TKI's**
- **≥ 2 mutaties in BCR::ABL1 tijdens TKI**

CML-BP

Bloed:

- **20% of meer blasten op WBC**



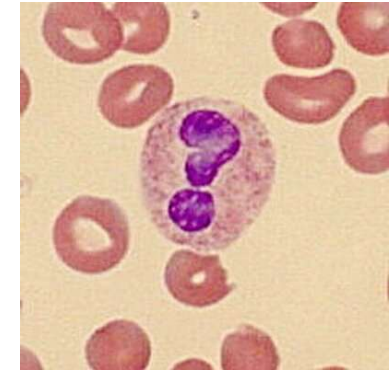
Beenmerg:

- **20% of meer blasten op NEC**
- **Soms clusters van blasten**
- **70% myeloid**
- **30% lymfatisch!**

Overige:

- **Additionele cytogenetische afwijkingen**
- **Extramedullaire blastenhaarden (liquor, chlorroom)**

Myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2016)



1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN):

- **Chronische myeloïde leukemie: BCR::ABL1: CML**
- Chronische neutrofiële leukemie: CNL
- Polycythemia vera: PV
- Essentiële trombocytomie: ET
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie, niet nader te specificeren: CEL, NOS
- MPN, niet te klassificeren: MPN, U

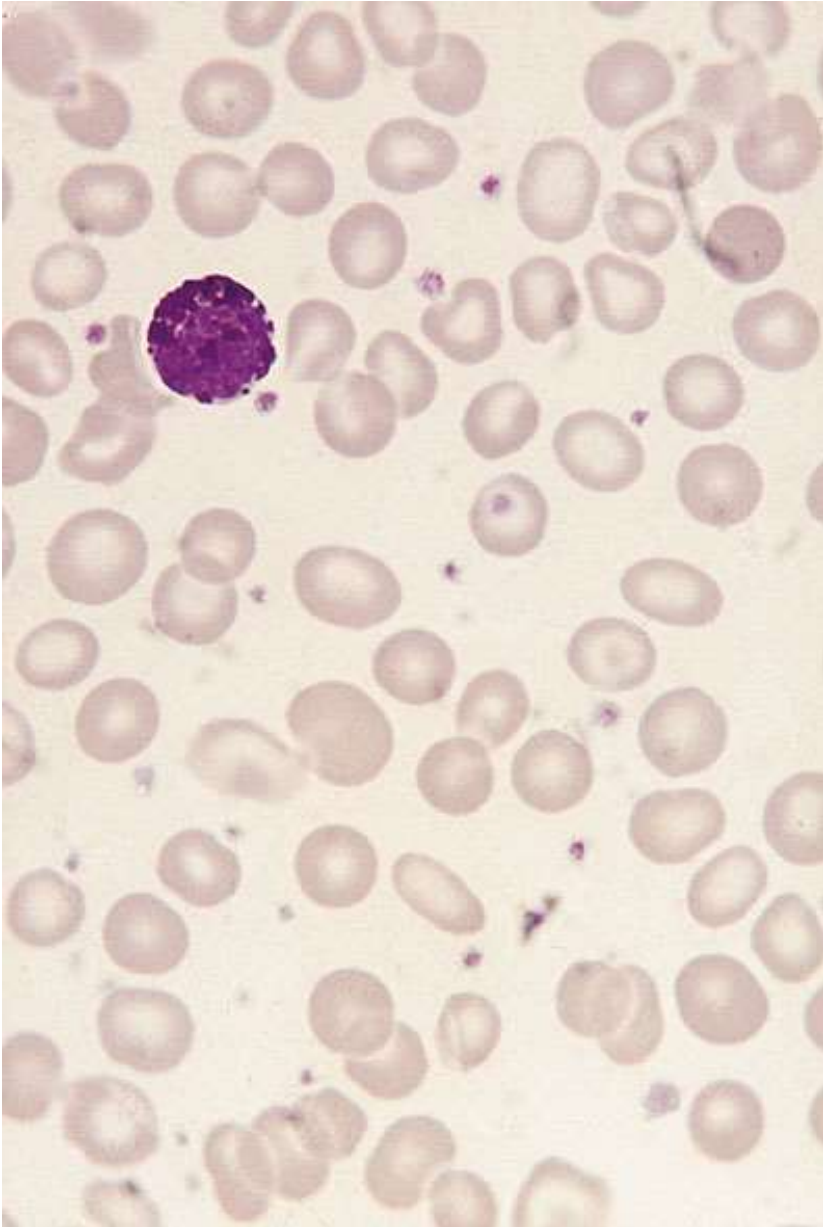
2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 of PCM1-JAK2

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocyttaire leukemie: CMML
- Atypische CML, BCR-ABL negatief: aCML
- MDS/MPN met ringsideroblasten en trombocytose: MDS/MPN-RS-T (WHO2008: RARS-T)
- Juveniele MML: JMML
- MDS/MPN, U

X?



Bloed:

Hb ↑/MCV ↓

Basofielen (↑)

Trombocyten (↑)

Myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2016)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN):

- Chronische myeloïde leukemie: BCR::ABL1: CML
- Chronische neutrofiële leukemie: CNL
- **Polycythemia vera: PV**
- Essentiële trombocytemie: ET
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie, niet nader te specificeren: CEL, NOS
- MPN, niet te klassificeren: MPN, U

2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 of PCM1-JAK2

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocyttaire leukemie: CMML
- Atypische CML, BCR-ABL negatief: aCML
- MDS/MPN met ringsideroblasten en trombocytose: MDS/MPN-RS-T (WHO2008: RARS-T)
- Juveniele MML: JMML
- MDS/MPN, U

Oorzaken van verhoogd Hb zonder dat sprake is van de ziekte PV

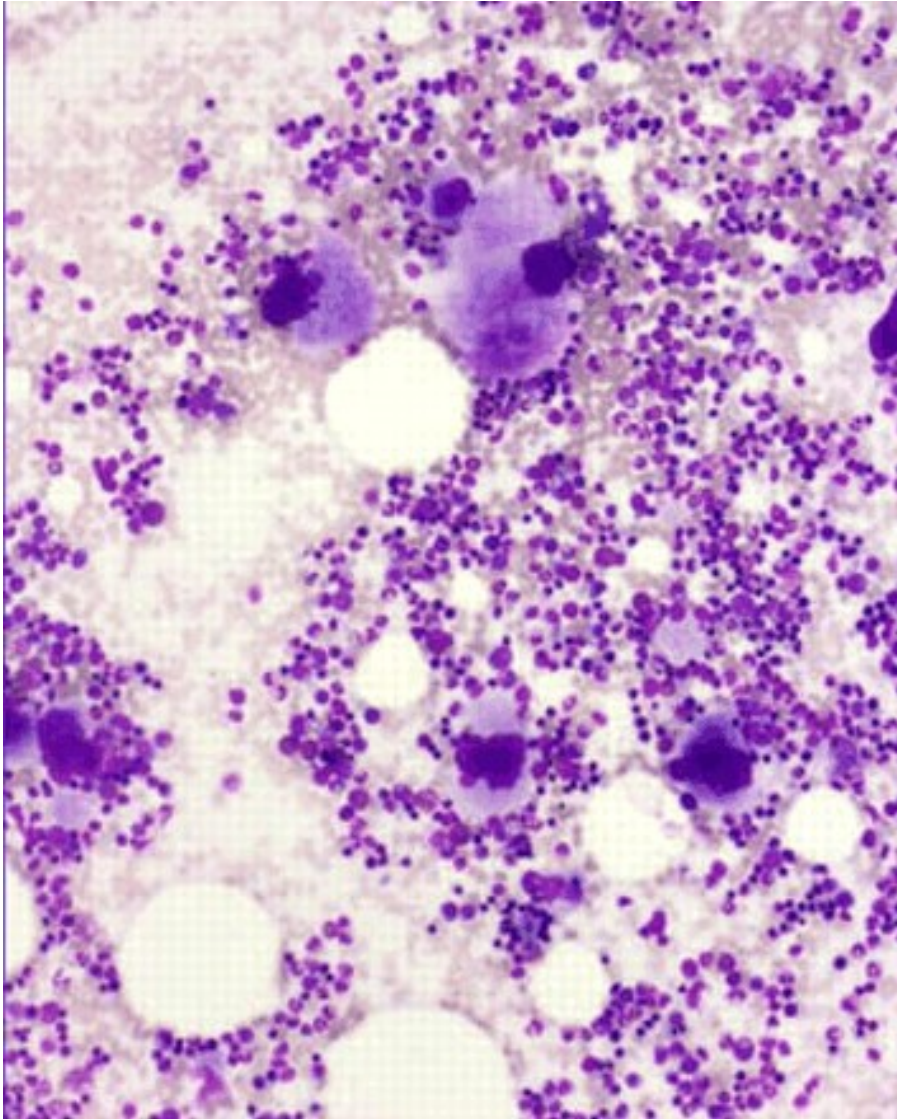
-
- PV: Polycythemia **Vera: ware** polycythemie
 - Longaandoeningen met zuurstofgebrek
 - Hartaandoeningen met zuurstofgebrek
 - Verblijf op grote hoogte
 - Veel roken
 - Epo-misbruik
 - Pseudo-polycythemie (bij stress, uitdroging)
 - Zeldzaam: niercysten of niertumoren



Polycythemia vera

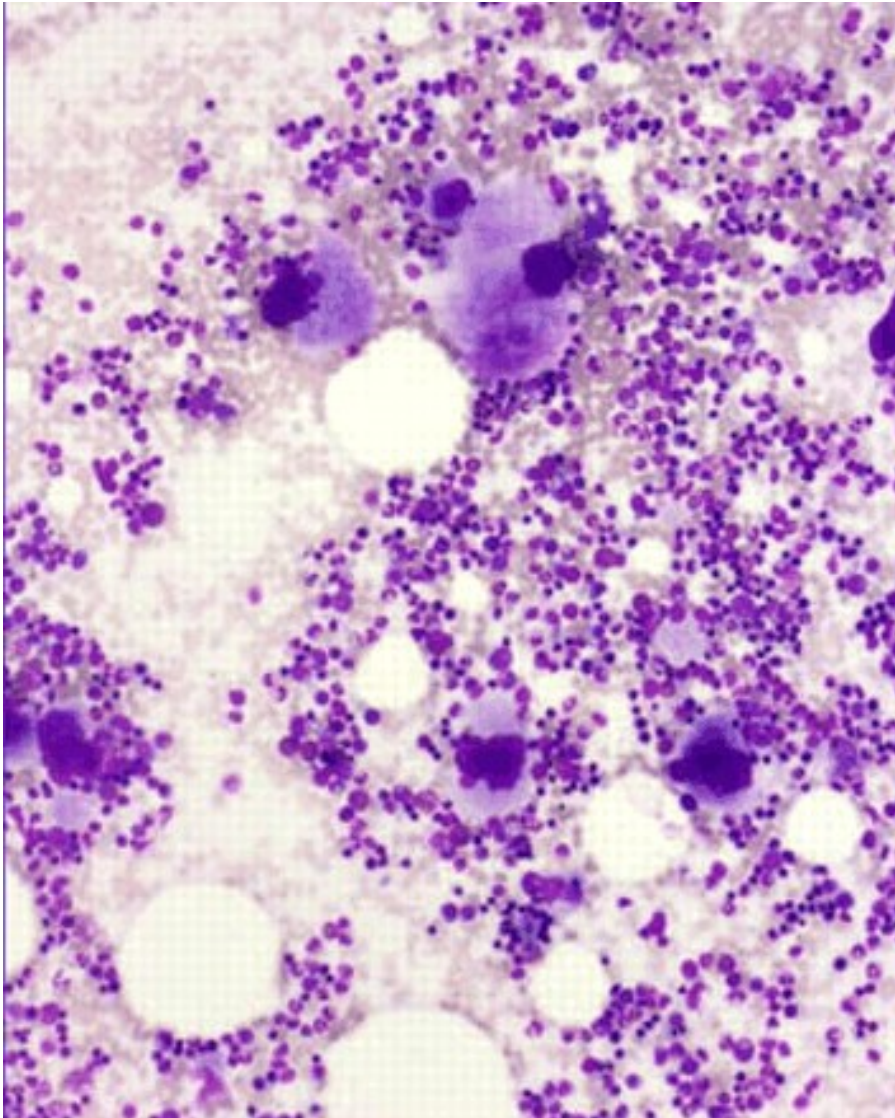


PV



Beenmerg ?

PV



Beenmerg:

Panmyelose

Megakaryocyten:

Neiging tot clustering

Deels Extreem groot

Sterk gelobd

Geen dysplasie

PV

Bloed:

- **Hb ↑: > 11.5 mmol/L (m) of > 10.2 mmol/L (v)**
- Vaak MCV ↓ (Fe gebrek)
- **Lichte leukocytose (> $12 \cdot 10^9/L$)**
- **Lichte trombocytose (> $400 \cdot 10^9/L$)**

Beenmerg:

- 100% celrijk: **panmyelose**
- < 5% blasten
- **Sterke, linksverschoven erythropoïese zonder Fe**
- **Megakaryopoïese:**
 - Neiging tot clustervorming
 - Polymorf:
 - Klein tot extreem grote vormen
 - Hyperchromatisch
 - Geen dysplasie
- Reticuline/fibrine vezels ↑
- 20%: reactieve lymfoïde opeenhopingen

WHO2008/2016 criteria voor PV

Major criteria:

- 1 Ht > 0,49 of Hb > 11,5 mmol/L (♂) of > 0,48 of 10,2 mmol/L (♀) of verhoogd erythrocytenvolume
- 2 **Botbiopt: hypercellulair met panmyelose, rijpe megakaryocyten van wisselende grootte (WHO2008: minor)**
- 3 > 95% JAK2 mutatie (V617F of exon 12, vaak homozygoot), geen BCR::ABL1

Minor criterium:

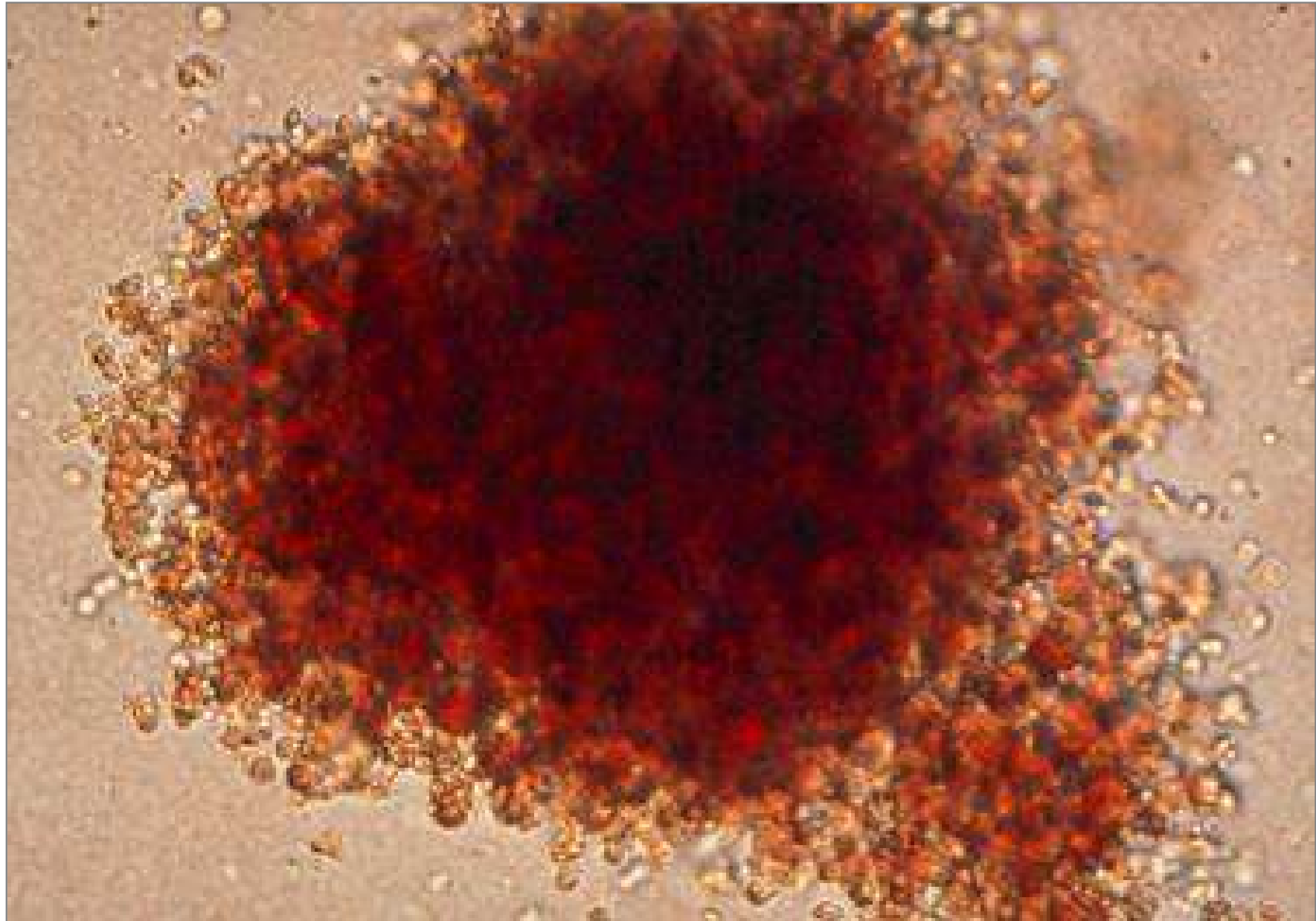
EPO-spiegels in serum verlaagd

(WHO2008: Endogene vorming van erythroïde kolonies (BFU-E) in vitro)

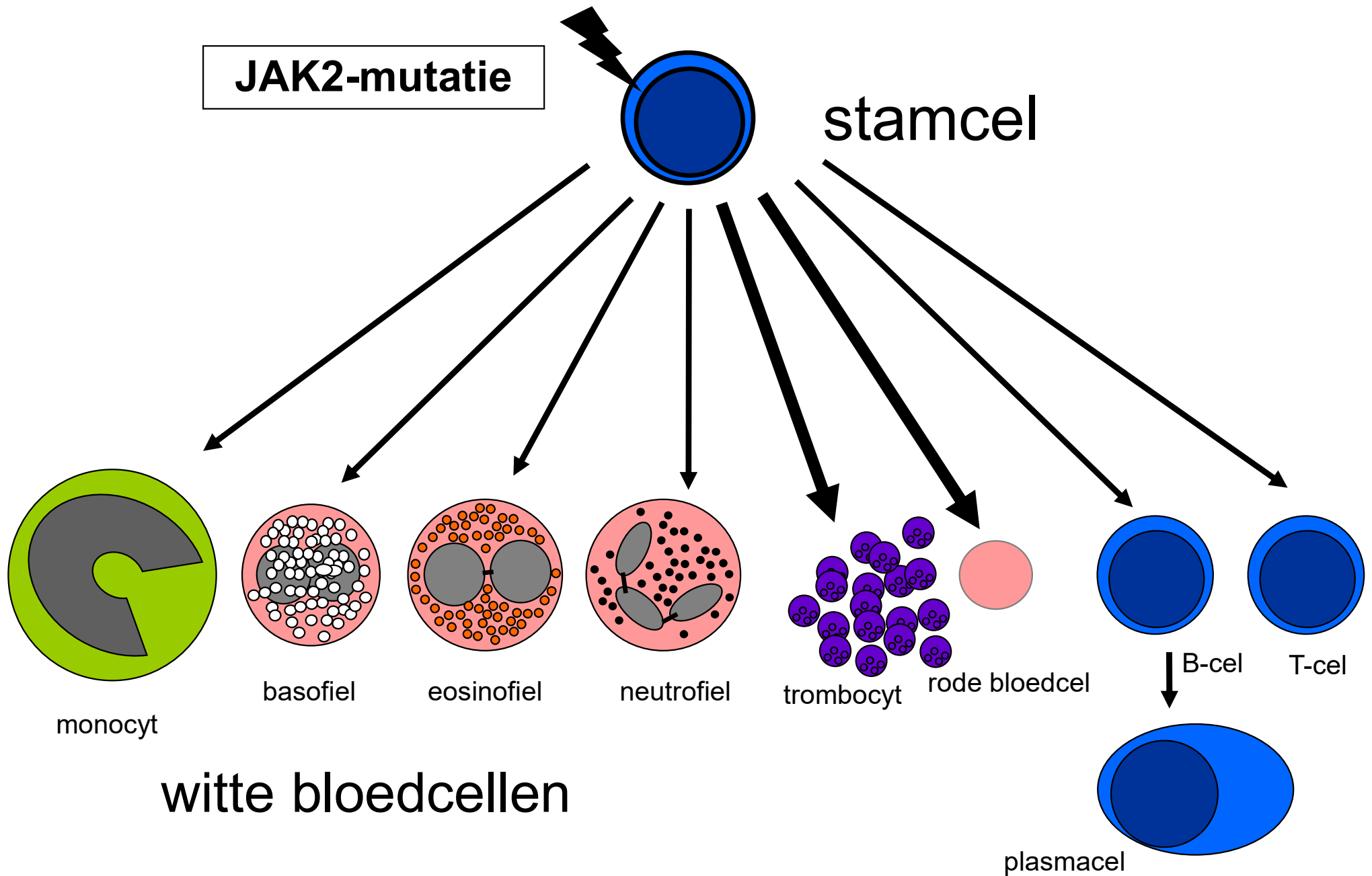
Diagnose PV:

- Alle 3 major
- Of eerste 2 major en minor criterium

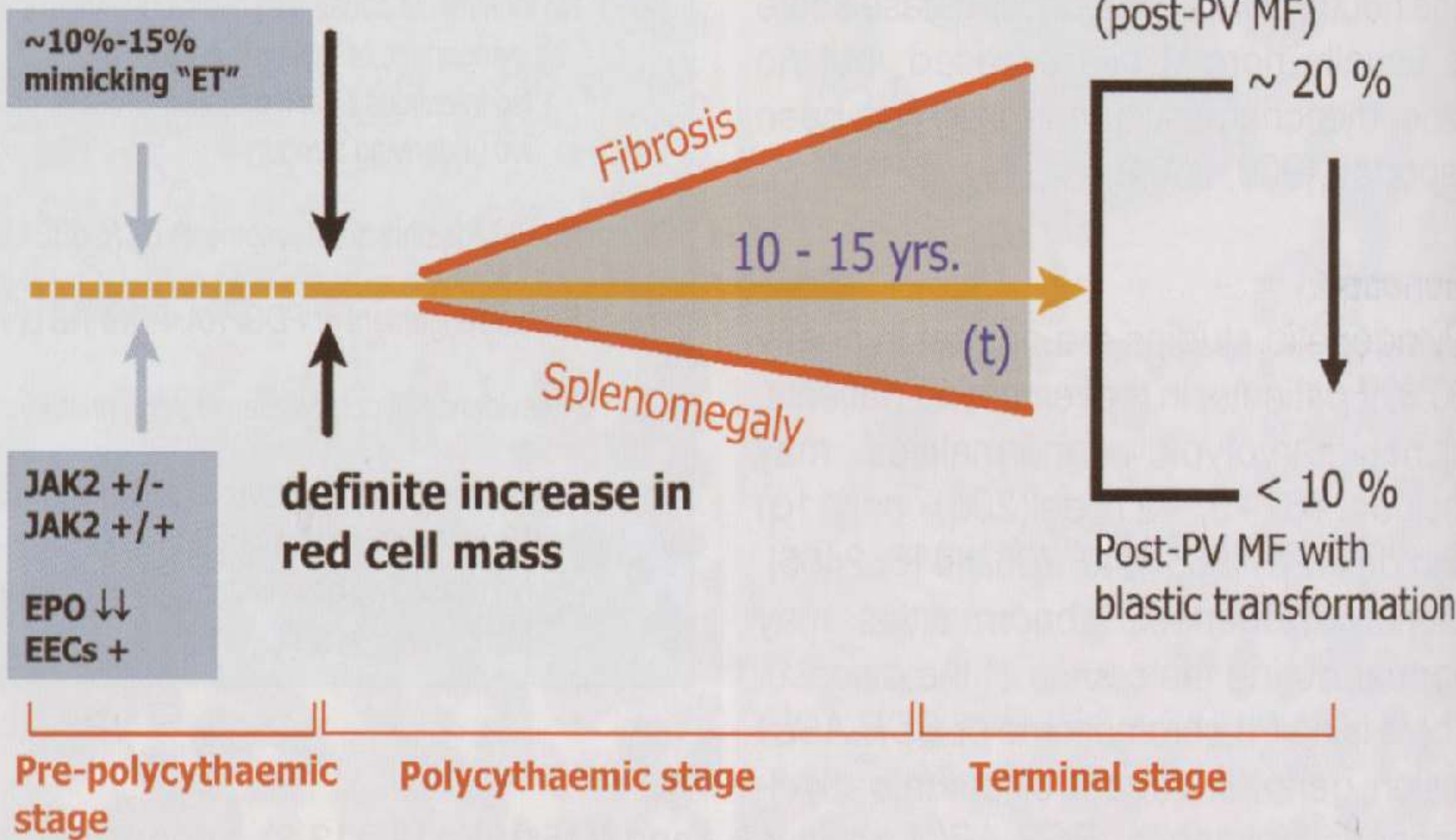
Kolonie van beenmergcellen. De kleur rood komt van de aanmaak van hemoglobine



Bloedaanmaak bij PV/ET/PMF



Evolution → Manifestation → Transformation



Prognose PV

- Overlijdingsrisico: 1.6 x verhoogd
- Stabiele fase: 10-15 jaar
- Kans op transformatie:
 - Leukemie
 - Fibrose
- Vasculaire accidenten:
 - mesenteriaal trombose
 - Hartinfarct
 - Herseninfarct
 - bloedingen



Behandeling PV (1)

- Algemeen:
 - Ascal
 - Stoppen met roken
 - Verlaging verhoogd cholesterol
 - Controle verhoogde bloeddruk
 - Voldoende lichaamsbeweging



Behandeling PV (2)

- Specifiek:
 - Aderlatingen (300-500 mL, eerst intensief: 2-4/week, nadien onderhoud)
 - Hydroxyureum: ouderen
 - Radioactief fosfor: ouderen
 - Interferon-alfa: jongeren
 - Fibrose: allogene Tx



Myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2016)



1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN):

- Chronische myeloïde leukemie: BCR-ABL1: CML
- Chronische neutrofiële leukemie: CNL
- **Polycythemia vera: PV**
- Essentiële trombocytemie: ET
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie, niet nader te specificeren: CEL, NOS
- MPN, niet te klassificeren: MPN, U

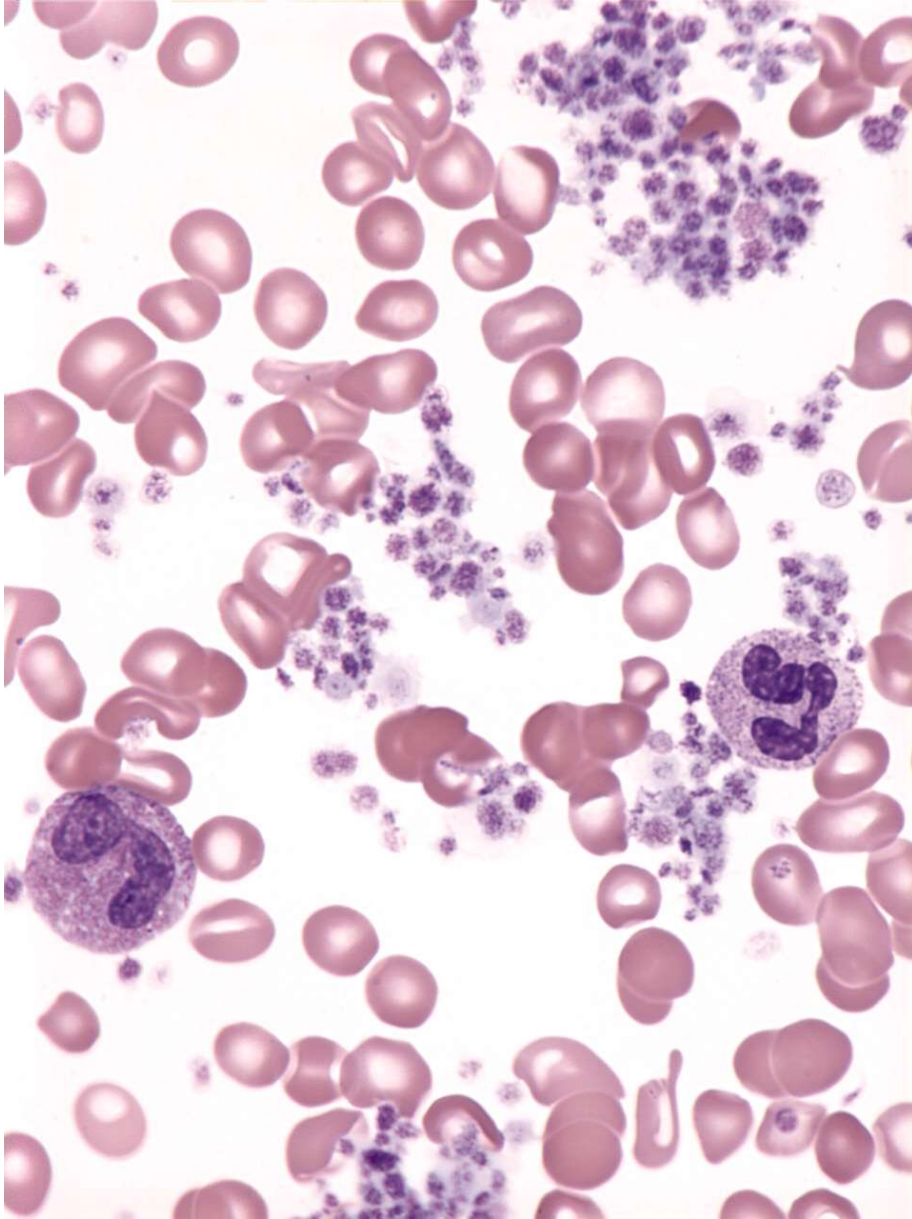
2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 of PCM1-JAK2

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocyttaire leukemie: CMML
- Atypische CML, BCR-ABL negatief: aCML
- MDS/MPN met ringsideroblasten en trombocytose: MDS/MPN-RS-T (WHO2008: RARS-T)
- Juveniele MML: JMML
- MDS/MPN, U

X?



Bloed:

Myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2016)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN):

- Chronische myeloïde leukemie: BCR::ABL1: CML
- Chronische neutrofiële leukemie: CNL
- Polycythemia vera: PV
- **Essentiële trombocytemie: ET**
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie, niet nader te specificeren: CEL, NOS
- MPN, niet te klassificeren: MPN, U

2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 of PCM1-JAK2

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

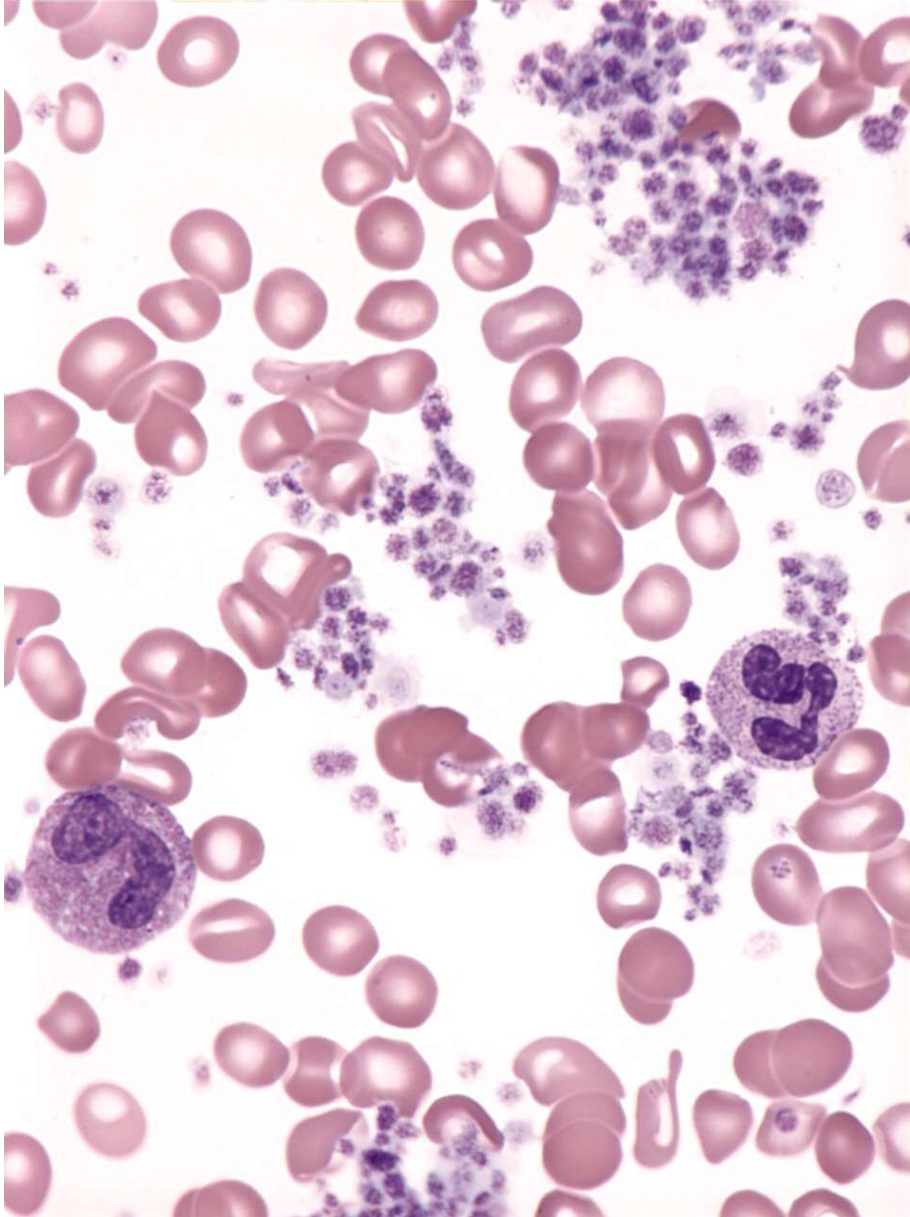
- Chronische myelomonocyttaire leukemie: CMML
- Atypische CML, BCR-ABL negatief: aCML
- MDS/MPN met ringsideroblasten en trombocytose: MDS/MPN-RS-T (WHO2008: RARS-T)
- Juveniele MML: JMML
- MDS/MPN, U

Oorzaken van verhoogde trombocyten zonder dat sprake is van de ziekte ET

- IJzergebrek
- Infecties
- Bloedverlies of bloedafbraak gevolgd door versnelde aanmaak
- Stress
- Kwaadaardige ziekten
- Ontbrekende milt of miltfunctie



ET



Bloed:

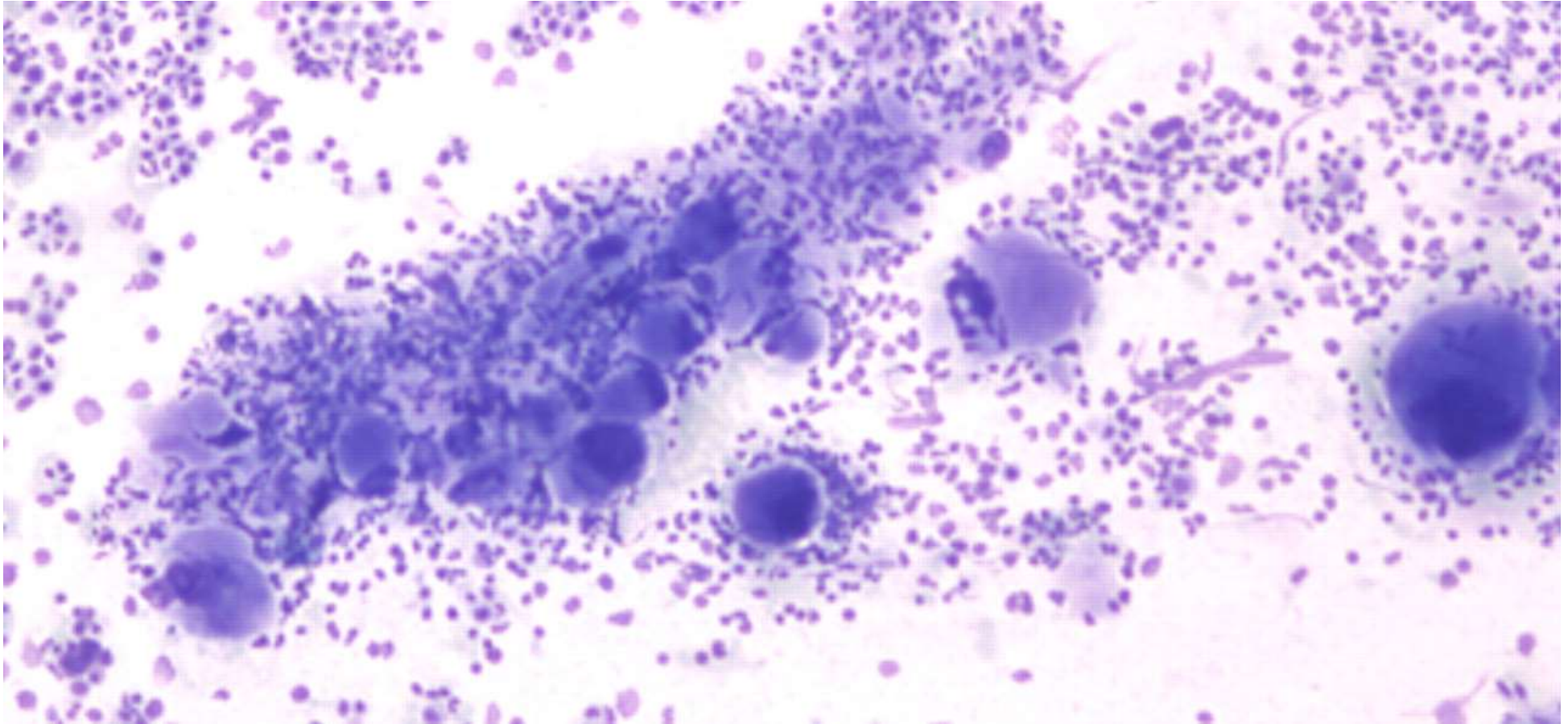
Sterke trombocytose met:

Vaak veel aggregaten

ET



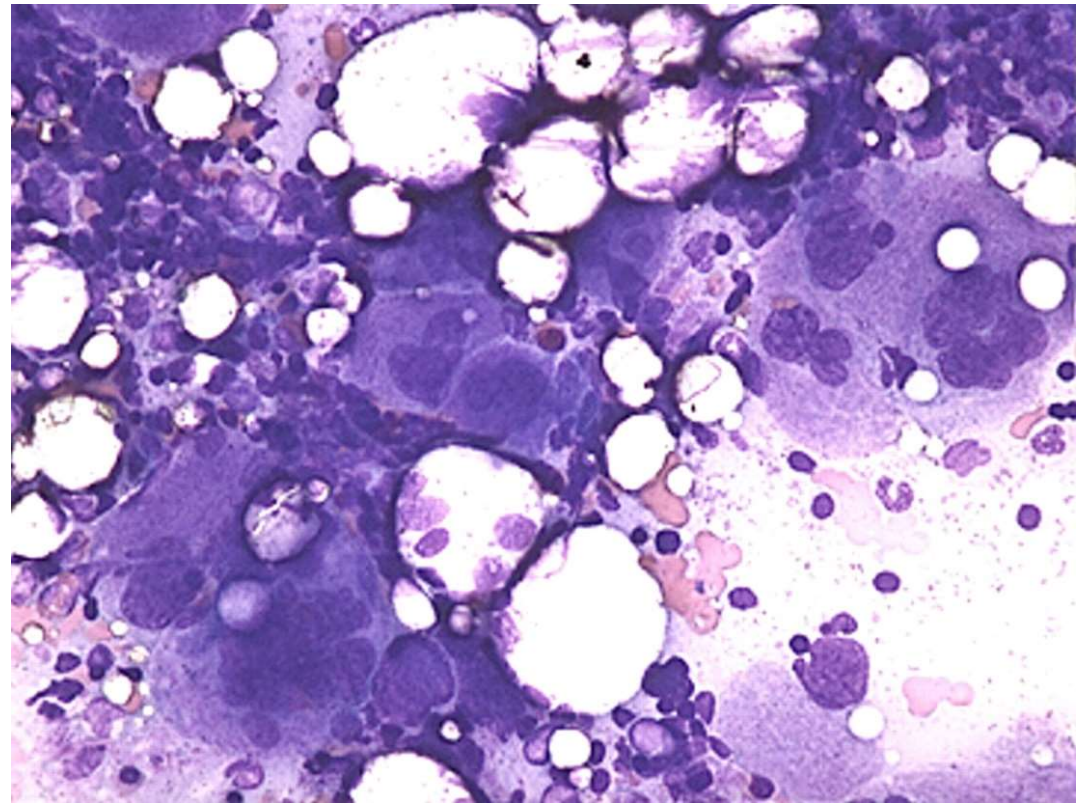
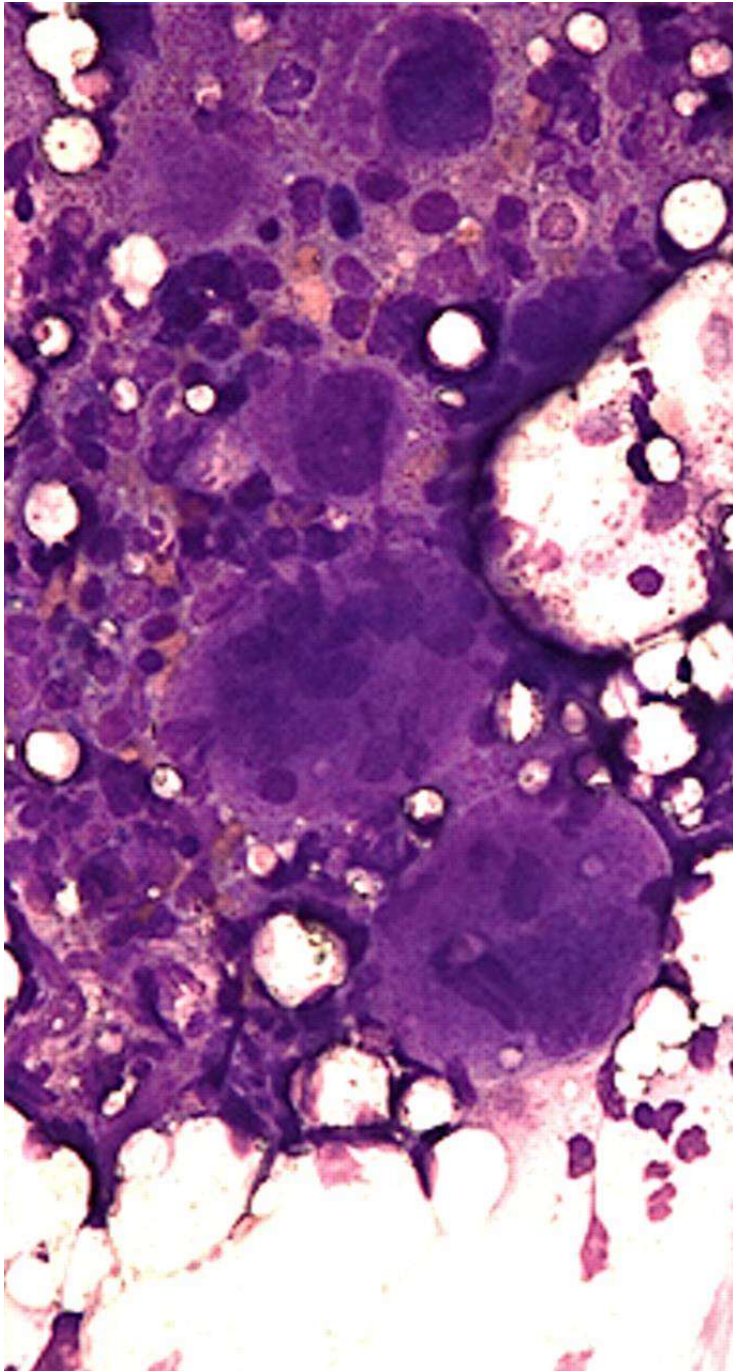
ET: BM?



ET

Megakaryopoïese:

- toegenomen
- clustervorming
- licht vergrote megakaryocyten
- hypersegmentatie



WHO2008/2016 criteria voor ET

Major criteria:

- 1 PLT > 450 x 10^{E9}/L
- 2 Botbiopt: proliferatie van alleen (rijpe, gehypersegmenteerde) megakaryocyten en **geen reticuline fibrose (< graad 1)**
- 3 Geen BCR-ABL1 of andere myeloïde aandoening (m.n. geen PV en PMF)
- 4 JAK2, **CALR**, of MPL mutatie

Minor criterium:

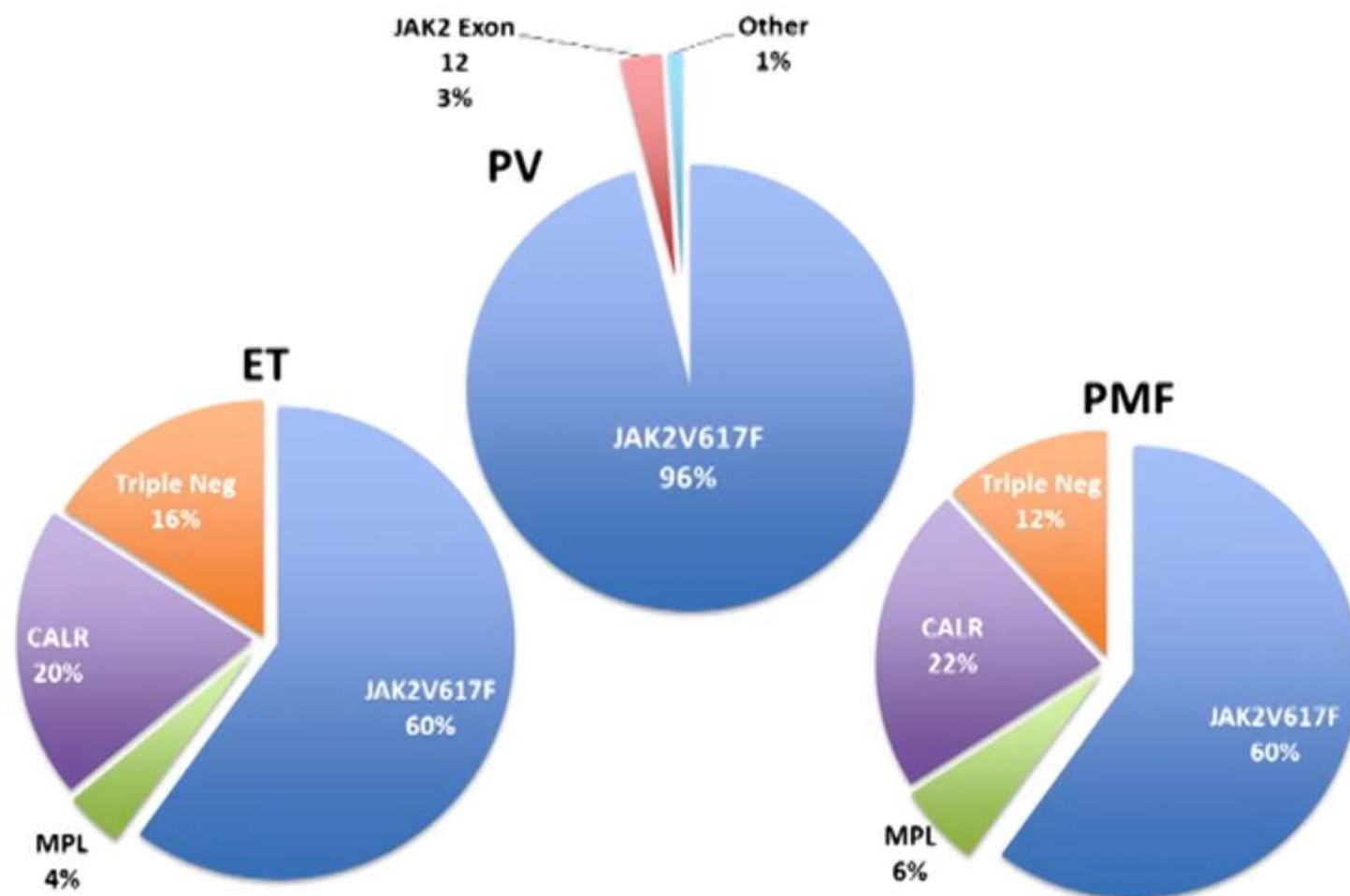
Andere mutatie of geen reactieve trombocytose

Diagnose PV:

Alle 4 major criteria

Of eerste 3 major en minor criterium

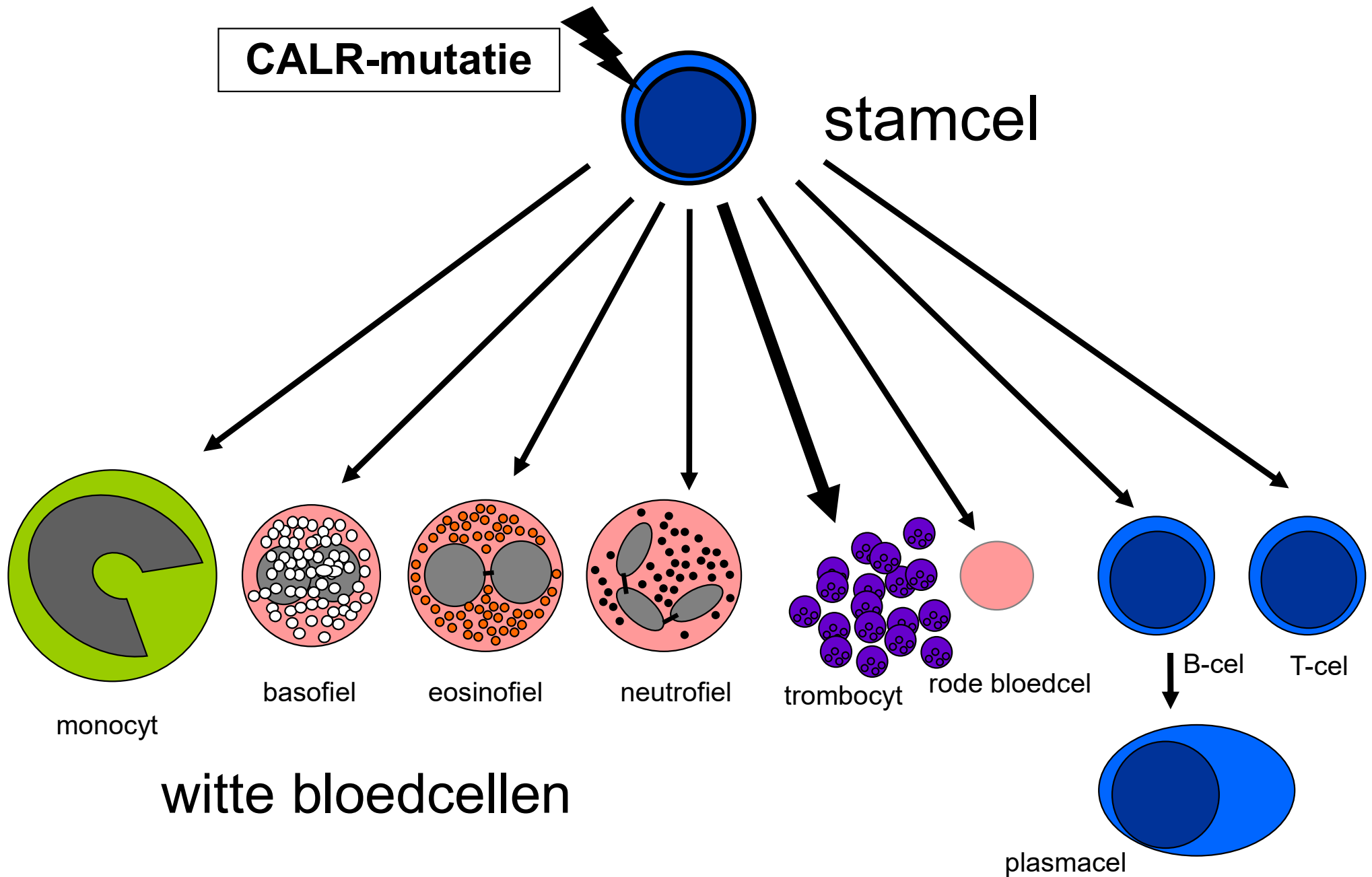
Prevalence of driver mutations in MPN patients

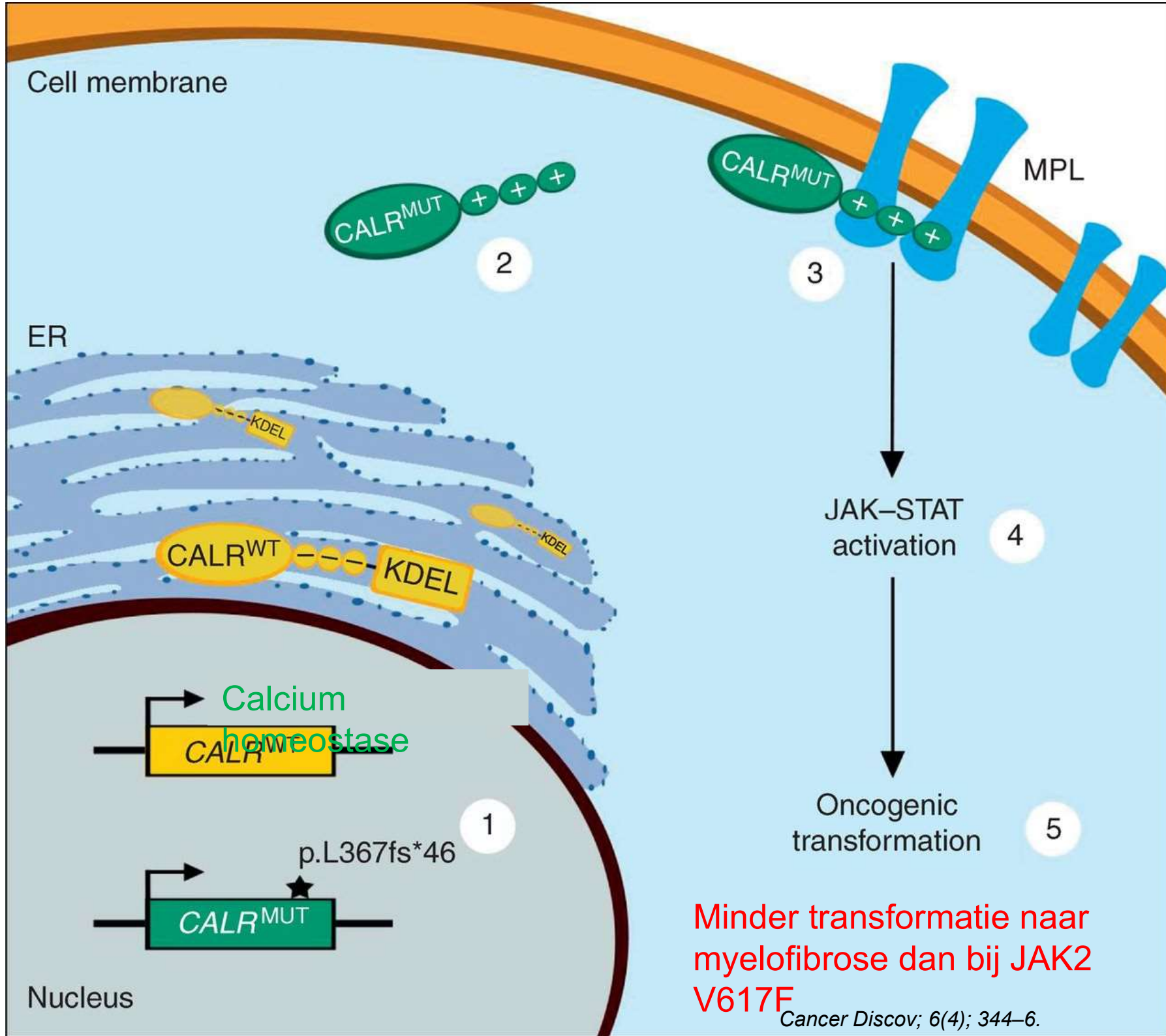


Unpublished data from Prof. J-J Kiladjian

MPN: Myeloproliferative neoplasm; PMF: Primary myelofibrosis; PV: Polycythaemia vera; ET: Essential thrombocythaemia

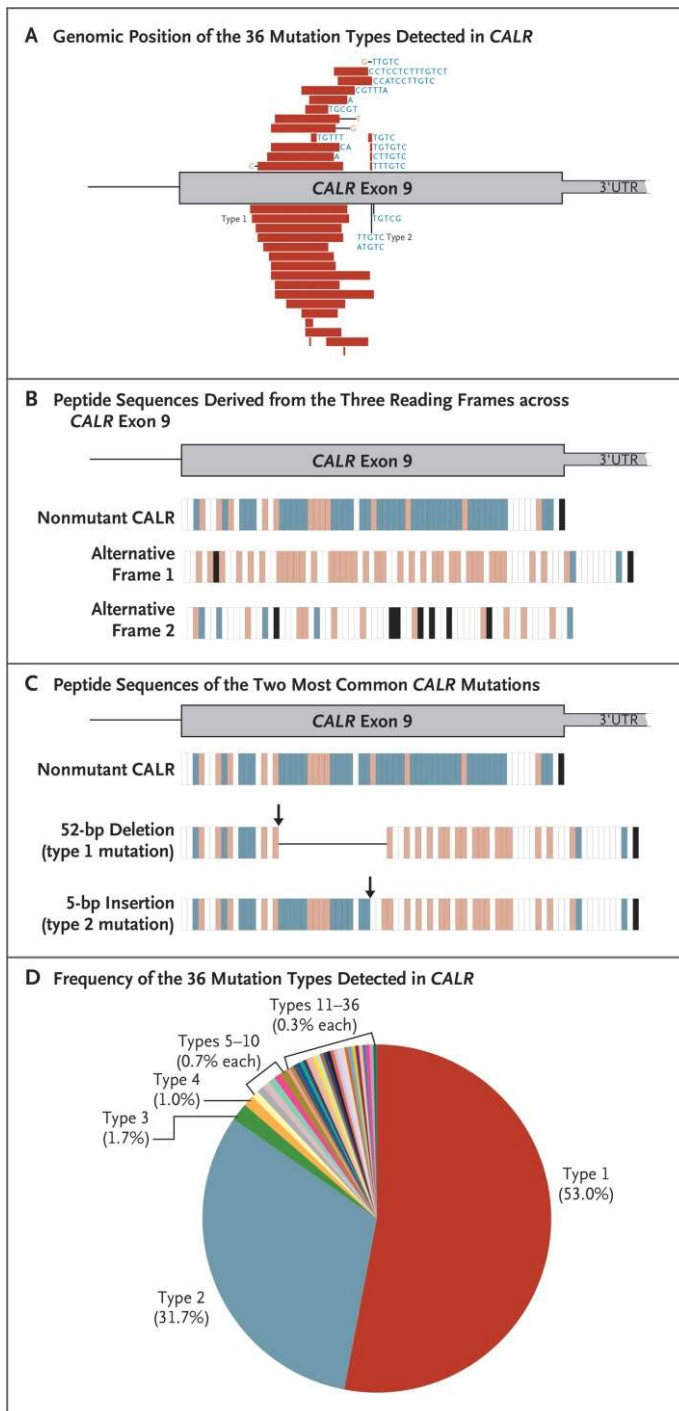
Bloedaanmaak bij ET/PMF





Minder transformatie naar myelofibrose dan bij JAK2 V617F

Calreticuline

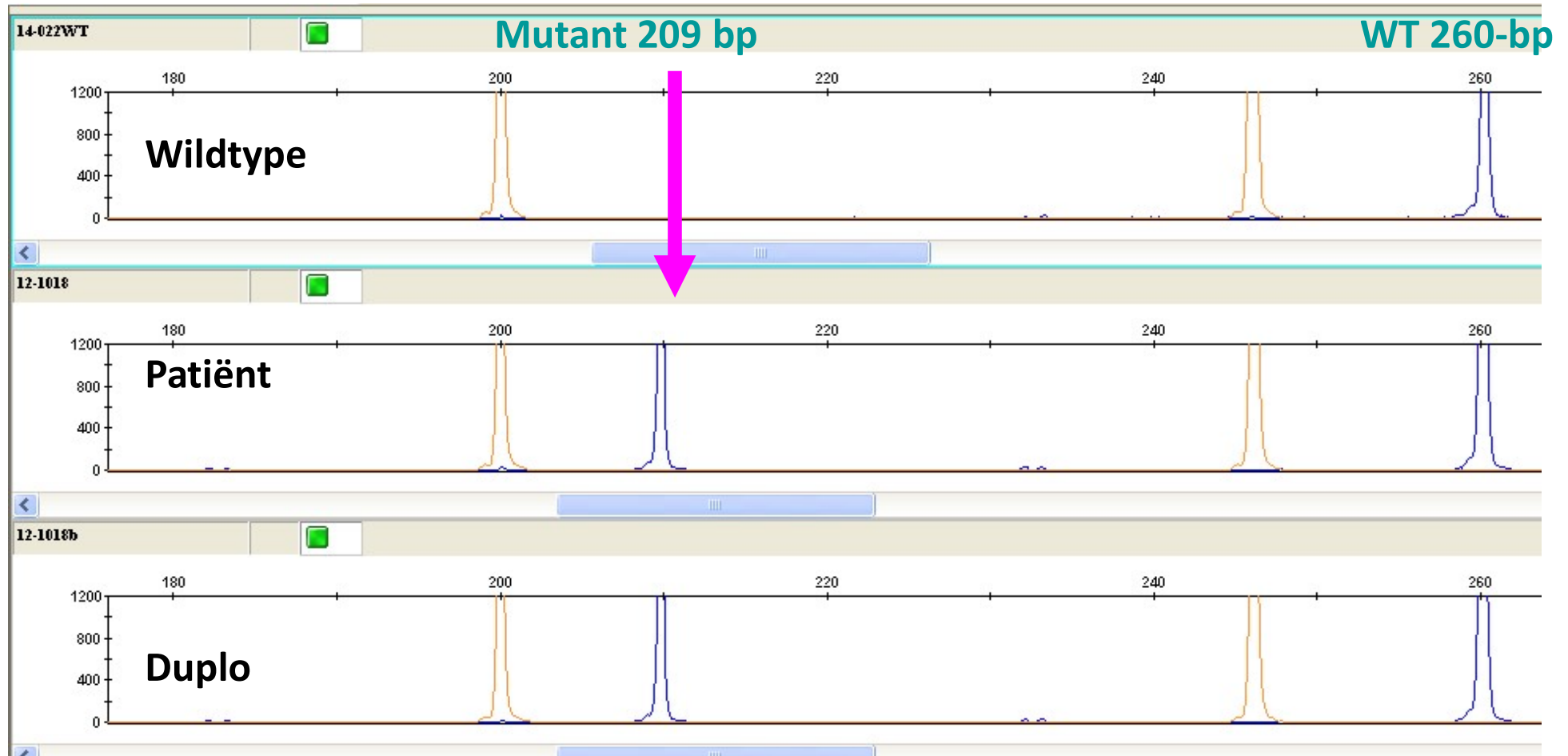


- Calreticuline mutaties beschreven door
 - Klampfl *et al*, 2013;
 - Nangalia *et al*, 2013

- *Proliferatie, apoptose en fagocytose*

- **19p13.13**

Resultaten: *CALR*-mutaties



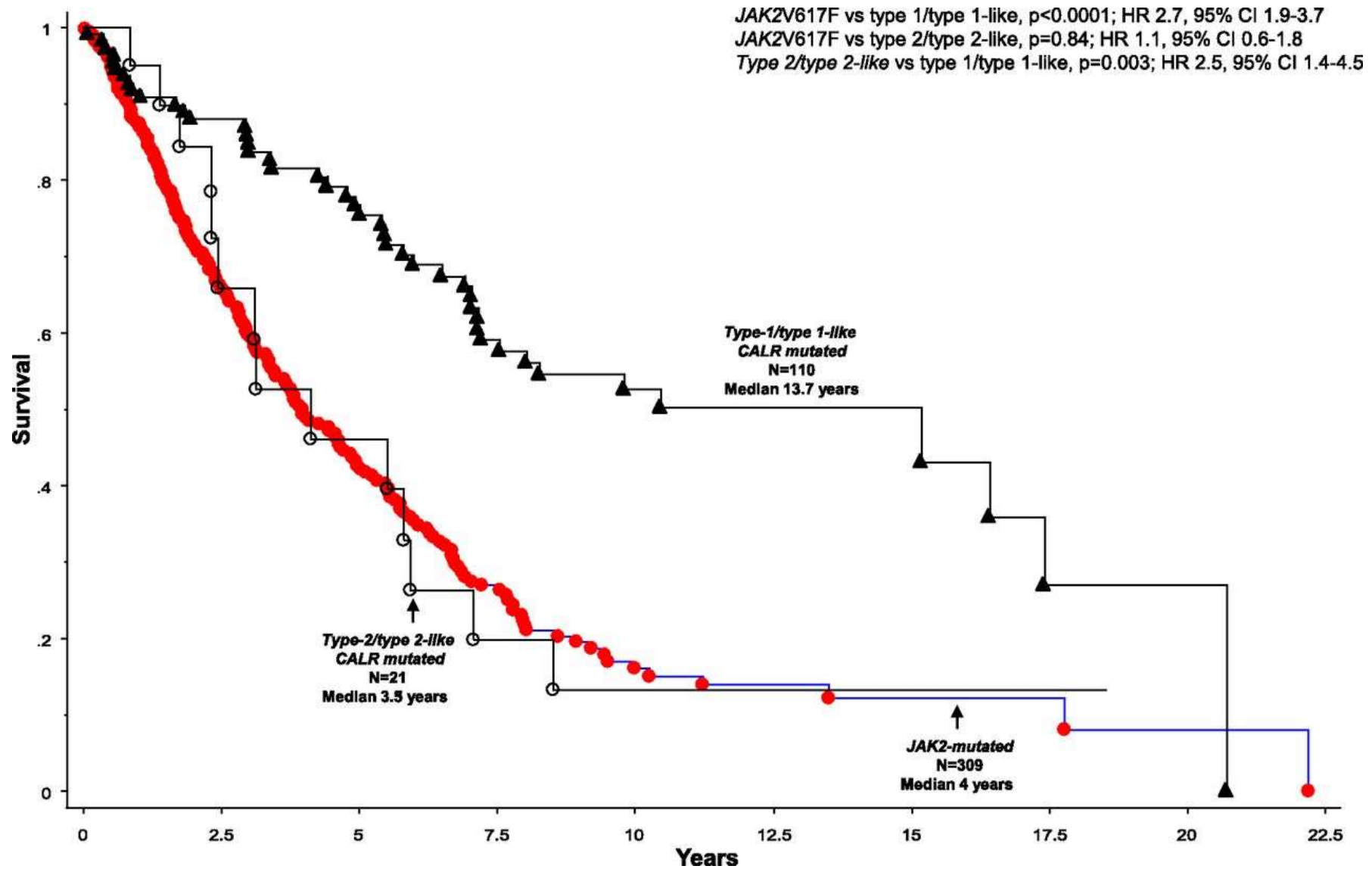
- Type 1 mutatie (52-bp deletie).

CALR-mutaties



- Type 2 mutatie (5-bp insertie).

Survival data on 440 patients with PMF stratified by their JAK2 and CALR mutational status.



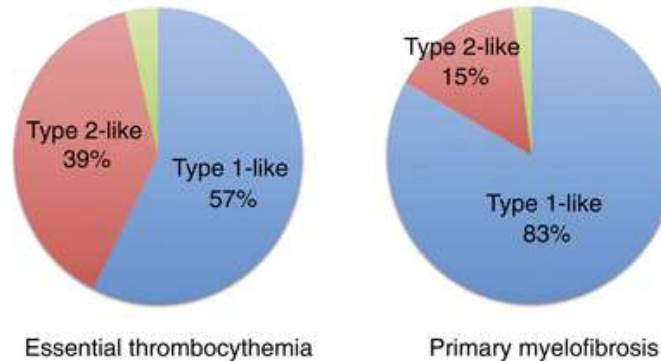
Ayalew Tefferi et al. Blood 2014;124:2465-2466

a Categorization of CALR mutations

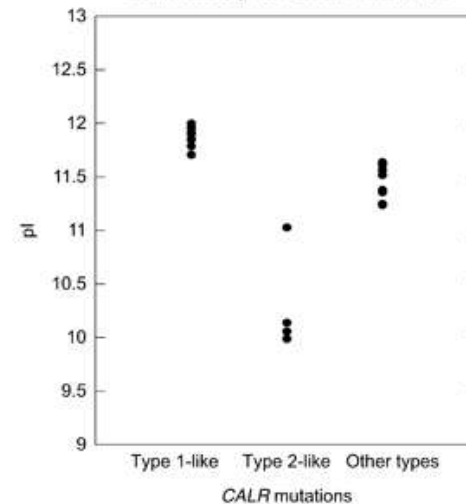
| Mutation | aa change | Protein | | |
|---------------|--------------------------|---|---|--|
| Type 5 | E364G+L367fs*46 | AAEKQMKDK DEEQRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | } Type 1-like mutations (stretch II and III deleted) | |
| Type 37 | E364fs*55 | AAEKQMKDK DEEQRKRRTTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 6 | Q365fs*50 | AAEKQMKDK DEEQRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 1 | L367fs*46 | AAEKQMKDK DEEQRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 3 | L367fs*48 | AAEKQMKDK DEEQRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 13 | L367fs*52 | AAEKQMKDK DEEQRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 38 | K368fs*45 | AAEKQMKDK DEEQRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 16 | K368fs*51 | AAEKQMKDK DEEQRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 4 | K368fs*51 | AAEKQMKDK DEEQRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 18 | E369fs*44 | AAEKQMKDK DEEQLRKRMRTRKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 8 | E369fs*50 | AAEKQMKDK DEEQLRKRRTTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 17 | E369fs*50 | AAEKQMKDK DEEQLRKRRTTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 15 | K368fs*51 | AAEKQMKDK DEEQLRKRRTTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 39 | E371fs*47 | AAEKQMKDK DEEQLRKEERTRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 57 | E372fs*48 | AAEKQMKDK DEEQLRKEEQRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | } Other types (stretch III deleted) |
| Type 54 | D373fs*47 | AAEKQMKDK DEEQLRKEEERTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 42 | D373fs*47 | AAEKQMKDK DEEQLRKEEERTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 21 | D373fs*50 | AAEKQMKDK DEEQLRKEEERTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 20 | D373fs*51 | AAEKQMKDK DEEQLRKEEERTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 22 | K374fs*55 | AAEKQMKDK DEEQLRKEEEDAKRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 55 | K375fs*55 | AAEKQMKDK DEEQLRKEEEDAKRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 40 | E371D+K375fs*49 | AAEKQMKDK DEEQLRKEEEDGRQTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 28 | E378fs*45 | AAEKQMKDK DEEQLRKEEEDDKRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 9 | E381fs*49 | AAEKQMKDK DEEQLRKEEEDDKRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | } Type 2-like mutations (stretch I, II and III maintained) | |
| Type 51 | E383fs*48 | AAEKQMKDK DEEQLRKEEEDDKRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 32 | K385fs*46 | AAEKQMKDK DEEQLRKEEEDDKRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 2 | K385fs*47 | AAEKQMKDK DEEQLRKEEEDDKRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 10 | K385fs*47 | AAEKQMKDK DEEQLRKEEEDDKRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 33 | E386fs*46 | AAEKQMKDK DEEQLRKEEEDDKRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 34 | K385fs*47 | AAEKQMKDK DEEQLRKEEEDDKRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 35 | K385fs*47 | AAEKQMKDK DEEQLRKEEEDDKRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| Type 36 | E386fs*46 | AAEKQMKDK DEEQLRKEEEDDKRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- | | |
| | Wildtype sequence | AAEKQMKDK DEEQLRKEEEDDKRTRRRMRTKMRMRMRRTTRKMRKMS PARPRTSCREACLQGWTEA- KEDDEDKDEDEEDEDKDEEEDDVPGQAKDEL- | | |

I II III
Negatively charged amino acid stretches

b Frequencies of CALR mutations



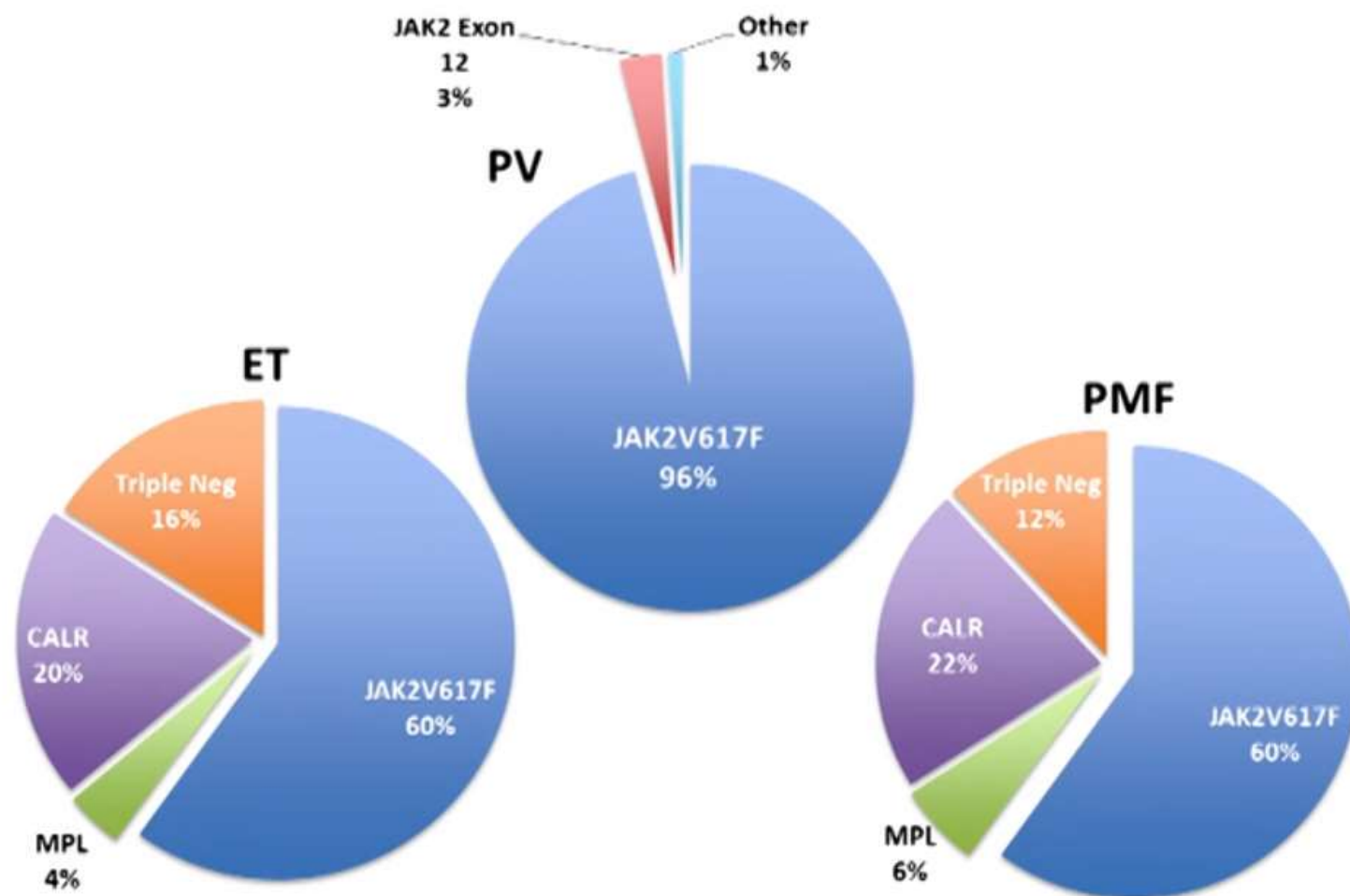
c Estimated pI of CALR mutants



Mutaties bij PV/ET/PMF

- **JAK en CALR mutaties zijn vrijwel “mutually exclusive”**

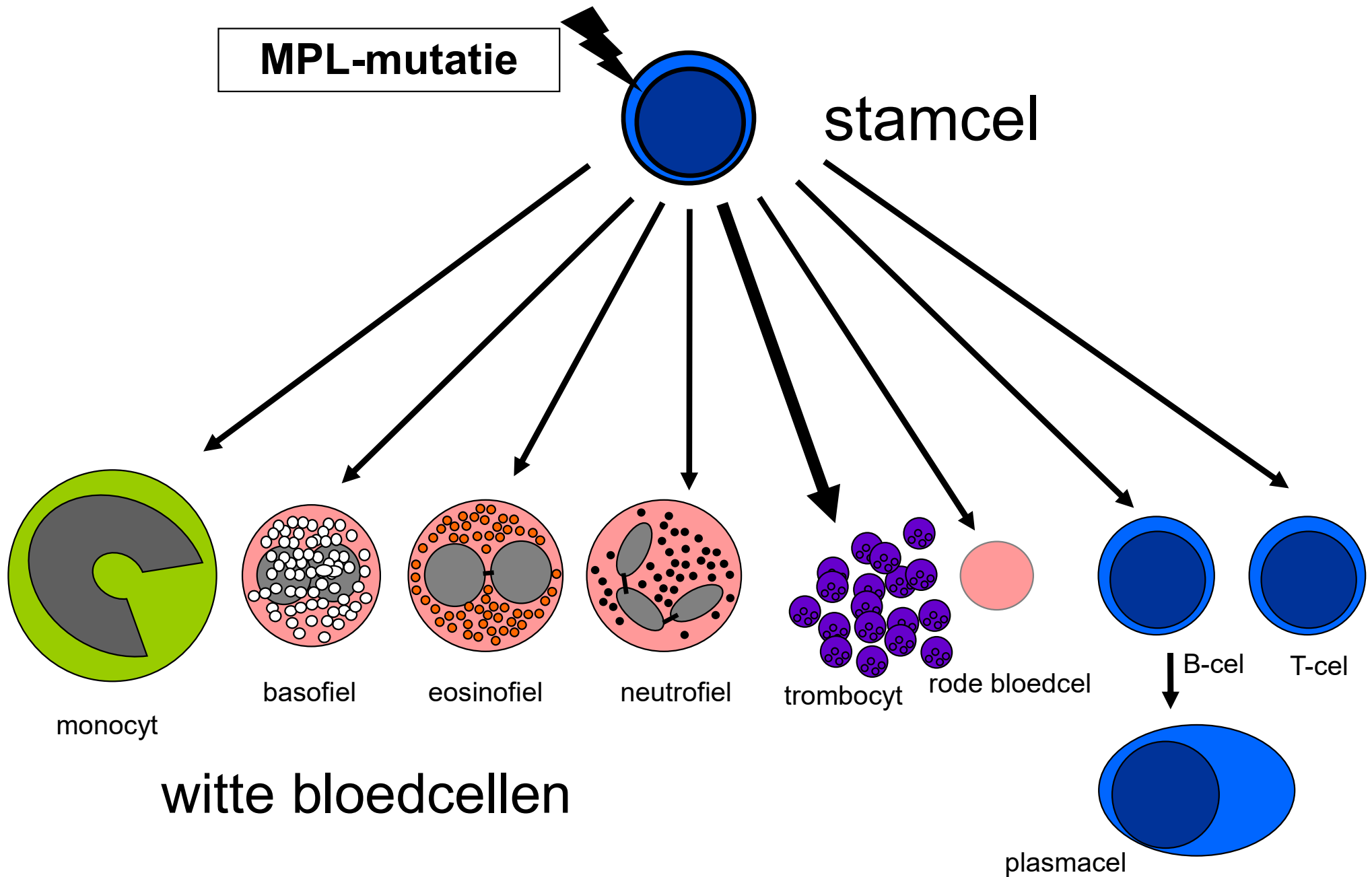
Prevalence of driver mutations in MPN patients



Unpublished data from Prof. J-J Kiladjan

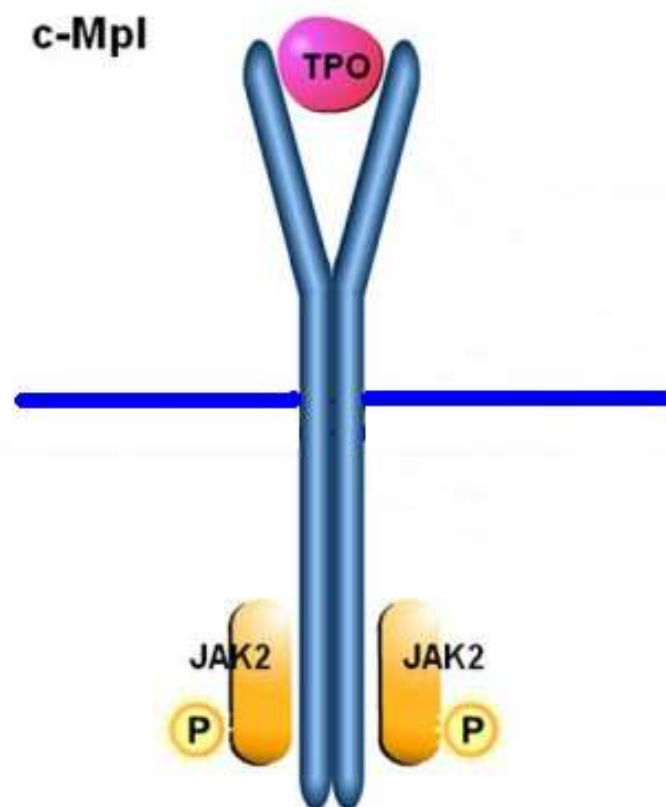
MPN: Myeloproliferative neoplasm; PMF: Primary myelofibrosis; PV: Polycythaemia vera; ET: Essential thrombocythaemia

Bloedaanmaak bij ET/PMF



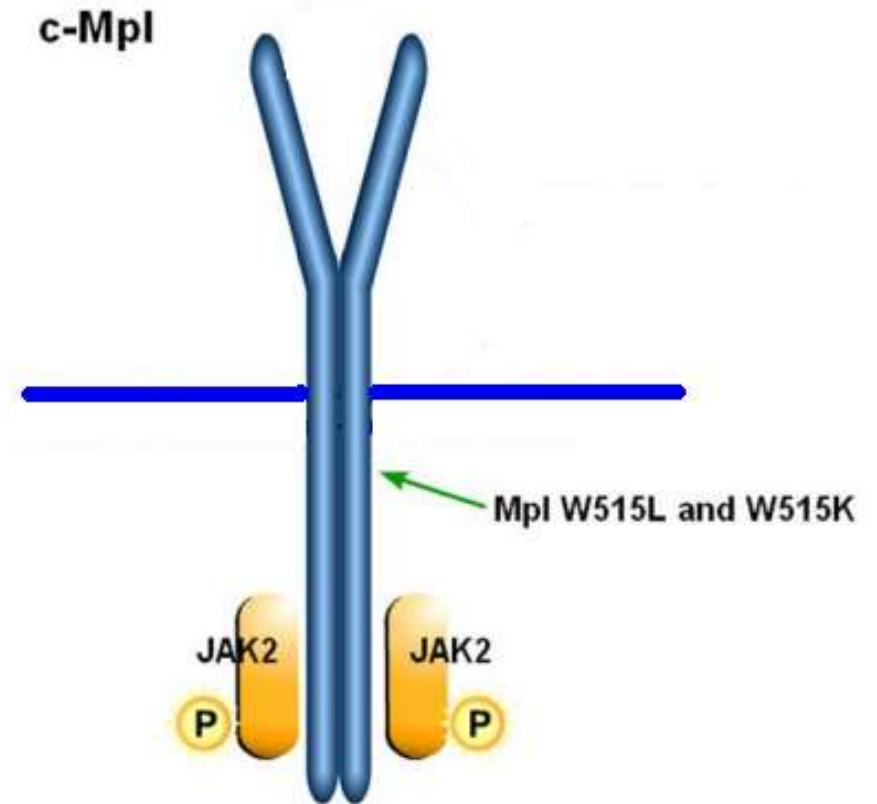
Het *MPL*-gen

- Myeloproliferatief leukemie virus oncogen
- Codeert voor de Trombopoïetine (TPO) receptor
 - **Groefactorreceptor voor de megakaryopoïese**
 - **Essentieel voor de productie van trombocyten**
- Korte arm chromosoom 1 (1p34)
- Bestaat uit 12 exonen

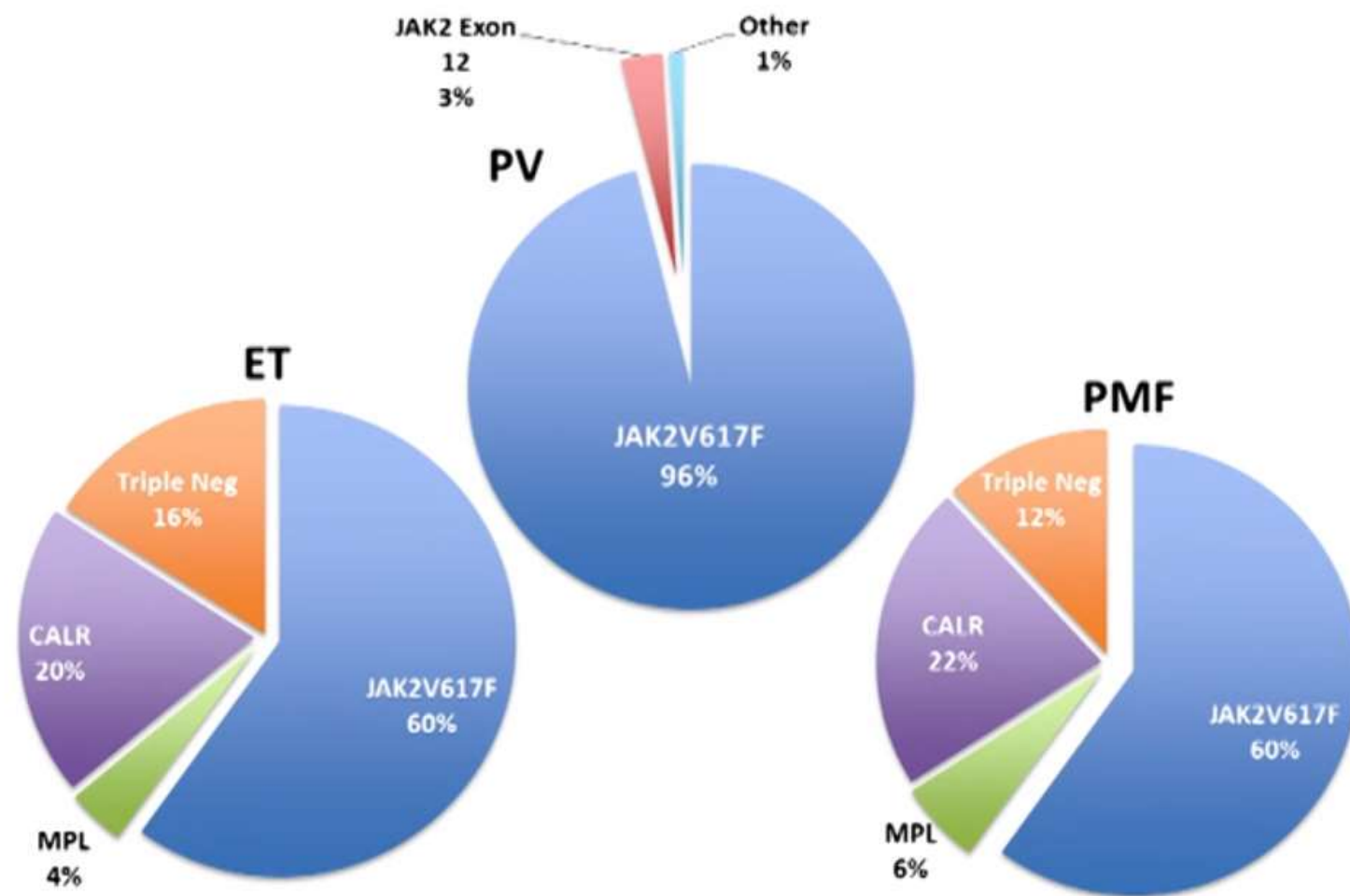


Het *MPL*-gen: mutatie

- Exon 10 mutaties
 - *MPL* W515L/K, e.a.
 - 515^{de} aminozuur
 - Tryptofaan (W) → Leucine (L) of Lycine (K)
- Sequentie-analyse



Prevalence of driver mutations in MPN patients



Unpublished data from Prof. J-J Kiladjan

MPN: Myeloproliferative neoplasm; PMF: Primary myelofibrosis; PV: Polycythaemia vera; ET: Essential thrombocythaemia

Prognose

- Jarenlange goede prognose
- 15 jaarsoverleving 48% i.p.v. 60%
- Transformatie:
 - PV: 2.7%
 - Myelofibrose: 4%
 - Leukemie: 1,4%

Behandeling ET (1)

- Algemeen:
 - Ascal
 - Stoppen met roken
 - Verlaging verhoogd cholesterol
 - Controle verhoogde bloeddruk
 - Voldoende lichaamsbeweging

Behandeling ET (2)

- Specifiek:
 - Chemotherapie (hydroxyureum)
 - Interferon-alfa
 - Anagrelide: wel bijwerkingen
 - Plt > 1500: mdk-bloedingen
 - JAK2 remmer: ruxolitinib

Myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2016)



1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN):

- Chronische myeloïde leukemie: BCR-ABL1: CML
- Chronische neutrofiële leukemie: CNL
- Polycythemia vera: PV
- **Essentiële trombocytemie: ET**
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie, niet nader te specificeren: CEL, NOS
- MPN, niet te klassificeren: MPN, U

2. Mastocytose

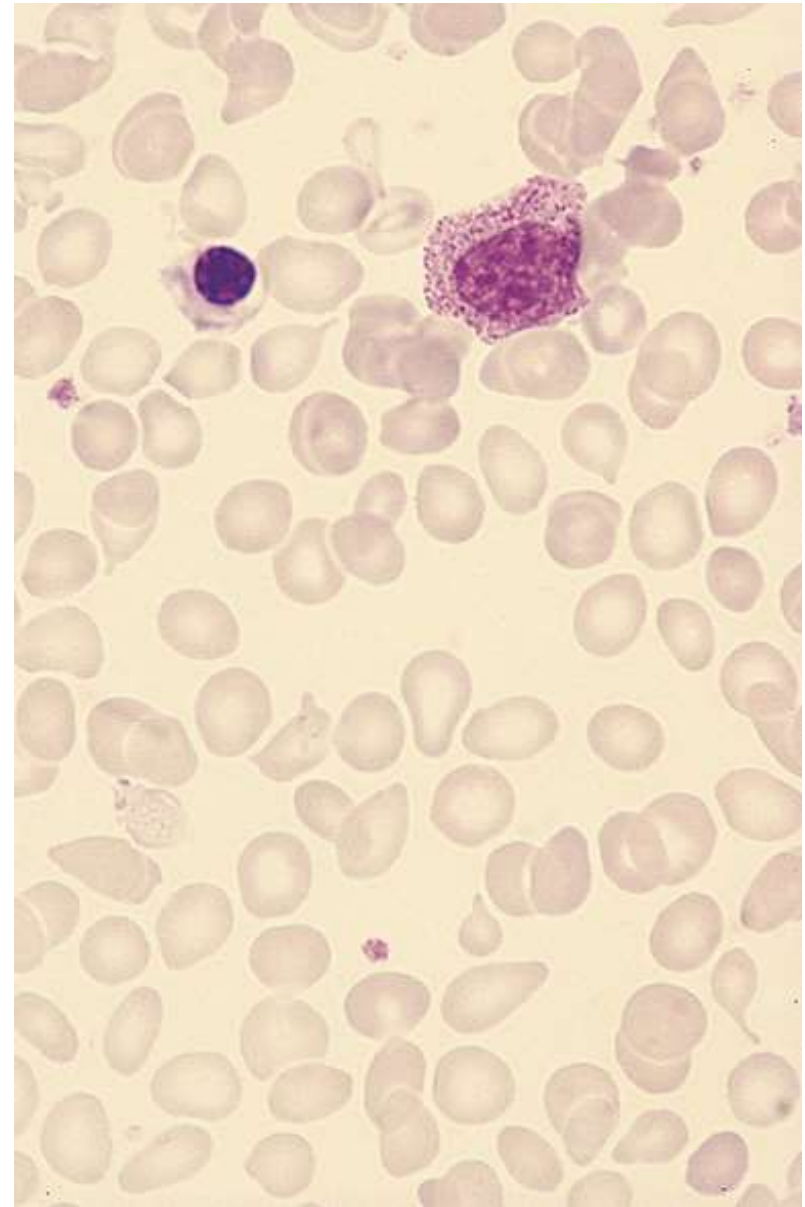
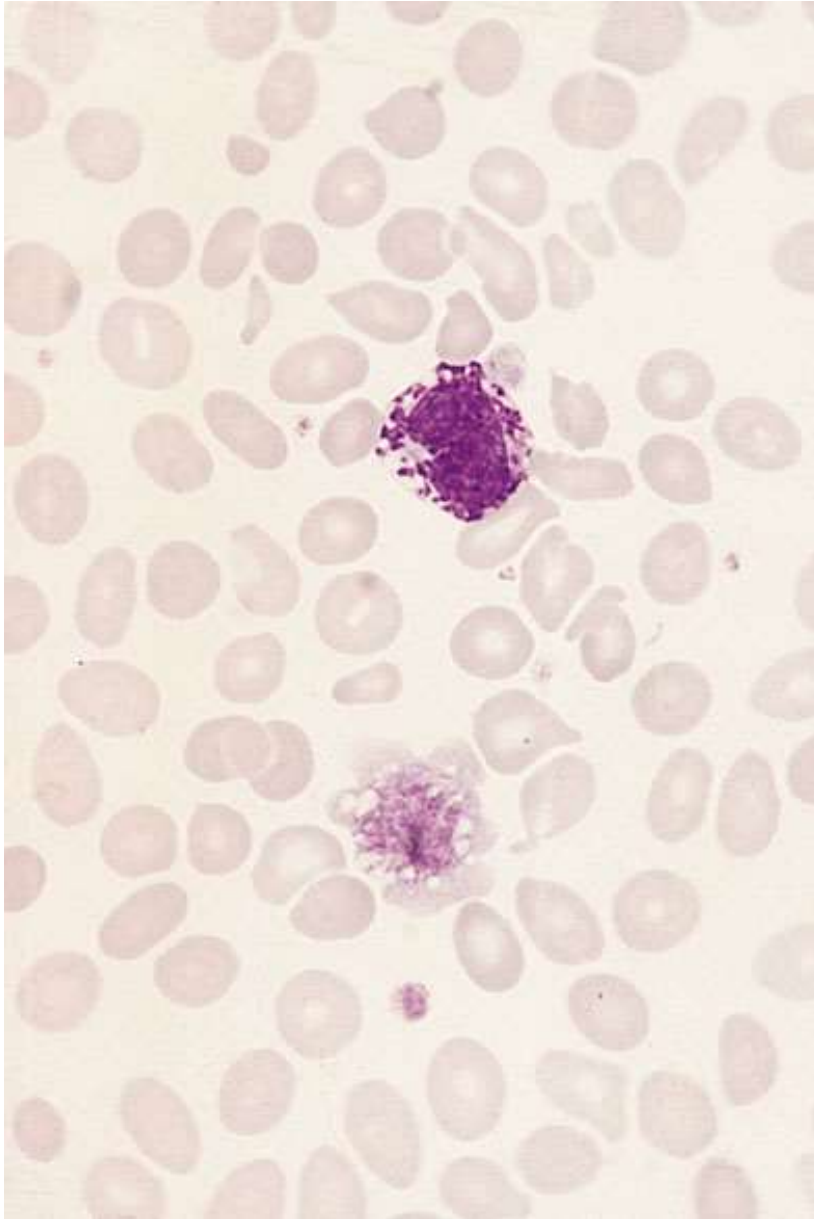
3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 of PCM1-JAK2

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

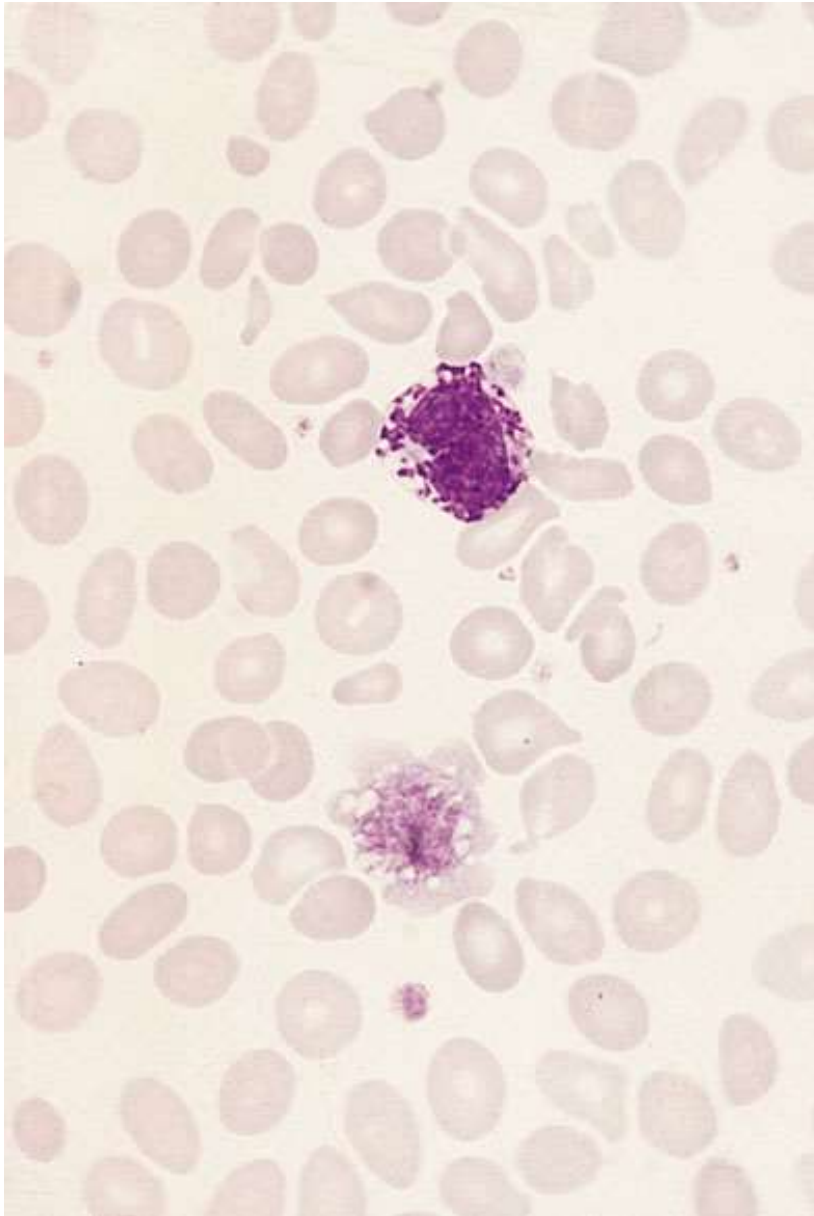
- Chronische myelomonocyttaire leukemie: CMML
- Atypische CML, BCR-ABL negatief: aCML
- MDS/MPN met ringsideroblasten en trombocytose: MDS/MPN-RS-T (WHO2008: RARS-T)
- Juveniele MML: JMML
- MDS/MPN, U

X?

Bloed:



PMF



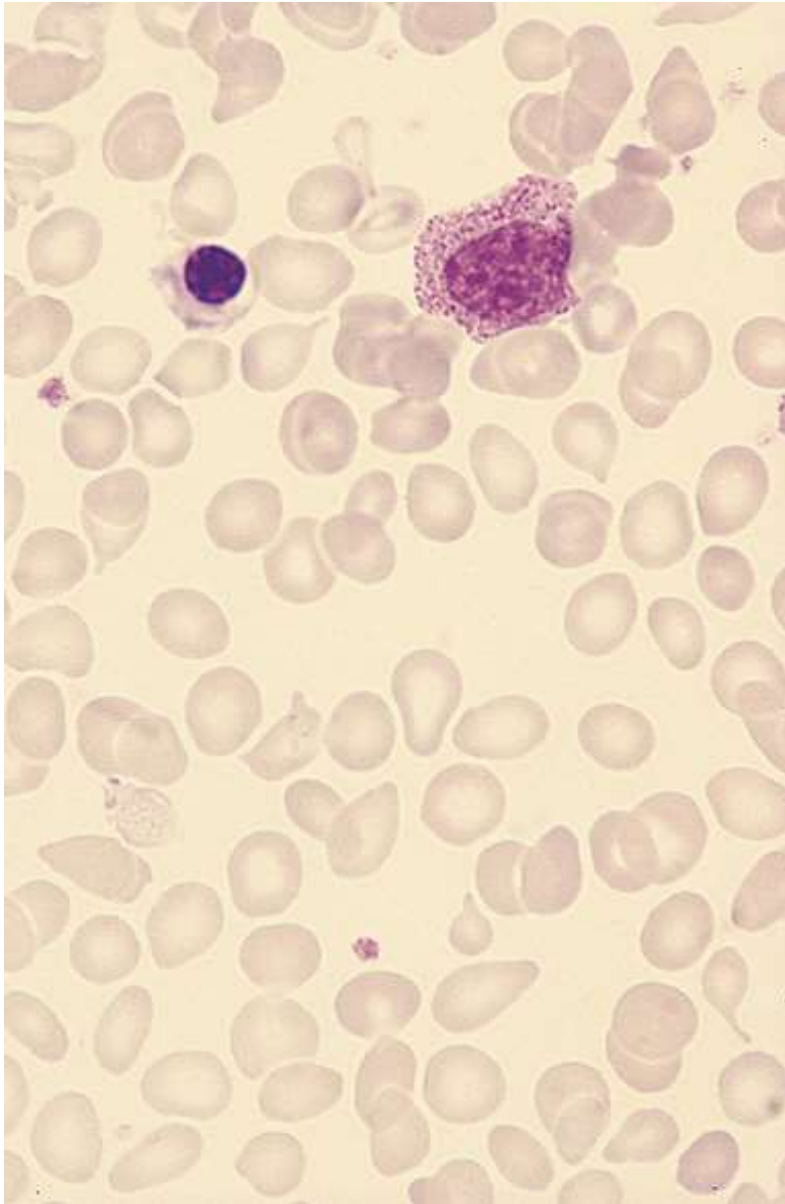
Bloed:

Poikilocytose:

- traandruppelcellen
- elliptocyten

Macrothrombocyt, deels
ontkorreld

PMF



Bloed:

**Leuko-erythroblastose:
voorstadia**

Erythroblasten

Traandruppelcellen

Ontkorrelde trombocyt

Myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2016)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN):

- Chronische myeloïde leukemie: BCR-ABL1: CML
- Chronische neutrofiële leukemie: CNL
- Polycythemia vera: PV
- Essentiële trombocytemie: ET
- **Primaire myelofibrose: PMF**
 - **PMF, prefibrotische fase (pre-PMF)**
 - **PMF, fibrotische fase**
- Chronische eosinofiele leukemie, niet nader te specificeren: CEL, NOS
- MPN, niet te klassificeren: MPN, U

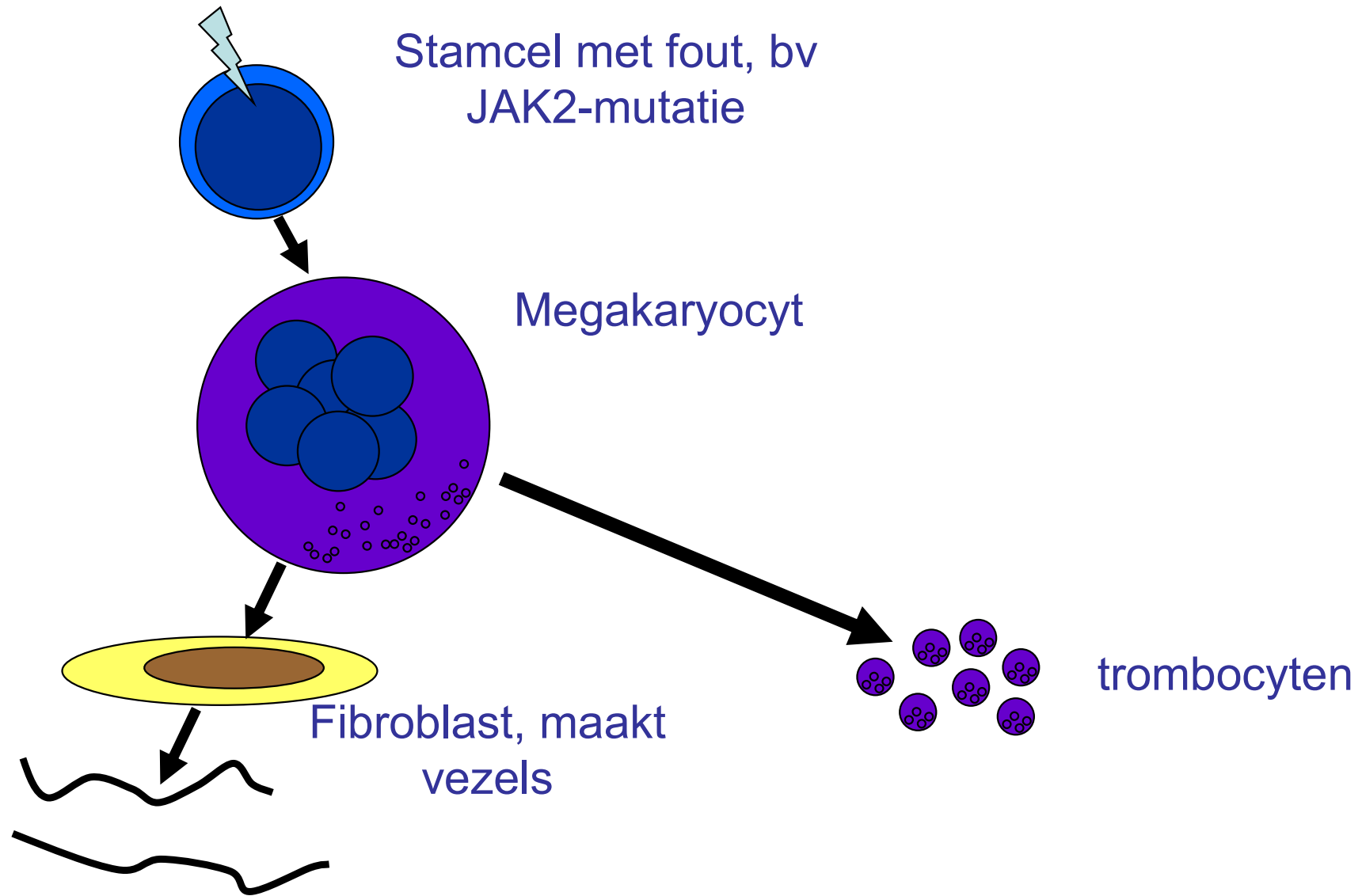
2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 of PCM1-JAK2

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocyttaire leukemie: CMML
- Atypische CML, BCR-ABL negatief: aCML
- MDS/MPN met ringsideroblasten en trombocytose: MDS/MPN-RS-T (WHO2008: RARS-T)
- Juveniele MML: JMML
- MDS/MPN, U

Model hoe myelofibrorose kan ontstaan



de milt



normaal



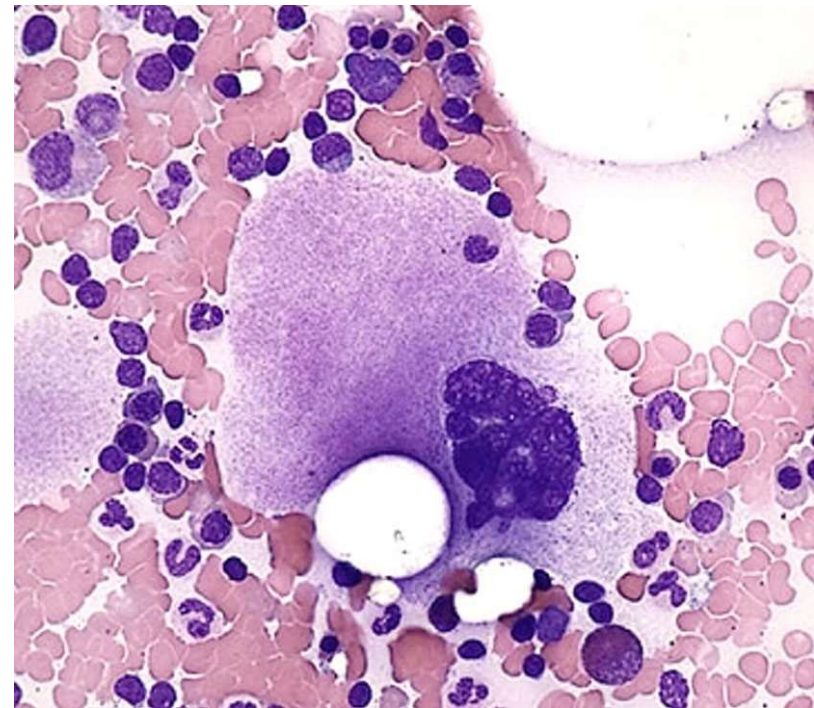
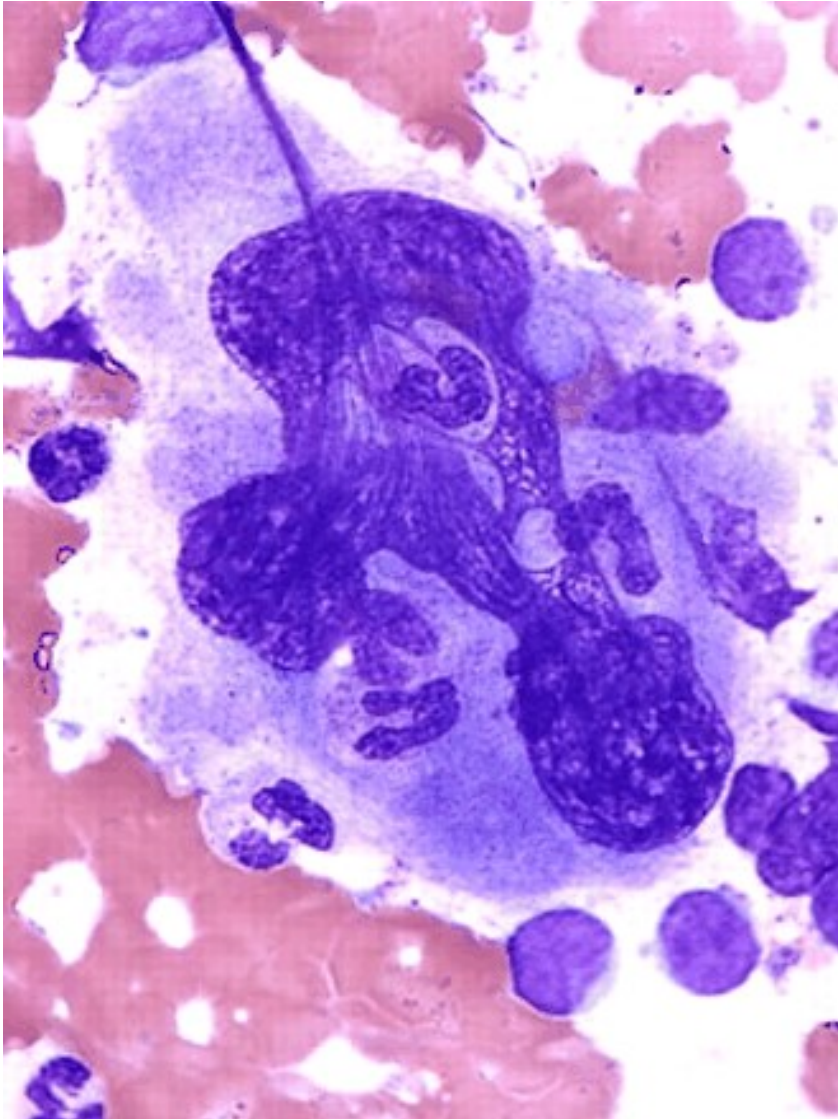
vergroot

In uitzonderlijke gevallen kan de milt bij myelofibrose extreem groot worden



PMF

Beenmerg:



PMF

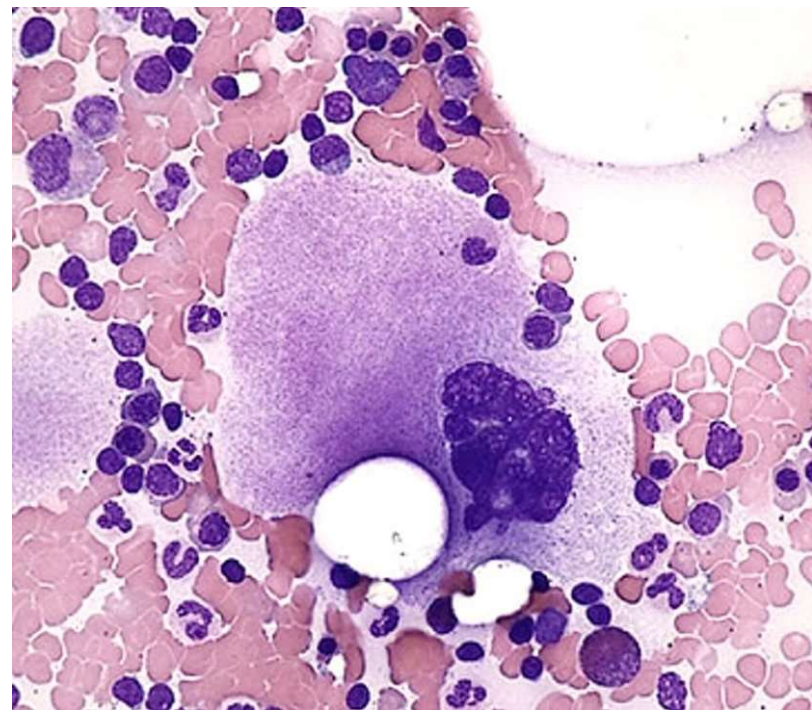
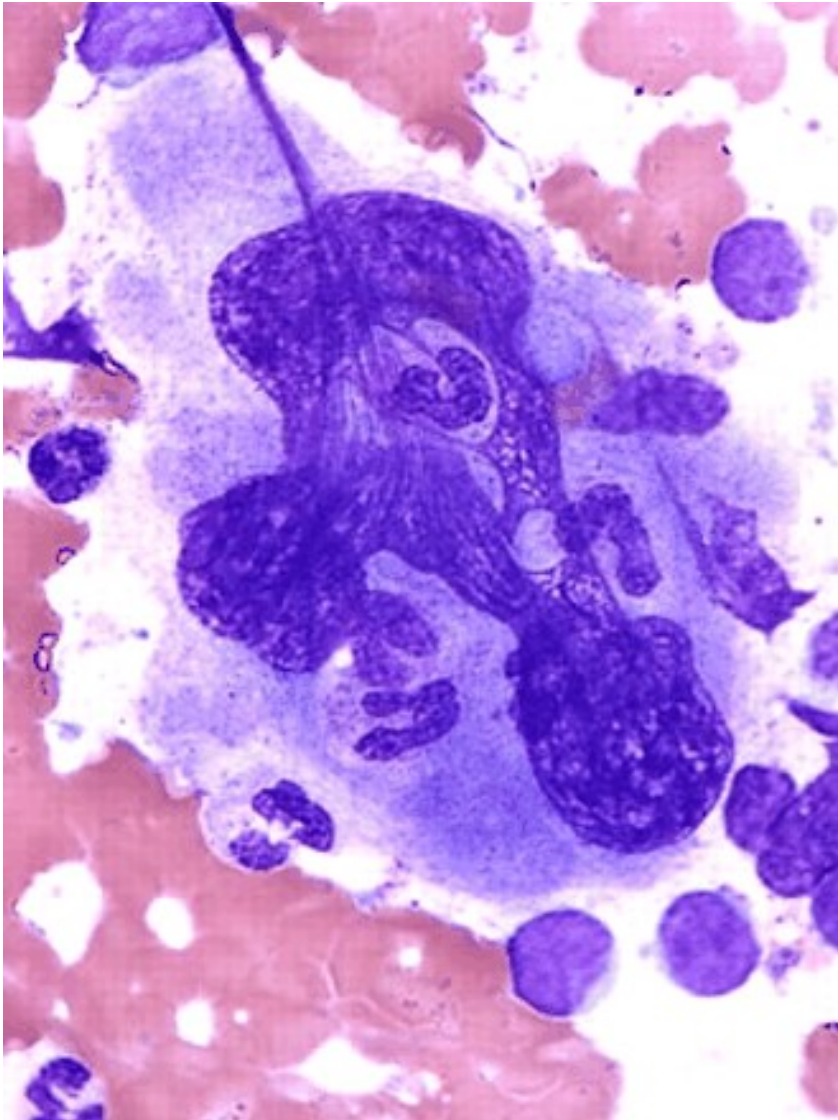
Beenmerg: vaak dry-tap!!

Megakaryocyten:

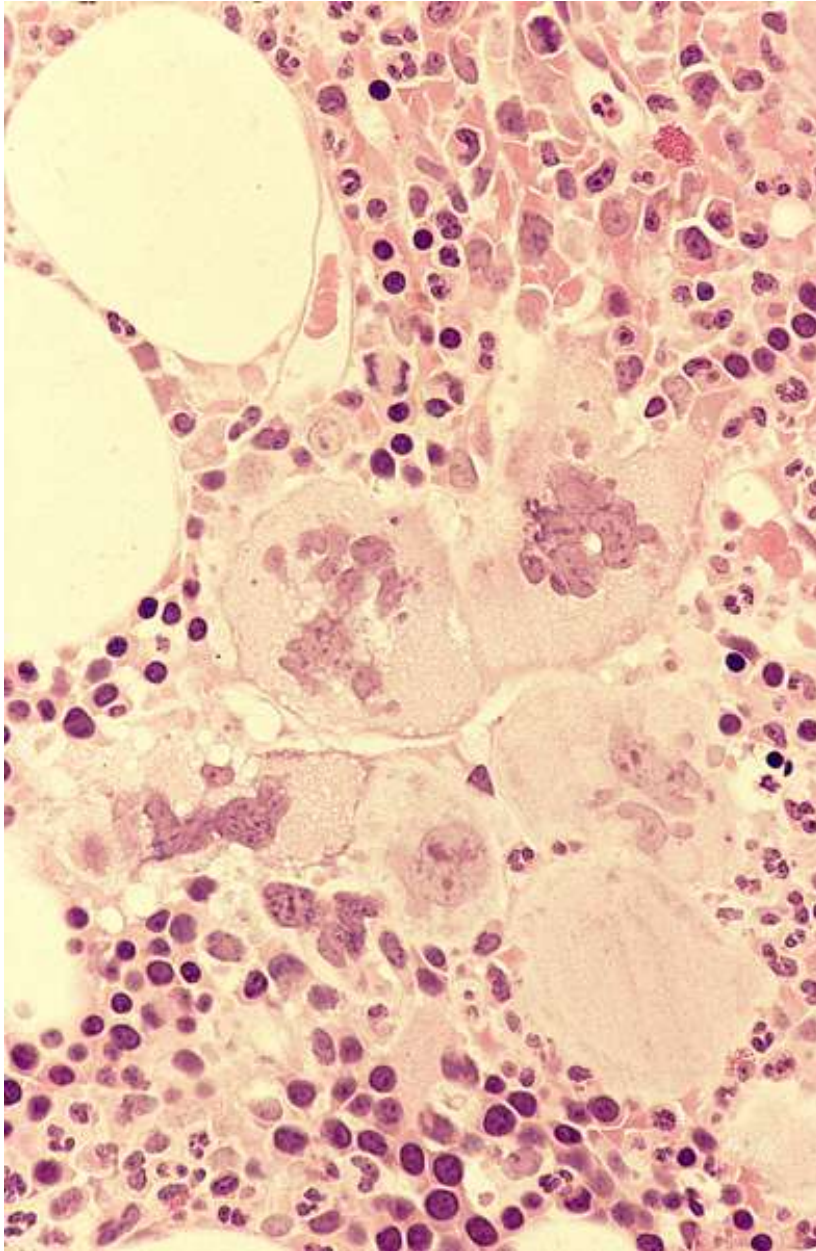
groot

bizarre vormen

(emperipolesis)



PMF



Beenmerg:

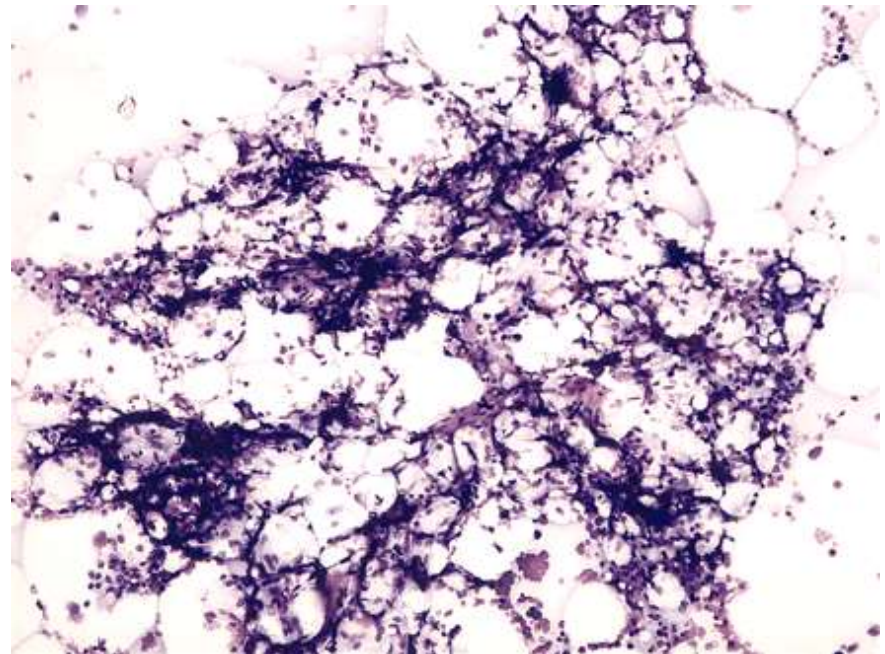
Celrijkdom ↓

Megakaryocyten:

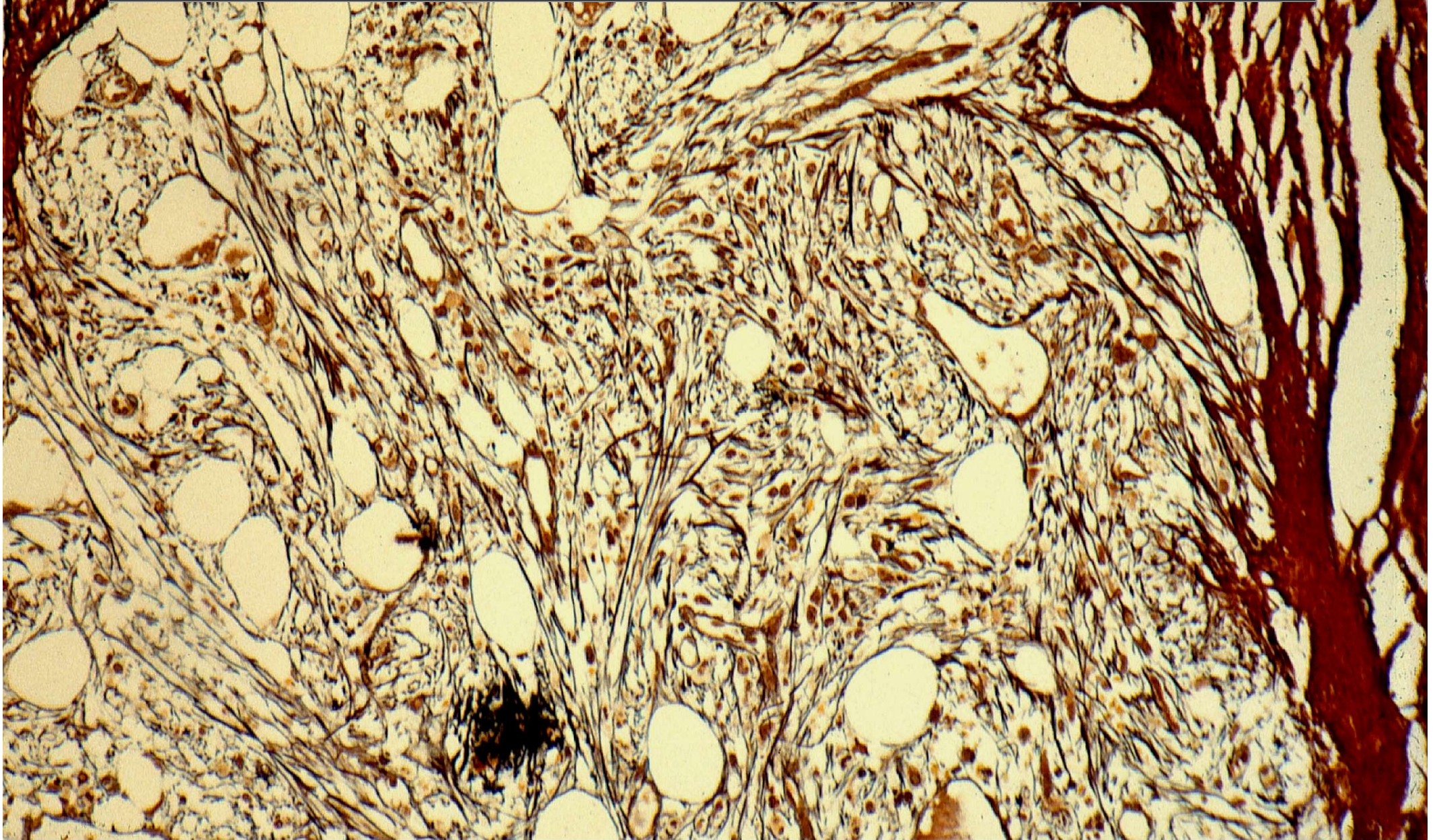
in clusters

groot

bizarre vormen



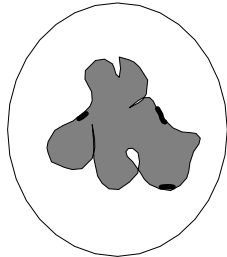
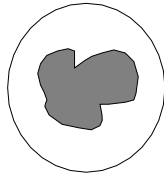
Eindstadium myelofibrose: al het normale beenmerg is vervangen door vezels



MORPHOLOGY OF MEGAKARYOCYTES

NORMAL/REACTIVE

(ITP)



(HIV)



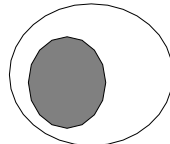
MDS

micro-mgk

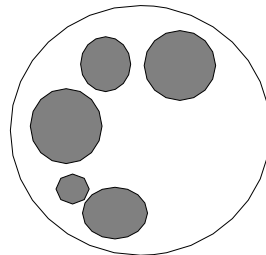
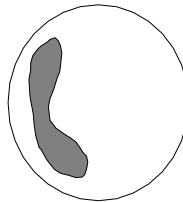


$< 20 \mu\text{M}$

(5q-)

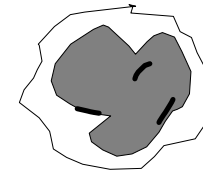


$> 30 \mu\text{M}$



CMPD

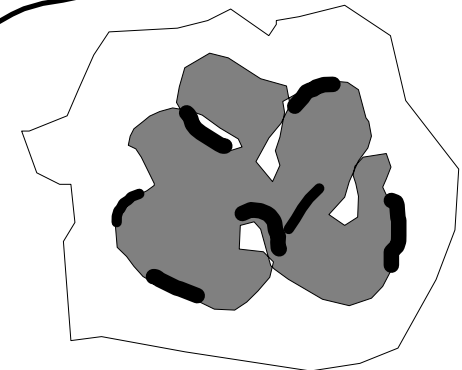
CML



MF



PV



WHO2016 criteria voor pre-PMF

Major criteria:

- 1 Botbiopt: proliferatie en atypie van megakaryocyten en **geringe reticuline fibrose (graad 1)**, vaak ook **toename** van de **granulopoïese**, maar **afname van de erythropoïese**
- 2 Uitsluiten: geen BCR-ABL1 of andere myeloïde aandoening (m.n. geen PV, ET en overt PMF)
- 3 JAK2, **CALR**, MPL of **andere mutatie** of uitsluiten andere oorzaken (infectie, auto-immuunziekte, ACD, HCL, metastase, toxisch; bestraling, benzeen)

Minor criterium: **bij herhaling** gevonden:

- 1 Leucocytose $> 11 \times 10^9/L$
- 2 Verhoogd LDH
- 3 Anemie e.c.i.
- 4 Palpabele splenomegalie

Diagnose pre-PMF:

Alle 3 major criteria en minimaal 1 minor criterium

WHO2016 criteria voor overt PMF

Major criteria:

- 1 Botbiopt: proliferatie en atypie van megakaryocyten en **sterke reticuline en/of collageen fibrose, soms is er osteosclerose (graad 2 of 3)**
- 2 Uitsluiten: geen BCR-ABL1 of andere myeloïde aandoening
- 3 JAK2, **CALR**, MPL of **andere mutatie** of uitsluiten andere oorzaken (infectie, auto-immuunziekte, ACD, HCL, metastase, toxisch; bestraling, benzeen)

Minor criterium: bij herhaling gevonden:

- 1 Leucocytose $> 11 \times 10^9/L$
- 2 Verhoogd LDH
- 3 Anemie e.c.i.
- 4 Palpabele splenomegalie
- 5 **Leuco-erythroblastair bloedbeeld (+ extramedullaire hematopoïese)**

Diagnose overt PMF:

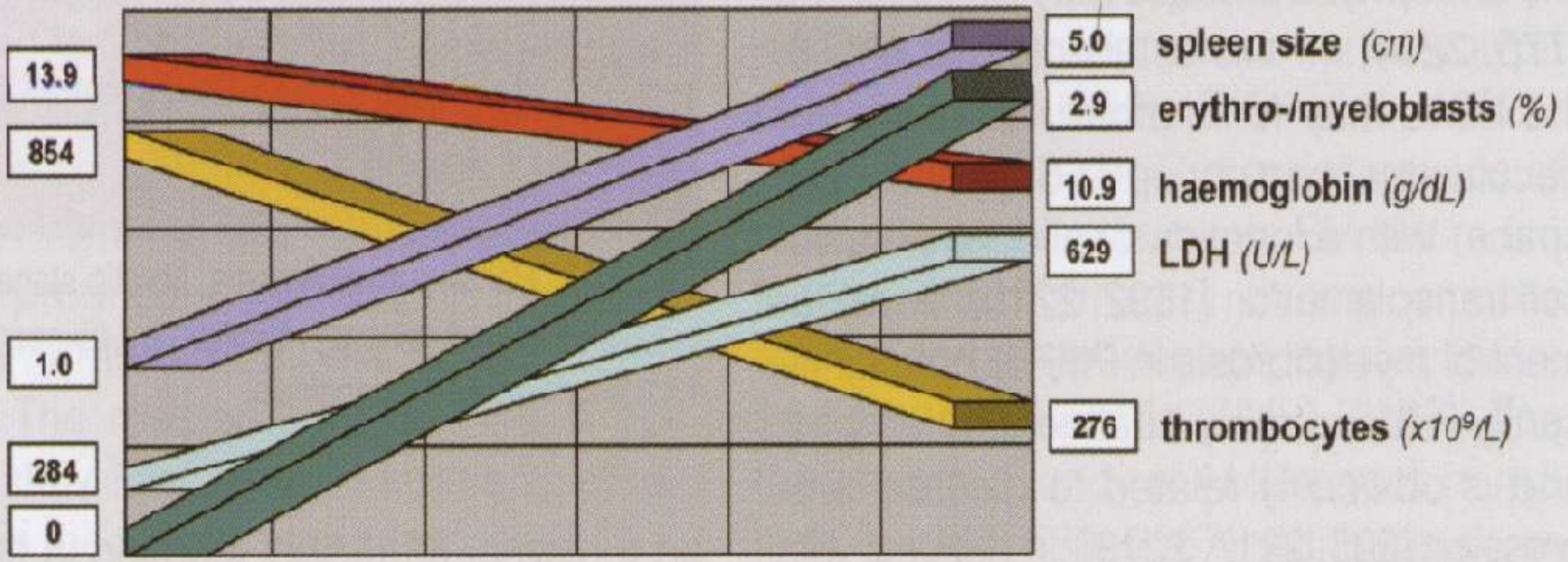
Alle 3 major criteria en minimaal 1 minor criterium

Evolution → Manifestation → Transformation

initial stage

reticulin → collagen fibrosis → osteosclerosis

PMF blast phase
BM -insufficiency



Grade of myelofibrosis MF-0 MF-1 MF-2 MF-3

Prefibrotic-early PMF Advanced PMF (MMM)

Prognose PMF

Complicaties:

- Portale hypertensie door trombose
- Miltinfarct
- Extramedullaire hematopoïese
- Bot/spier/gewrichtspijnen

Doodsoorzaken:

- Infectie
- Trombose of bloeding
- Hartfalen
- Leukemie (20% in eerste 10 jaar)



Behandeling PMF

- **Anemie/trombopenie:**
 - Androgenen
 - Thalidomide
 - Lenalidomide
- **Extramedullaire hematopoiese:**
 - Chemotherapie (hydroxyureum)
 - Interferon-alfa
 - X-ray
 - Ruxolitinib (JAK2 remmer)
- Splenectomie
- Allogene SCT

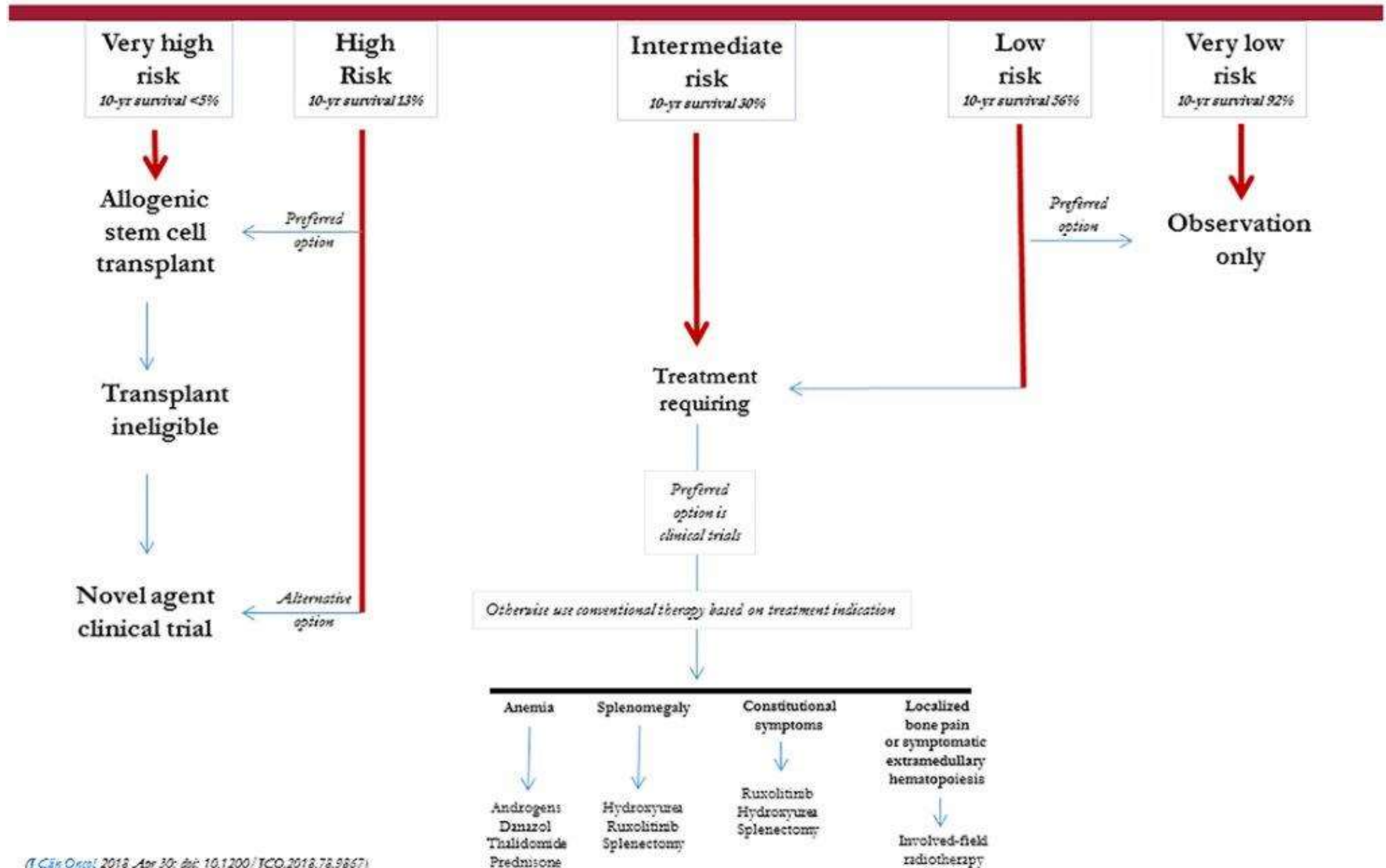


Mutation and karyotype-enhanced International Prognostic Scoring System for transplant-age patients ≤ 70 year (MIPSS70)

- **3 genetische variabelen:**
 - Afwezigheid van CALR type-1/like mutatie (1)
 - **Aanwezigheid 1 hoog risico mutatie; ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1 or IDH2 (1)**
 - **Aanwezigheid van 2 of meer hoog risico mutaties (2)**
- **6 klinische variabelen:**
 - Hb < 10g/dL (1)
 - **WBC > 25 x 10E9/L (2)**
 - **PLT < 100 x 10E9/L (2)**
 - PB blasten > 1% (1)
 - BM fibrose > graad (1)
 - Constitutionele symptomen (1)
- MIPSS70 Low: ≤ 1 punt: median survival ranges of **27.7 years**—‘not reached
- MIPSS70 intermediate: 2-4 punten: **6.3-7.1 years**
- MIPSS70 high: ≥ 5 punten: **2.3-3.1 years**

Treatment algorithm in myelofibrosis

based on risk stratification according to the mutation- and karyotype-enhanced international prognostic scoring system (MIPSS70+ version 2.0); see table 5 for risk variables and risk point allocations

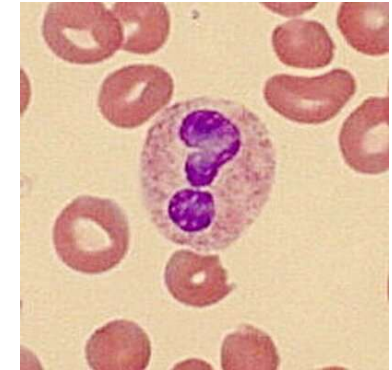


Primaire diagnose blijft gelden!

Secundaire verschijnselen:

- CML in transformatie (CML-AP/BP)
- PV in transformatie (Post-PV-MF)
- PMF in transformatie (sAML)
- ET in transformatie (Post-ET-MF)
- Evolutie naar MDS
- Evolutie naar AML (sAML)
- Evolutie naar aplasie
- Tgv groeifactoren
- Tgv chemotherapie

Myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2016)



1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN):

- Chronische myeloïde leukemie: BCR-ABL1: CML
- Chronische neutrofiële leukemie: CNL
- Polycythemia vera: PV
- Essentiële trombocytemie: ET
- **Primaire myelofibrose: PMF**
 - **PMF, prefibrotische fase**
 - **PMF, fibrotische fase**
- Chronische eosinofiele leukemie, niet nader te specificeren: CEL, NOS
- MPN, niet te klassificeren: MPN, U

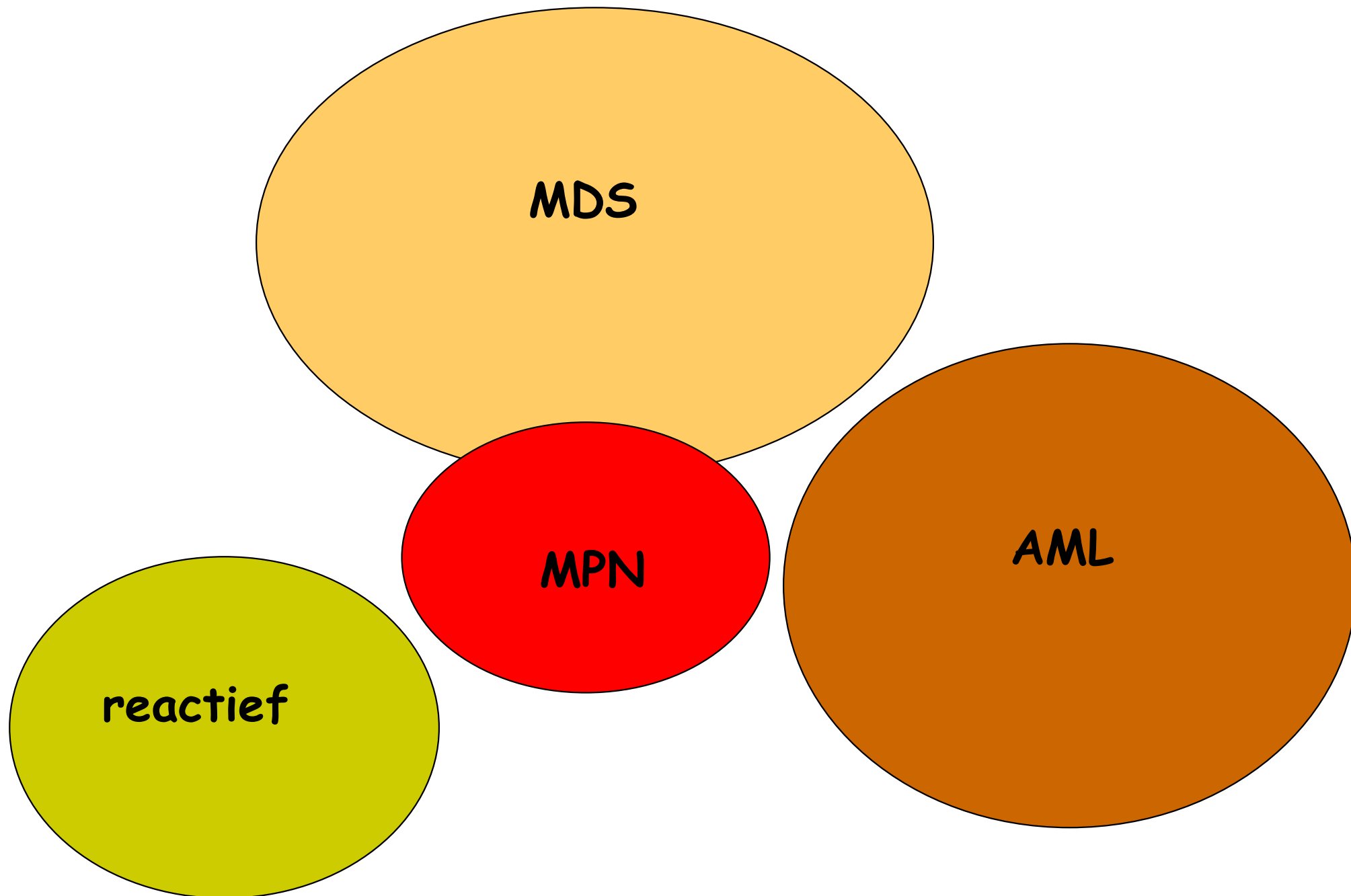
2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 of PCM1-JAK2

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocytair leukemie: CMML
- Atypische CML, BCR-ABL negatief: aCML
- MDS/MPN met ringsideroblasten en trombocytose: MDS/MPN-RS-T (WHO2008: RARS-T)
- Juveniele MML: JMML
- MDS/MPN, U

WHO2016/2017



Usual features of myeloid disorders at diagnosis

| Disease | BM cellularity | % marrow blasts | Maturation | morphology | hematopoiesis | Blood counts | Organo-megaly |
|-----------------------|----------------|-----------------|-------------|------------------------------|-----------------------------------|------------------|-----------------|
| Mypro | ++ | <10% | ++ | normal | effective | increased | common |
| MDS | ++/- | <20% | + | dysplasia | ineffective | cytopenia | uncommon |
| Mypro/ MDS | ++ | <20% | + | dysplasia | Effective/ ineffective | variable | common |
| AML | ++/- | ≥20% | +/-- | Normal/ dysplasia | ineffective | variable | uncommon |

