

Minimale panels 2024 - concept

Minimale Panels t.b.v. immuunfenotypische typering van leukemie/lymfoom
Onder auspiciën van de **SKML-IMCD** sectie

NVC expertpanel:

Peter van Balen, hematoloog, LUMC

Rik Brooimans, Erasmus MC

Jan Emmerechts, AZ Sint-Jan Brugge

Alice Gerrits, Isala

Stefan Nierkens, Prinses Maxima Centrum

Kees Meijer, UMCG

WHO 2017 (4r) – WHO 2022 (5th) – ICC 2022

- WHO-HAEM5 gebaseerd op voorgaande edities
 - Toegenomen belang moleculaire data
 - Aandacht voor universele toepasbaarheid (ook in 3^e wereld)
 - Essential criteria (alleen moleculair wanneer essentieel)
 - Desired criteria (confirmatie / verfijning, vaak o.b.v. specialistische aanvullende testen)
 - Geen provisional entities, want toch onvoldoende bewijs beschikbaar
 - 2022 artikel is preview van nieuw Blue Book (online beta versie, nu in print)
- ICC (International Concensus Classification)
 - Toegenomen belang moleculaire data
 - 2022 artikel definitieve format; voor details afhankelijk van WHO-HAEM4r

Keuze classificatie minimale panels

- Lymfatisch: WHO-HAEM5; clinici en trials (HOVON) volgen WHO
- Myeloid: AML & MDS; geen duidelijke keuze
 - Voor flowcytometrie geen grote/essentiële verschillen
 - $\geq 10\%$ blasten MDS/AML (ICC) i.p.v. MDS-IB2 (WHO-HAEM5)
 - ICC sluit beter aan bij ELN risico classificatie en wordt gebruikt in trials

Acute Leukemie

Minimale Panel 2024

Verplicht

- CD45
- CD34
- cCD3
- CD19
- cMPO

Aditioneel verplicht bij zwakke CD19

- CD10
- sCD22
- cCD79a

- Indien cellijn definiërende markers negatief zijn, overweeg o.a.
 - BPDCN
 - Acute Leukemia of Ambiguous Lineage (ALAL)
 - AML met monocyttaire, megakaryocytaire of erythroïde uitrijping

Acute Leukemia of Ambiguous Lineage (ALAL)

- Acute Undifferentiated Leukemia (AUL)
 - afwezigheid van markers die myeloïde of lymfatische lijn definiëren;
 - indien cMPO negatief, dan toch AML indien ≥ 2 myeloïde markers: CD117, CD13, CD33
- MPAL:
 - bilineage (twee afzonderlijke populaties met cellijn definiërende kenmerken, bv cMPO+/CD19- myeloïde populatie en cMPO-/CD19+ lymfatische populatie)
 - Bifenotypisch: 1 populatie met cellijn definiërende markers van twee lijnen, bv cMPO+CD19+CD10+ of cMPO+cCD3+
 - In geval van bilineage MPAL, dienen beide populaties volledige te worden uitgetypeerd
 - Monocytaire MPAL wordt als zo zeldzaam/onwaarschijnlijk geacht, dat deze markers (CD14, CD11c en CD64) niet verplicht worden gesteld
- Expressiesterkte MPAL (volgens WHO-HAEM5):
 - Expressiesterkte van een deel van de populatie moet ten minste $>50\%$ zijn vergeleken met de normale tegenhanger (bv B-cellen bij CD19)

ACUTE MYELOIDE LEUKEMIE (AML)

Minimale Panel 2024

Verplicht

- CD45
- CD34
- CD117
- CD13*
- CD33
- cMPO

Optioneel

- CD11c, CD14, CD64, CD300e – monocytair
- CD36 – monocytair / megakaryocytair / erytroïd
- CD41/CD61 - megakaryocytair
- CD235 – erytroïd
- HLA-DR – ondersteunend bij o.a. APL en blasten vs rijp myeloïd

* CD13 volgens ICC geen harde eis, maar volgens expertpanel belangrijke panmyeloïde marker en ook nodig voor AML met minimale differentiatie (cMPO negatief)

B-CEL ACUTE LYMFATISCHE LEUKEMIE (B-ALL)

Minimale Panel 2024

Verplicht

- CD45
- CD34
- nTdT
- CD10
- CD19
- CD20
- sCD22*
- cCD79a

Optioneel

- clgM**

- * Expertpanel: CD22 mag als surface marker gemeten worden, cytoplasmatisch lastig en regelmatig negatief bij positief sCD22
- ** In sommige centra en voor studies kan het nodig zijn te subtyperen
 - Pro: CD10-/clgM-
 - Common: CD10+/clgM-
 - Pre: CD10+/clgM+

T-CEL ACUTE LYMFATISCHE LEUKEMIE (T-ALL)

Minimale Panel 2024

Verplicht

- CD45
- CD34
- nTdT
- CD1a
- CD99
- (c)CD3
- CD5
- CD8
- CD13
- CD33
- CD117
- HLA-DR

Optioneel

- CD2, CD7 – Pan T-cel marker
- CD11b, CD15, CD65 – verdenking ETP en overige markers negatief
- CD56 – verdenking zeldzame NK-cel leukemie

- Bij kleine populaties verdacht zijn op T-lymfoblastair lymfoom (T-LBL)
- In zowel ICC als WHO-HAEM5 is ETP een aparte entiteit binnen T-ALL (mogelijk slechte prognose)

ETP-ALL

1. cCD3+, sCD3- (zeer zeldzaam positief)
2. MPO- (<10% met flowcytometrie, <3% met cytochemie)
3. CD1a en CD8 negatief
4. ≥25% van de blasten met minimaal één van de volgende myeloïde/stamcelmarkers: CD34, CD117, CD13, CD33, CD65 (of CD15), CD11b, HLA-DR
5. CD5 negatief of zwak (<75% van de blasten); indien > 75% en er wordt voldaan aan 1-4, dan near-ETP ALL. Zwakke expressie wordt gedefinieerd als een MFI minstens 1 log zwakker dan normale T-cellen (waarbij normale T-cellen minstens 2 log sterker zijn dan de negatieve controle).

BLASTAIR PLASMACYTOID DENDRITISCHE CEL NEOPLASMA (BPDCN)

Minimale Panel 2024

Verplicht

- CD34 (negatief)
- CD4 (positief)
- CD56 (positief)
- CD123 (positief)

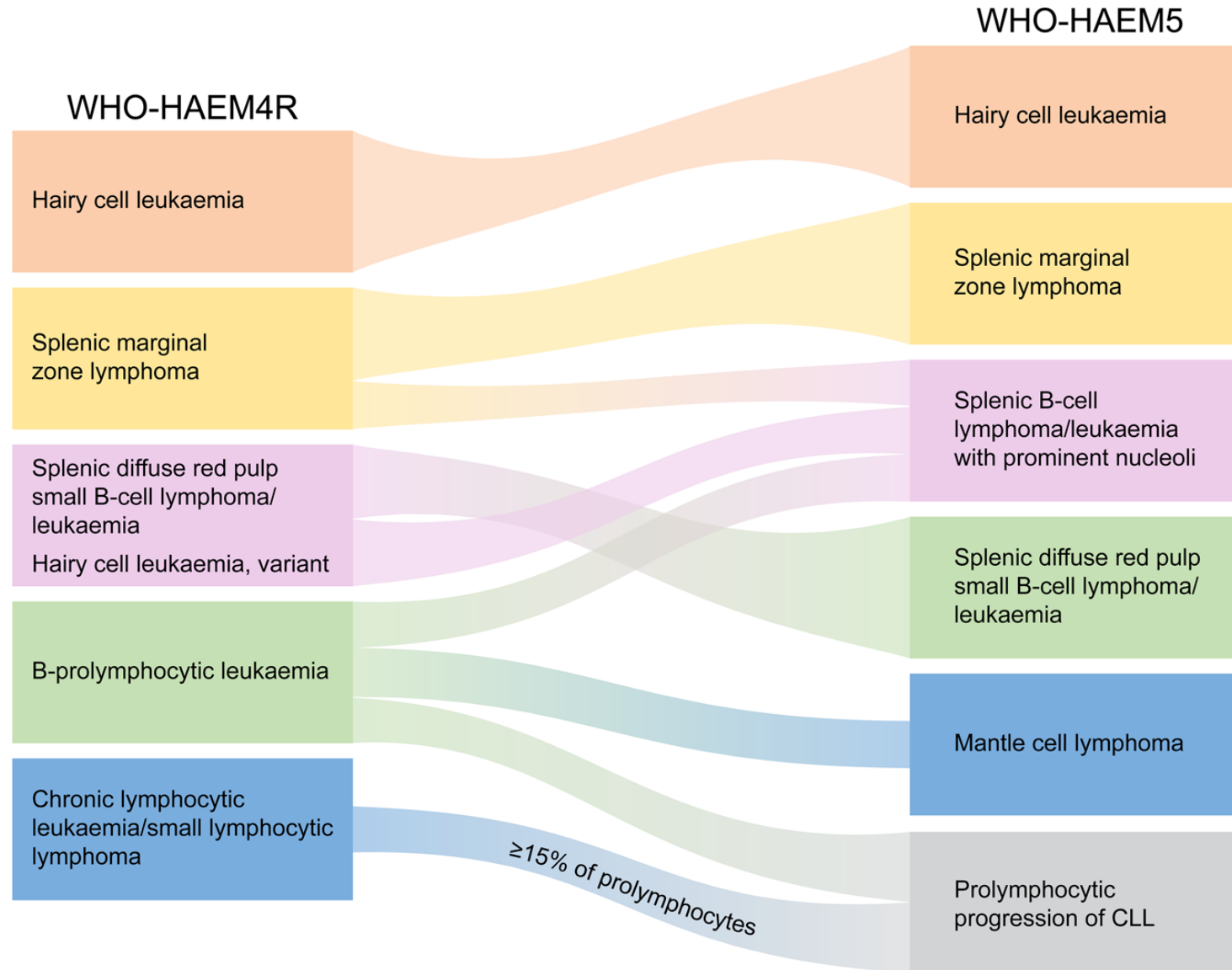
Optioneel

- CD303
- CD304
- cTCL1

WHO-HAEM5:

- CD123, CD56, CD4 en 1 van cTCL1, CD303, CD304
- Of expressie van 3 van CD123, CD303, CD304, cTCL1 in afwezigheid van cellijn def. markers
- Indien CD34+, dan AML met pDC-uitrijping
- TCF4 is genoemd als marker, maar in NL niet in gebruik

RIJPE B-CEL MALIGNITEITEN (MBCN)



Minimale Panel MBCN 2024

Verplicht

- CD45
- CD19
- CD20
- CD5
- CD23
- CD200
- CD10
- CD38
- IgKappa
- IgLambda

Additioneel verplicht bij verdenking HCL / SBLPN

- CD103
- CD11c
- CD25

Optioneel

- CD79b zwak bij CLL
- CD43 + bij CLL, - op normale B-cellen
- sIgHeavy zwak bij CLL
- CD22 negatief / zwak bij CLL
- CD123 sterk bij HCL
- nTdT uitsluiten B-ALL bij Burkitt

- Kappa:Lambda restrictie:
 <0.3:1 en >3:1

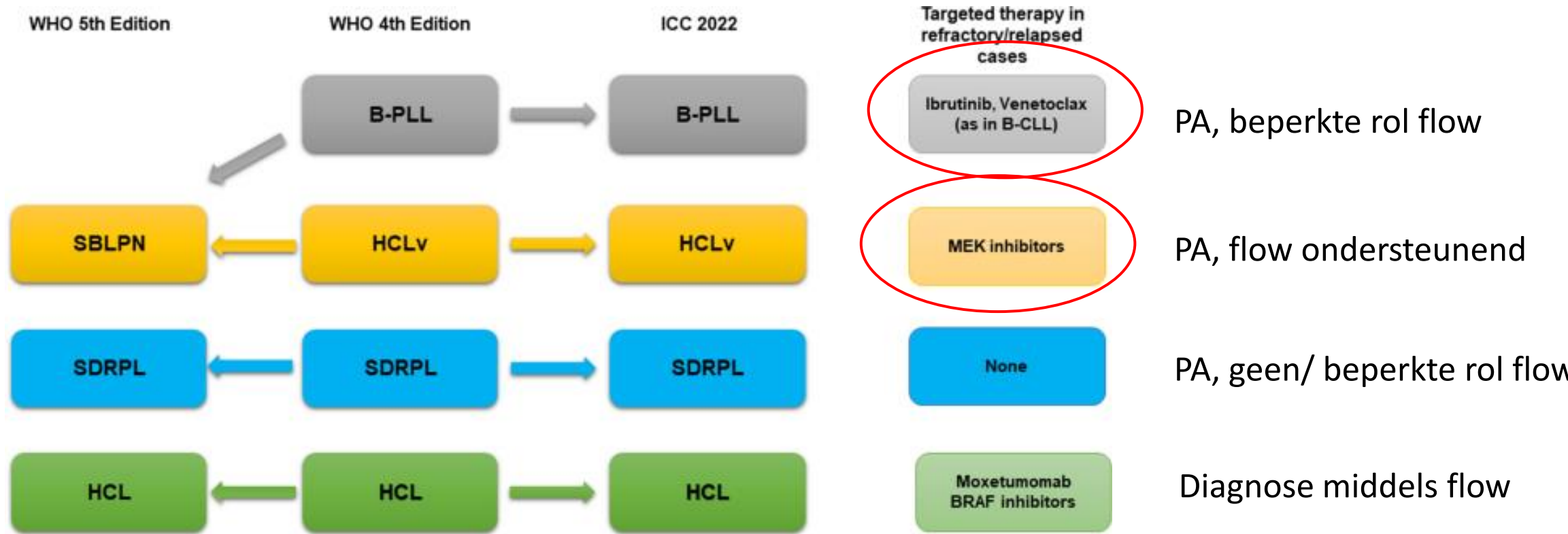
CLL & MBL

- CLL: $\geq 5 \times 10^9/L$ monoklonale B-cellen
 - Kenmerkend immuunfenotype: CD19+, CD20 zw, CD5+, CD23+, CD200+, CD10-, slg zwak, CD22 -/zw, CD43+, CD79b -/zw
 - ROR1 en CD81 vooralsnog niet opgenomen als verplichte markers
 - Score systeem als Matutes kan behulpzaam zijn
- $< 5 \times 10^9/L$ monoklonale B-cellen: MBL of SLL
 - Low count MBL: $< 0.5 \times 10^9/L$
 - CLL/SLL type MBL $0.5 - 5 \times 10^9/L$; incl. atypische CLL fenotype
 - Non-CLL/SLL type MBL: elke monoklonale non CLL/SLL B-cel expansie zonder symptomen of diagnostische eigenschappen van B-NHL (geen afkapwaarde)

Mantelcelllymfoom (MCL)

- Geen wijzigingen
- Flow ondersteunend, aanvullend onderzoek nodig voor definitieve diagnose (SOX11, Cycline D1, cytogenetica (t(11;14)), histologie

Indeling milt lymfomen



Hairy Cel Leukemie (HCL)

- Geen wijzigingen
- Diagnose middels immuunfenotypering
- BRAF V600E mutatieanalyse ondersteunend (95% vd casus)
- CD103+, CD11c+, CD25+ (i.t.t. SBLPN)

Splenic B-cell leukemia/lymphoma with prominent nucleoli (SBLPN)

- Naam gewijzigd van HCLv naar SBLPN om onderscheid met HCL duidelijker te maken: SBLPN = BRAF V600E negatief en daarmee ongevoelig voor BRAF-remmer of standaard therapie (Cladribine).
- *“Because SBLPN is a newly introduced entity absorbing cases previously classified as HCL variant and cases of CD5-negative B-prolymphocytic leukaemia, aspects of pathogenesis need to be revised as the definition evolves.”*
- Verzameling/restgroep van milt lymfomen/leukmieën niet zijnde HCL, SDRPL, SZML en met prominente nucleoli
- Essential criteria: positive for CD19, CD20, CD79a; negative for CD25
- In tekst WHO-HAEM5: immuunfenotype: CD19+, CD20+, CD22+, CD11c+, CD103+; CD123- en CD25-
- N.B. mogelijk klinisch/therapie relevant verschil HCLv en B-PLL – overleg met kliniek

Kiemcentrum lymfomen

- Folliculair lymfoom (FL), Burkitt lymfoom (BL), diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL)
- Flow ondersteunend: CD10 positief
- Geen verdere wijzigingen
- nTDT inzetten bij verdenking Burkitt om B-ALL uit te sluiten

Lymfoplasmacytair lymfoom (LPL)

- Geen wijzigingen
- Flow ondersteunend: IgM-positieve B-cellen en cIgM+ plasmacytaire uitrijping
- MYD88 gemuteerd in >90%
- CD25 genoemd door WHO als ondersteunende marker, maar geen bewijs gevonden in literatuur en daarom niet overgenomen door expertpanel.

PLASMACEEL MALIGNITEITEN (PCM)

Minimale Panel PCM 2024

Verplicht

- CD45
- CD38
- CD138
- CD19
- CD56
- clgK
- clgL

Optioneel

- CD27 deel casus negatief
- CD81 deel casus negatief
- CD20 aberrante positief
- CD28 aberrant positief
- CD117 aberrant positief
- CD229 alternatieve PC def. marker
- CD319 alternatieve PC def. marker

- CD28 en CD56 komen ook deels op normale plasmacellen voor
- IgM multiple myeloom/MGUS is te onderscheiden van LPL doordat de laatste geen afwijkende markers tot expressie brengt.
- CD38 regelmatig verzwakt/negatief bij anti-CD38 therapie; overweeg alternatieve CD38 strategie: multi-epitoom, nanobody, VS38
- CD229 en CD319 als PC definiërende marker bij anti-CD38 of anti-CD138 therapie

Minimale Panel MTCN 2024

Verplicht

- CD45
- CD2
- CD3
- CD4
- CD5
- CD7
- CD8
- CD56
- TCR-GD
- TRBC1 of V β -kit

Aditioneel verplicht bij subtypering

- CD57 (T-LGL)
- cTCL1 (T-PLL)
- CD25 (ATLL)
- CD26 (MF/SS)

Optioneel

- CD16 (NK-LGL)
- CD94 (NK-LGL)
- CD158a/b/e (NK-LGL)
- CD279 (AITL)
- CD30 (ALCL)
- CD52 (target alemtuzumab)

RIJPE T-CEL MALIGNITEITEN (MTCN)

- TRBC1 geaccepteerde klonaliteitsmarker naast moleculair TCR-onderzoek
- TRBC2 inmiddels op de markt, nog niet in minimale panel door gebrek aan ervaring, volgt!
- Bij afwezigheid van sCD3, wees beducht op T-ALL en overweeg onrijpe T-cel markers
- T-LGL \neq T-LGLL; niet elke kloon is maligne!
- T-celmaligniteiten zeldzaam en moeilijk, volledig subtyperen.

Hoe verder?

Voorgestelde procedure

- Concept naar SKML-IMCD bestuur
 - Concept naar NVC-leden
 - Vaststellen door SKML-IMCD bestuur
 - Verwerken QBASE
-
- Vragen?