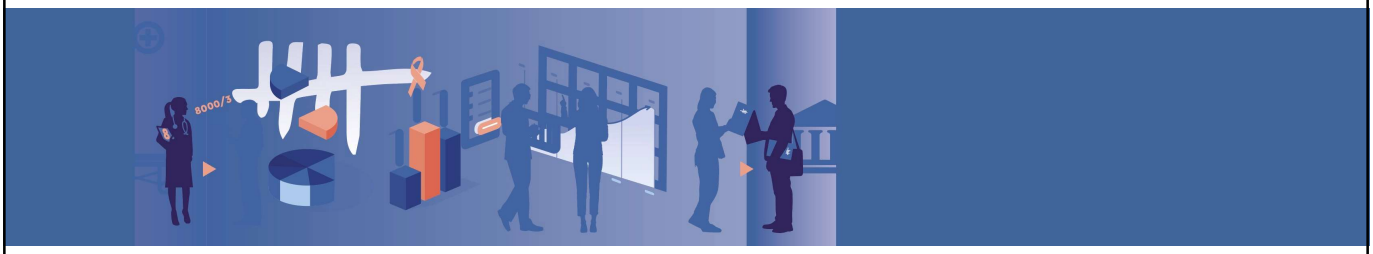
Belgian Cancer Registry

Hematologische maligniteiten

Basiskennis



Update 2024

kankerregister.org
registreducancer.org

1

INHOUD

- Inleiding
- Onderzoeksmethodes
- Enkele registratieregels specifiek voor HM
- Transformaties/evoluties van HM

2

Inleiding

3

WHO-classificatie gebaseerd op 4 cellijnen

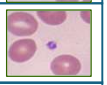
- 4 verschillende cellijnen
  - Myeloïd → myeloïde proliferaties en neoplasmen
  - Lymfoïd
    - B-cel → B-cel lymfoïde proliferaties en lymfomen
    - T/NK-cel → T- en NK-cel lymfoïde proliferaties en lymfomen
  - Histiocytair/dendritisch → Histiocytaire/dendritische cel neoplasmen
  - Mesenchymale dendritisch → stroma-derived neoplasmen van lymfoïde weefsels (folliculair dendritische cel neoplasmen)
- Differentiatie/maturatie
  - Precursor/immatuur
  - Matuur (chronisch)

4

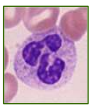
Normaal bloed (weefsel): mature cellen

- **Rode bloedcellen** (erythrocyten) → **O_2 transport van de long naar de weefsels**

- **Bloedplaatjes** (thrombocyten) → **Primaire hemostase**



- **Witte bloedcellen** (leucocyten) → **Immuunafweer**

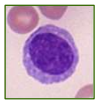


  - **Polynucleairen - Neutrofielen**

  - **Polynucleairen - Eosinofielen**

  - **Polynucleairen - Basofielen** (weefsel: mestcellen of mastocyten)

  - **Monocyten** (weefsel: macrofagen, ? histiocyten/dendritische cellen)
  - **Lymfocyten** Immuunafweer
    - **B-cellen** Humorale immuniteit = productie antilichamen
    - **T-cellen** Cellulaire immuniteit
    - **Natural Killer (NK)-cellen** Niet-specifieke cellulaire immuniteit



5

Beenmerg: voornaamste plaats van de normale hematopoëse

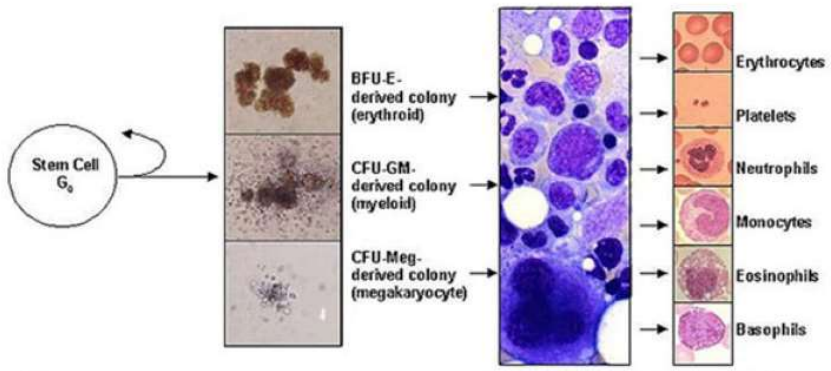
- Normale **hematopoëse**: geheel van fysiologische mechanismen die de **continue en gereguleerde productie** van de verschillende bloedcellen verzekeren

- Het **beenmerg** is de enige plek in het lichaam waar na de geboorte een continue productie van normale bloedcellen plaatsvindt
  - productie en loslaten van bloedcellen in de circulatie
  - differentiatie van bloedcellen dankzij netwerk van stromacellen en vascularisatie

- Zeer belangrijke productie van ~10^{13} bloedcellen / dag

6

Myelopoëse

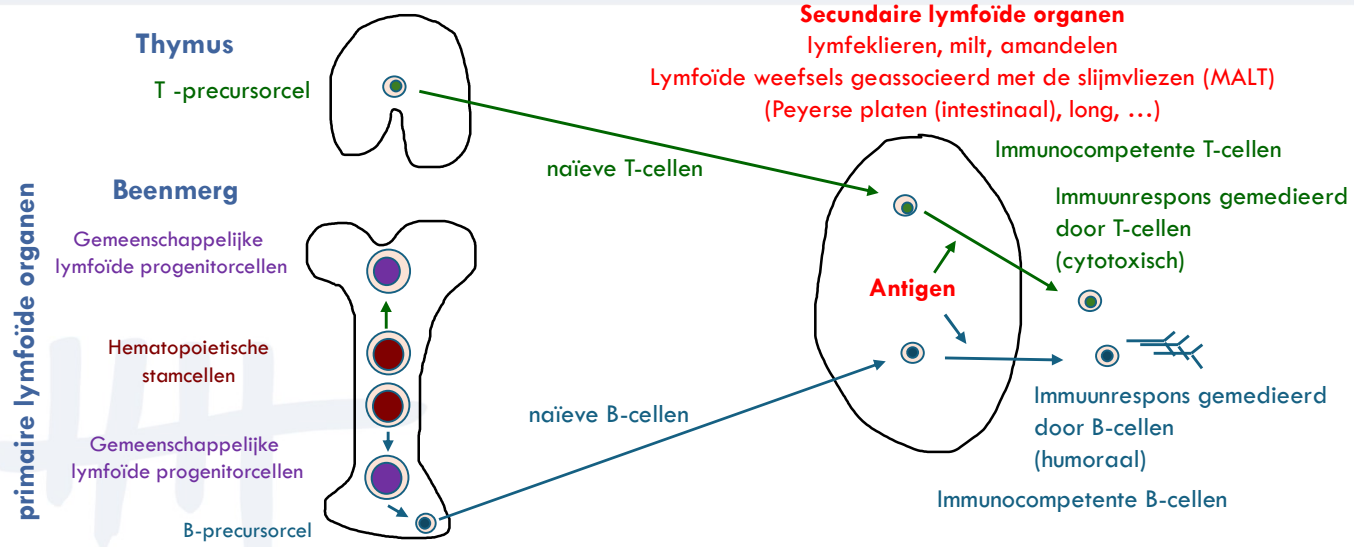


kankerregister.org
registreducancer.org

7

7

Lymfopoëse & immunopoëse



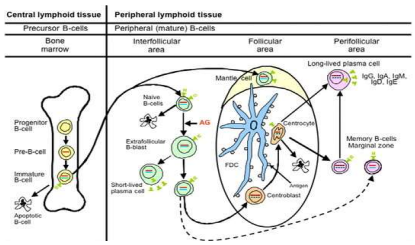
Productie van een gevarieerd aantal antigeenreceptoren B-CR / T-CR

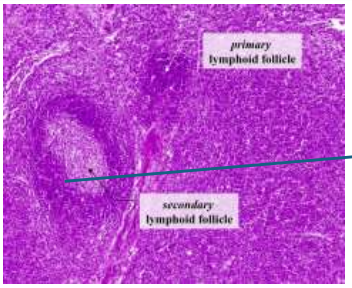
Specifieke en verworven immuunrespons

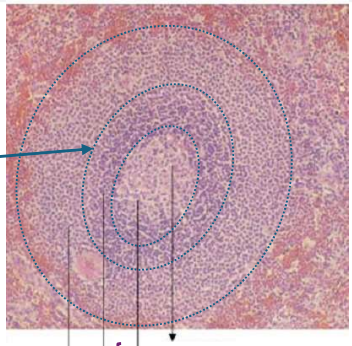
8

8

Lymfopoëse & immunopoëse B







Mantelzone: naïeve B-lymfocyten, die geactiveerd worden door het antigen

Germinale centrum: affiniteitsmaturatie = selectie gepaste B-lymfocyt

Marginale zone: opslagplaats rijpe B-lymfocyten die antistoffen produceren (plasmacellen)

Germinal Centre
- Light zone (centrocytes)
- Dark zone (centroblasts)

Mantle zone (naive B-cells) (pre-GC)

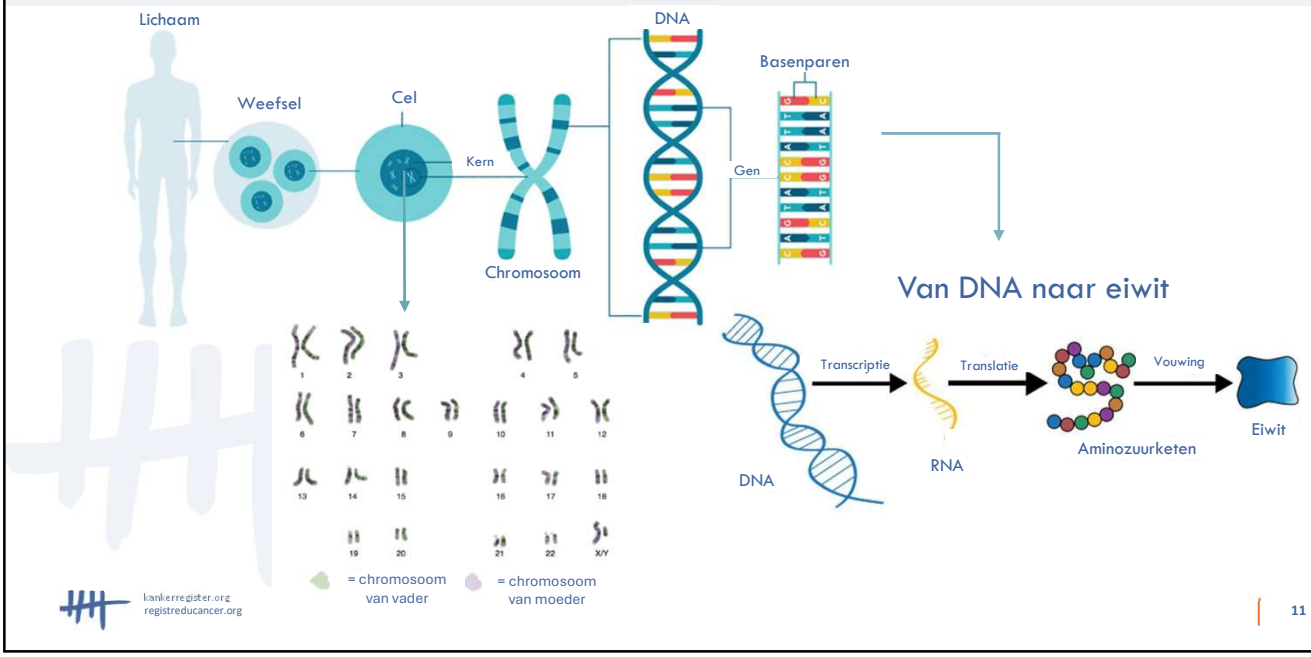
Marginal zone (memory B-cells) (post-GC)

9

Onderzoeksmethodes

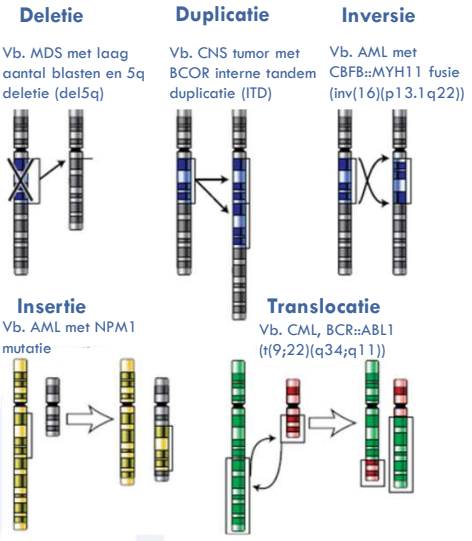
10

Genetische informatie



11

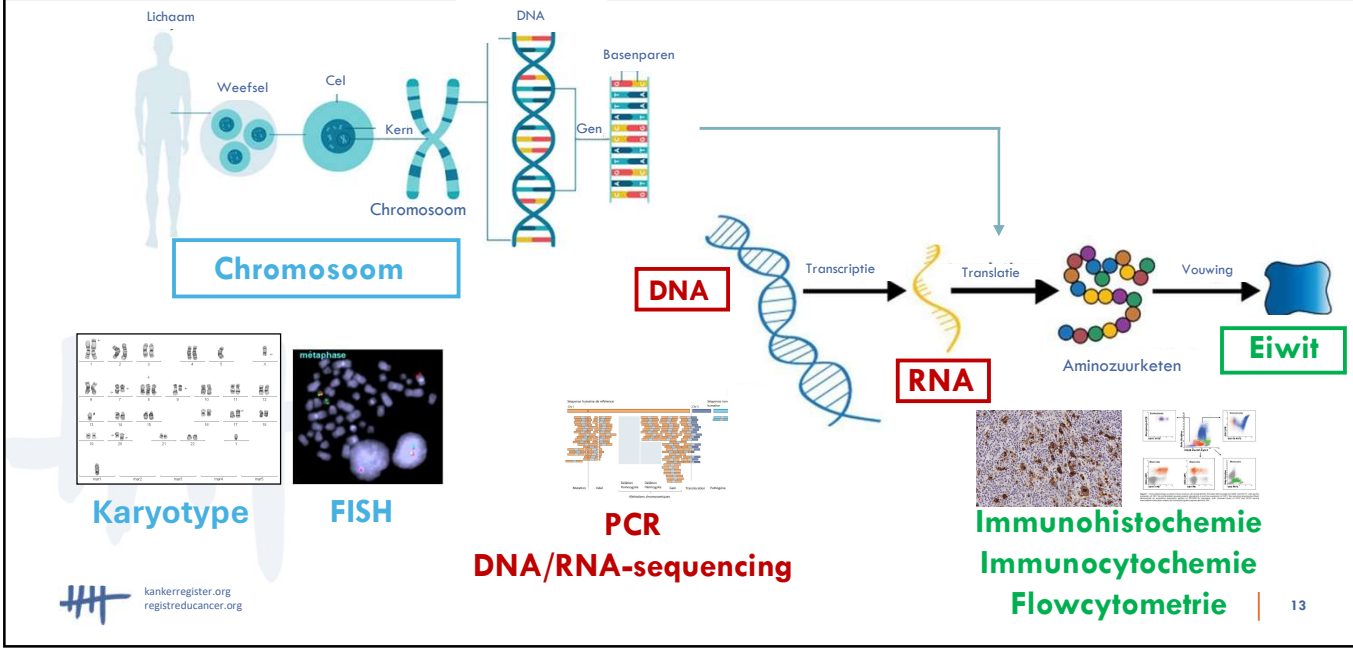
Genetische afwijkingen



- Chromosomale afwijking = wijziging code DNA
  - → kan aanleiding geven tot het ongecontroleerd delen van de cel → kanker
  - Kan erfelijk zijn → erfelijke aanleg
  - Kan verworven zijn door bv. roken of overmatige blootstelling aan UV-straling
  - Verschillende soorten afwijkingen mogelijk

12

Onderzoeksmethodes – verschillende niveaus



Onderzoeksmethodes ~ basis voor diagnose

- **Karyotypering**: microscopisch nakijken van chromosomen
- **FISH** (Fluorescence In Situ Hybridization): techniek waarbij chromosoom(delen) aangekleurd worden en vervolgens onder de fluorescentiemicroscoop bestudeerd kunnen worden om zo chromosomale veranderingen op te sporen

= opsporen van *'grotere' structurele afwijkingen* bv. translocaties

- **PCR – DNA/RNA-sequencing**

  = opsporen van *kleine, meer gedetailleerde afwijkingen* bv. deleties
  - **PCR** (Polymerase Chain Reaction): methode om uit zeer kleine hoeveelheden DNA specifiek een gedeelte te vermenigvuldigen (amplificeren) tot er genoeg van is om het te analyseren.
  - **DNA/RNA-sequencing** is het proces waarbij de volgorde (sequentie) van nucleotiden in het DNA/RNA wordt vastgesteld

Bij al deze technieken is **basis voor diagnose 8** mogelijk
op voorwaarde dat:
- de genetische afwijking specifiek is voor dat tumortype
- er ook histologisch onderzoek werd uitgevoerd

Onderzoeksmethodes ~ basis voor diagnose

- **Immunohistochemie** of **IHC**: techniek waarbij specifieke componenten (antigenen) in biologische weefsels zichtbaar worden gemaakt met behulp van specifieke fluorescente antilichamen met de bedoeling overexpressie van een bepaald eiwit vast te stellen
  → indien in combinatie met histologisch onderzoek van het weefsel: **BD 2**

- **Immunocytochemie**: tegenhanger van IHC op cellen in plaats van weefsel
  → indien in combinatie met cytologisch onderzoek: **BD 4**

- **Flowcytometrie**: techniek voor het tellen en bestuderen van microscopisch kleine deeltjes, aanwezig in vloeistoffen. Met deze techniek kunnen specifieke celkenmerken op de buitenkant van of binnen in de cellen aangetoond worden vb. onderscheid tussen T- en B-lymfocyten, myeloïde cellen, rijpe en onrijpe cellen, enz. → **BD 4**

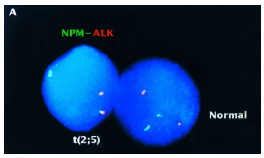
- **Immunofixatie**: techniek gebruikt om eiwitten in serum of urine te karakteriseren vb. aantonen van M-proteïne bij een multipel myeloom → **BD 7**

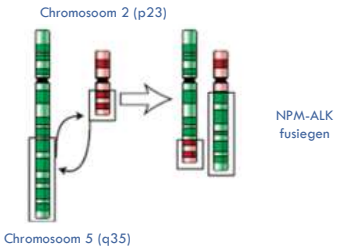
15

Voorbeeld: ALCL ALK+ (9714/3)

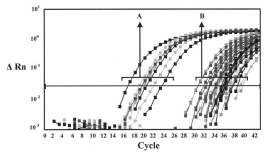
- Karyotype: t(2;5)(p23;q35)

- FISH: fusiegen NPM-ALK

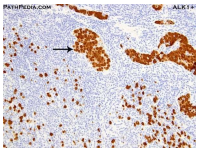




- RT-PCR: fusietranscript NPM-ALK



- Immunohistochemie: expressie ALK-eiwit



16

Enkele registratieregels specifiek voor hematologische maligniteiten

17

De diagnose is multidisciplinair

- De diagnostiek berust:
  - Niet enkel op de morfologie (cytologie / histologie) maar ook
  - Op de imm typering (FCM, IHC)
  - Op genetische abnormaliteiten (cytogenetisch, moleculair)
  - En natuurlijk ook de klinische symptomen

18

Eénzelfde ziekte kan 2 klinische presentaties hebben

Gelokaliseerde vorm Orgaan/lymfeknoop		Gegeneraliseerde/systemische vorm C42 (beenmerg/bloed)	
1 code			
Burkitt-lymfoom	9687	Burkitt-celleukemie	9687
Kleincellig lymfocytair lymfoom (SLL)	9823	Chronische lymfatische B-celleukemie (CLL)	9823
Lymfoplasmacytair lymfoom	9671	Waldenström macroglobulinemie	9761
2 verschillende codes			
Plasmocytoom	9731	Myeloom	9732

kankerregister.org
registreducancer.org

18

19

Topografie

- **"Soliede HM" (Lymfomen) :**
  - Lymfeklieren → **C77.X** *(kan enkel de primaire lokalisatie zijn van lymfomen)*
  - Buiten de lymfeklieren → Codeer het **orgaan van oorsprong**
  - Indien ≠ lymfeklieren/organen samen aangetast → **C77.8**
  - Indien beenmerg + orgaan/lymfeknoop → **orgaan/lymfeknoop**
  - Indien enkel beenmerg (zuiver leukemische vormen) → **C42.1**
  - Indien lymfeklier/orgaan niet gekend → **C77.9**
  - Mediastinale locatie → **C38**
  - Retroperitoneale locatie → **C48.0**

Biopsie soms ≠ primaire lokalisatie

kankerregister.org
registreducancer.org

19

20

Topografie

- **"Vloeibare HM" (Leukemie, MPN, MDS, MDS/MPN, Myeloom)**
  - Beenmerg → **C42.1** bij conventie
  - Uitzonderingen:
    - Leukemische fase van een lymfoom → Codeer de **topografie van het lymfoom**
    - Plasmacelneoplasmen: plasmacel myeloom → **C42.1**, plasmocytoom → codeer het **orgaan van oorsprong**
    - Waldenström macroglobulinemie → **C42.0**

21

Basis voor diagnose 8 – toe te passen vanaf incidentiejaar 2023

8 = Cytogenetische en/of moleculaire testen: detectie van tumorspecifieke genetische afwijkingen of genetische veranderingen in de tumor, inclusief technieken zoals karyotypering, FISH-analyse, PCR-analyse, DNA-sequencing

Aandachtspunten:

- Code 8 mag enkel gebruikt worden indien er **ook een histologisch onderzoek** werd uitgevoerd. Indien deze testen enkel werden uitgevoerd op cytologie, dan moeten deze genetische en moleculaire testen geregistreerd worden met de code 4 (cytologie).
  → **2+8 = 8; 3+8 = 8; 4+8 = 4**
- Veel tumoren hebben **genetische afwijkingen**, maar slechts enkele zijn **specifiek voor de diagnose van een bepaalde kanker.**
  Gebruik code 8 enkel wanneer de genetische afwijking specifiek is voor die kanker!
  → In de meeste gevallen moet de afwijking **aanwezig** zijn (bv. CML BCR-ABL1+ (9875/3))
  → Soms is de afwijking **afwezig** (bv. ALCL, ALK-negatief (9715/3))

Code 8 geldt voor beide voorbeelden!

22

Basis voor diagnose 8 – toe te passen vanaf incidentiejaar 2023

	BD8	BD2	BD4	BD7
Soliede HM (lymfomen)	Indien moleculaire/genetische testen **specifiek** voor dat tumortype EN er werd ook **histologisch** onderzoek uitgevoerd	**Voorkeur**, indien geen moleculaire /genetische testen specifiek voor dat tumortype (BD8)		
Vloeibare HM (leukemie, MPN, MDS, ...)	Indien moleculaire/genetische testen **specifiek** voor dat tumortype EN er werd ook **histologisch** onderzoek uitgevoerd		**Voorkeur**, indien geen histologie met moleculaire/ genetische testen specifiek voor dat tumortype (BD8)	
Plasmacelmyeloom			**Voorkeur**	Indien geen BD4: gebruik BD7 als **M-proteïne** (IgG, IgM, IgA) **>30g/L** EN **klinische vaststelling** plasmacelmyeloom

8 > (1) > 2 of 4 > 7 > 5 > 6

Bekijk zeker ook onze lijst met tumoren die in aanmerking komen voor basis voor diagnose 8 (zie website: professioneel platform/codering en staging)

kankerregister.org
registreducancer.org

22

23

Immunofenotype

- Voor lymfomen en lymfoïde leukemie laat de differentiatiegraad toe het celtype te identificeren
- Differentiatiegraad vaak geïntegreerd in de histologiecode
- Is zeker nuttig bij lymfoom/leukemie NOS

Code	Immunofenotype	
5	T-cell	
6	B-cell	(mature, pre-B/B-precursor)
7	Null-cell	(non T-non B)
8	NK-cell	(natural Killer cell)
9	Cell type not determined, not stated or not applicable	

kankerregister.org
registreducancer.org

23

24

Gedrag

- Borderline (/1)
  → registratie uitdrukkelijk gevraagd voor bepaalde HM met /1
  - 'in situ' (FL, MCL)
  - voor bepaalde entiteiten is het gedrag reeds meermaals gewijzigd (/1 /3)
  - Differentiaal diagnose tussen /3 en /1 is niet altijd gemakkelijk
- Maligne (/3): registratie verplicht

NOOIT "in situ" (/2): lymfomen "in situ" (folliculair, mantel) → gedrag /1

kankerregister.org
registreducancer.org

25

Andere classificaties

- Geen TNM, dus geen info over stadium
- Probeer dus de andere classificatie zo goed mogelijk in te vullen!!!

Hematologische maligniteit	Andere classificatie
Lymfomen (exclusief cutane lymfomen)	Ann Arbor; Lugano
Mycosis fungoïdes/Sézary syndroom	TNMB
Andere cutane lymfomen	TNM
CLL/SLL	Ann Arbor; Lugano; RAI; Binet
MM	Salmon Durie; ISS
MDS	IPSS score
CML	ELTS score
PV	Conventional prognostic score
ET	IPSET-thrombosis score
Primaire myelofibrose	DIPPS
AML	ELN risk classification
APL	APL risk score

≠ TNM soliede tumoren:
TNMB voor MF/SS en TNM voor cutane lymfomen staan niet in TNM-boekje en moeten dus genoteerd worden bij andere classificatie!

Hoe correct registreren?

Ann Arbor: Vul bij 'ANDERE CLASSIFICATIE' ' 'Ann Arbor' of '1' in en het stadium bij 'STADIUM'

Salmon Durie: Vul bij 'ANDERE CLASSIFICATIE' 'Salmon Durie' of '4' in en het stadium bij 'STADIUM'

Alle andere classificaties: Vul bij 'ANDERE CLASSIFICATIE' 'Andere' of '9' in
→ Specifieer bij stadium: **TYPE classificatie** + STADIUM

kankerregister.org
registreducancer.org

26

Transformaties / evoluties van HM

27

Transformaties/ evoluties van HM

- Een maligne (/3) of borderline (/1) HM kan evolueren naar verschillende HM:
  - Meest voorkomend: transformatie naar een acute/agressieve vorm
  - Maar ook mogelijke evolutie naar een chronisch/ indolente vorm
  - Een HM die voorkomt na een 1e HM = transformatie, indien beiden afkomstig zijn van dezelfde cellulaire lijn

    Uitzondering: CML kan transformeren naar zowel AML (2/3) als acute lymfoblastische leukemie (1/3)
- Een herziening van de morfologie ≠ transformatie
  - 2e advies = definitieve diagnose
  - Maar incidentiedatum = datum van de 1ste microscopische bevestiging
- **Zie ook aanbevelingen ENCR**

  Gavin A et al, European Journal of Cancer (2015; 51:1109-22)

28

Transformaties/ evoluties praktisch

- Elke **evolutie / transformatie van een hematologische maligniteit** die reeds geregistreerd werd, moet geregistreerd worden als een **nieuwe diagnose** met de **datum van de nieuwe diagnostische fase** als:
  - de **diagnostische code** wijzigt ten opzichte van de initiële diagnostische code

of

  - het **gedrag wijzigt** (/1 vs /3), maar de diagnostische code dezelfde blijft (zelfs indien de tijd tussen de beide diagnoses minder is dan 3 maanden).
- **Kijk systematisch na of de initiële diagnose goed geregistreerd werd.** Indien dit niet het geval is, registreer de initiële diagnose retrospectief op datum van de initiële diagnose (zelfs diagnoses voor 2004)

29

Meest voorkomende evoluties myeloïde neoplasmen

- **Myelodysplastisch neoplasme** (MDS) (9982-9989) ⟷ Acute myeloïde leukemie (variabel %)
- **Myeloproliferatieve neoplasmen** ⟷ AML, myelodysplasie gerelateerd (AML-MR)
  - **Chronisch myeloïde leukemie** (CML) (9875/3) ⟷ 2/3 Acute myeloïde leukemie; 1/3 Acute lymfoblastische leukemie
  - **Polycythaemia Vera (PV)** (9950/3) (Ziekte van Vaquez) ⟷ MDS of AML: 2-20%; Myelofibrose (post-PV)
  - **Essentiële trombocytemie (ET)** (9962/3) ⟷ Myelofibrose (post-ET) 10%; MDS of AML: <5%
  - **Primaire myelofibrose** (9961/3) ⟷ Acute myeloïde leukemie (5-30%)
  - **Chronisch neutrofiele leukemie** (CNL) (9963/3), **Chronisch eosinifiele leukemie** (CEL) (9964/3) ⟷ AML (MDS)
- **MDS/MPN**
  - **Chronic myelomonocytic leukaemia** (CMML) (9945/3) ⟷ AML (MDS)
- **M/L neoplasms** (9965-9969/3) ⟷ AML (MDS)
- **Andere MPN, MDS/MPN** ⟷ AML (MDS) (MF)
- **Myeloïd sarcoom** (9930/3) ⟷ AML (CML)

30

Meest voorkomende evoluties lymfoïde neoplasmen

- **Chronisch lymfoïde leukemie** (CLL/SLL) (9823/3) → DLBCL (2-8%) = Syndroom van Richter; HL (<1%)
- **Folliculair lymfoom** (FL) (9690,9597/3) → DLBCL (25-35%); BL/DLBCL = [high grade B lymphoma] (double hit lymphoma MYC & BCL2); B-lymphoblastic leukemia/lymphoma; HL
- **Marginale zone B-cellymfoom** (MZL) (9689,9699/3)
- **Lymfoplasmacytair lymfoom**(LPL) (9671/3)/ **Waldenström** (WM) (9761/3) → DLBCL
- **Mantelcellymfoom** (MCL) (9673/3) → Blastisch MCL, pleomorf MCL
- **Mycosis Fungoïdes** (MF) (9700/3) → T-ALL

kankerregister.org
registreducancer.org

30

31

Vragen?

training@kankerregister.org

Belgian Cancer Registry

32