



Neue WHO-Klassifikation

5th Edition

MDS/MPN, MDS, CHIP, AML

Markus Tiemann

Neue WHO-Klassifikation

Wichtige Publikationen

REVIEW ARTICLE

OPEN



LYMPHOMA

The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms

Rita Alaggio¹, Catalina Amador², Ioannis Anagnostopoulos³, Ayoma D. Attygalle⁴, Iguaracyra Barreto de Oliveira Araujo⁵, Emilio Berti⁶, Govind Bhagat⁷, Anita Maria Borges⁸, Daniel Boyer⁹, Mariarita Calaminici¹⁰, Amy Chadburn¹¹, John K. C. Chan¹², Wah Cheuk¹³, Wee-Joo Chng¹⁴, John K. Choi¹⁵, Shih-Sung Chuang¹⁶, Sarah E. Coupland¹⁷, Magdalena Czader¹⁸, Sandeep S. Dave¹⁹, Daphne de Jong²⁰, Ming-Qing Du²¹, Kojo S. Elenitoba-Johnson²², Judith Ferry²³, Julia Geyer²⁴, Dita Gratzinger²⁵, Joan Guitart²⁶, Sumeet Gujral²⁷, Marian Harris²⁸, Christine J. Harrison²⁹, Sylvia Hartmann³⁰, Andreas Hochhaus³¹, Patty M. Jansen³², Kennosuke Karube³³, Werner Kempf³⁴, Joseph Khoury³⁵, Hiroshi Kimura³⁶, Wolfram Klapper³⁷, Alexandra E. Kovach³⁸, Shaji Kumar³⁹, Alexander J. Lazar⁴⁰, Stefano Lazzi⁴¹, Lorenzo Leoncini⁴², Nelson Leung⁴³, Vasiliki Leventaki⁴⁴, Xiao-Qiu Li⁴⁵, Megan S. Lim⁴⁶, Wei-Ping Liu⁴⁷, Abner Louissaint Jr.⁴⁸, Andrea Marcogliese⁴⁹, L. Jeffrey Medeiros⁵⁰, Michael Michal⁵¹, Roberto N. Miranda⁵², Christina Middeldorf⁵³, Santiago Montes-Moreno⁵⁴, William Morice⁵⁵, Valentina Nardi⁵⁶, Kikkeri N. Naresch⁵⁷, Yasodha Natkunam⁵⁸, Siok-Bian Ng⁵⁹, Ilse Oschlies⁶⁰, German Ott⁶¹, Marie Parrens⁶², Melissa Pulitzer⁶³, S. Vincent Rajkumar⁶⁴, Andrew C. Rawstron⁶⁵, Karen Rech⁶⁶, Andreas Rosenwald⁶⁷, Jonathan Said⁶⁸, Clémentine Sarkozy⁶⁹, Shahin Sayed⁷⁰, Caner Saygin⁷¹, Anna Schuh⁷², William Sewell⁷³, Reiner Siebert⁷⁴, Aliyah R. Sohani⁷⁵, Reuben Toozé⁷⁶, Alexandra Traverse-Glehen⁷⁷, Francisco Vega⁷⁸, Beatrice Vergier⁷⁹, Ashutosh D. Wechalekar⁸⁰, Brent Wood⁸¹, Luc Xerri⁸² and Wenbin Xiao⁸³

Alaggio et al.; *Leukemia*. 2022
[PMID: 35732829]

REVIEW ARTICLE

OPEN



The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms

Joseph D. Khoury¹, Eric Solary², Oussama Abla³, Yasmine Akkari⁴, Rita Alaggio⁵, Jane F. Apperley⁶, Rafael Bejar⁷, Emilio Berti⁸, Lambert Busque⁹, John K. C. Chan¹⁰, Weina Chen¹¹, Xueyan Chen¹², Wee-Joo Chng¹³, John K. Choi¹⁴, Isabel Colmenero¹⁵, Sarah E. Coupland¹⁶, Nicholas C. P. Cross¹⁷, Daphne De Jong¹⁸, M. Tarek Elghetany¹⁹, Emiko Takahashi²⁰, Jean-Francois Emile²¹, Judith Ferry²², Linda Fogelstrand²³, Michaela Fontenay²⁴, Ulrich Germing²⁵, Sumeet Gujral²⁶, Torsten Haferlach²⁷, Claire Harrison²⁸, Jennelle C. Hodge²⁹, Shimin Hu³⁰, Joop H. Jansen³¹, Rashmi Kanagal-Shamanna³², Hagop M. Kantarjian³³, Christian P. Kratz³⁴, Xiao-Qiu Li³⁵, Megan S. Lim³⁶, Keith Loeb³⁷, Sanam Loghavi³⁸, Andrea Marcogliese³⁹, Soheil Meshinchi⁴⁰, Phillip Michaels⁴¹, Kikkeri N. Naresch⁴², Yasodha Natkunam⁴³, Reza Nejadi⁴⁴, German Ott⁴⁵, Eric Padron⁴⁶, Keyur P. Patel⁴⁷, Nikhil Patkar⁴⁸, Jennifer Picarsic⁴⁹, Uwe Platzbecker⁵⁰, Irene Roberts⁵¹, Anna Schuh⁵², William Sewell⁵³, Reiner Siebert⁵⁴, Prashant Tembhare⁵⁵, Jeffrey Tyner⁵⁶, Srdan Verstovsek⁵⁷, Wei Wang⁵⁸, Brent Wood⁵⁹, Wenbin Xiao⁶⁰, Cecilia Yeung⁶¹ and Andreas Hochhaus⁶²

Khoury et al.; *Leukemia*. 2022
[PMID: 35732831]

Inhalt

- I. MYELOUDYSPLASTISCHE/MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIEN
- II. MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIEN
- III. MASTOZYTOSE
- IV. KLONALE HÄMATOPOESE
- V. MYELOUDYSPLASTISCHE NEOPLASIEN
- VI. AKUTE MYELOISCHE LEUKÄMIE
- VII. International Consensus Classification (ICC)

MYELOYDYSPLASTISCHE/ MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIEN

Neue WHO-Klassifikation

Myelodysplastische / myeloproliferative Neoplasien (MDS/MPN)

Table 5. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms.

Chronic myelomonocytic leukaemia	Anpassung
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with neutrophilia	Zugefügt
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with <i>SF3B1</i> mutation and thrombocytosis	Zugefügt
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, not otherwise specified	Anpassung

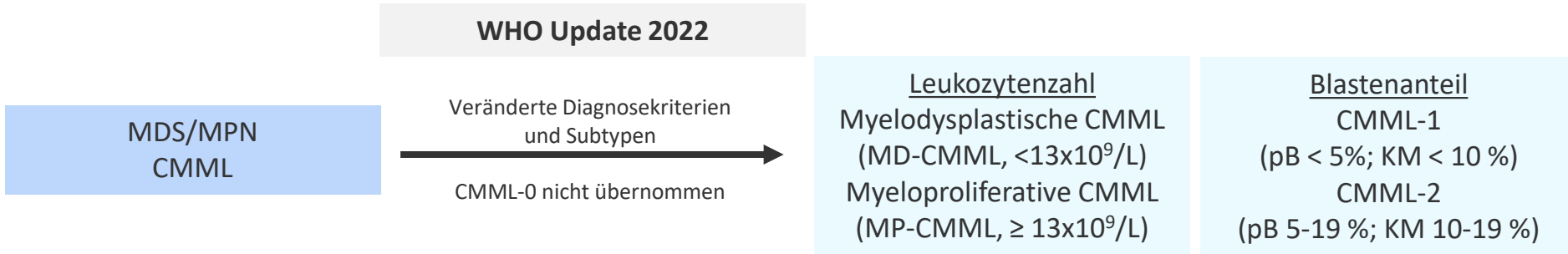
Khoury et al.; *Leukemia*. 2022

Veränderter Name:

- MDS/MPN mit Ringsideroblasten und Thrombozytose heißt künftig MDS/MPN mit *SF3B1*-Mutation und Thrombozytose
- MDS/MPN unklassifizierbar werden nun als MDS/MPN nicht näher spezifizierbar (NOS) bezeichnet

Neue WHO-Klassifikation

Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)

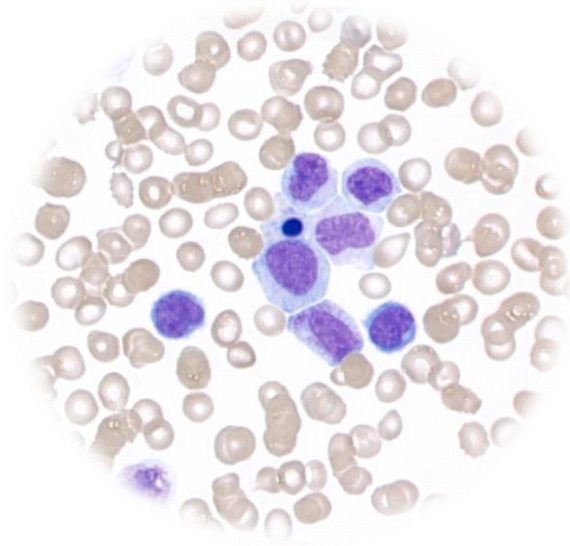


Diagnostische Kriterien:

- weiterhin eine persistierende Monozytose mit einem relativen Monozytenanteil von 10% im PB erfordert, aber die erforderliche Grenze der Absolutzahl von Monozyten im PB sinkt auf $\geq 0,5 /nl$
- mind. eine molekulare Aberration und Dysplasien in mind. einer Zellreihe bei Monozyten-Absolutwerten zwischen $\geq 0,5 /nl$ und $\leq 1,0 /nl$
- abnormale Verteilung von Monozyten-Subpopulationen in der Immunphänotypisierung

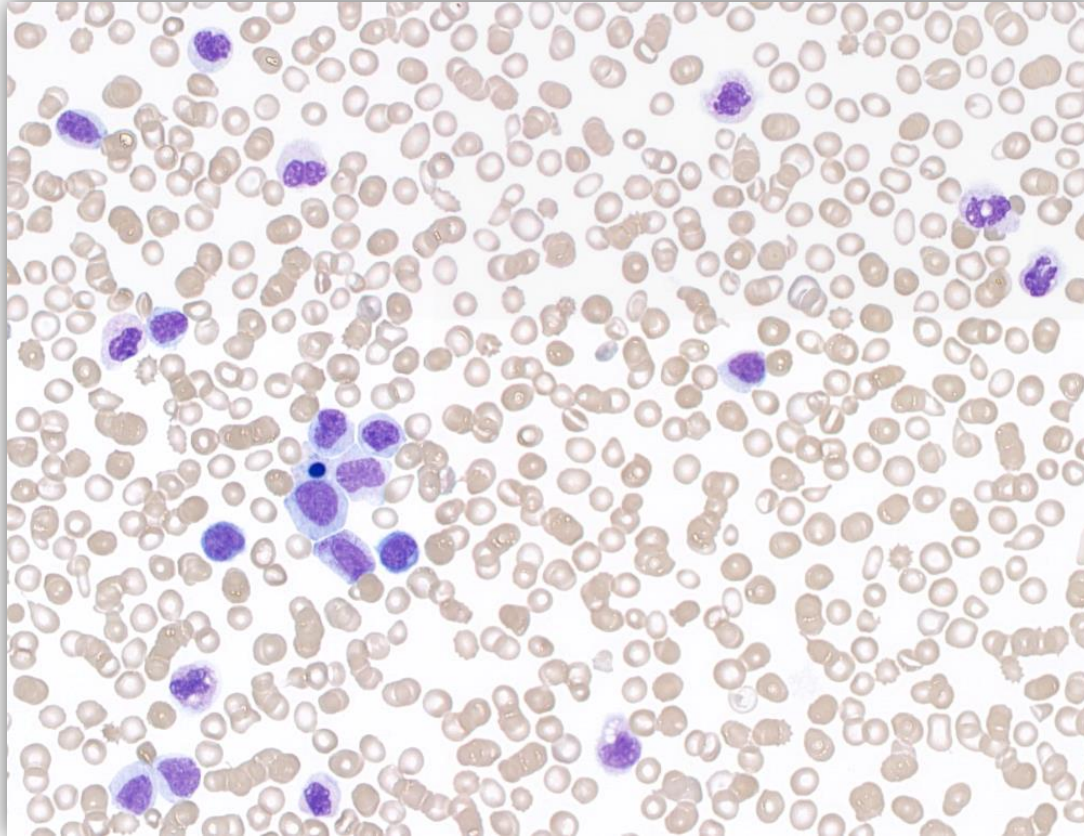
Mikroskopie: Fallbeispiel – klinische Fragestellung

Patient	weiblich, 86 Jahre
Klinische Angaben:	Anämie, Thrombopenie, chronische Leukämie seit 2009 bekannt
Fragestellung:	CMML?



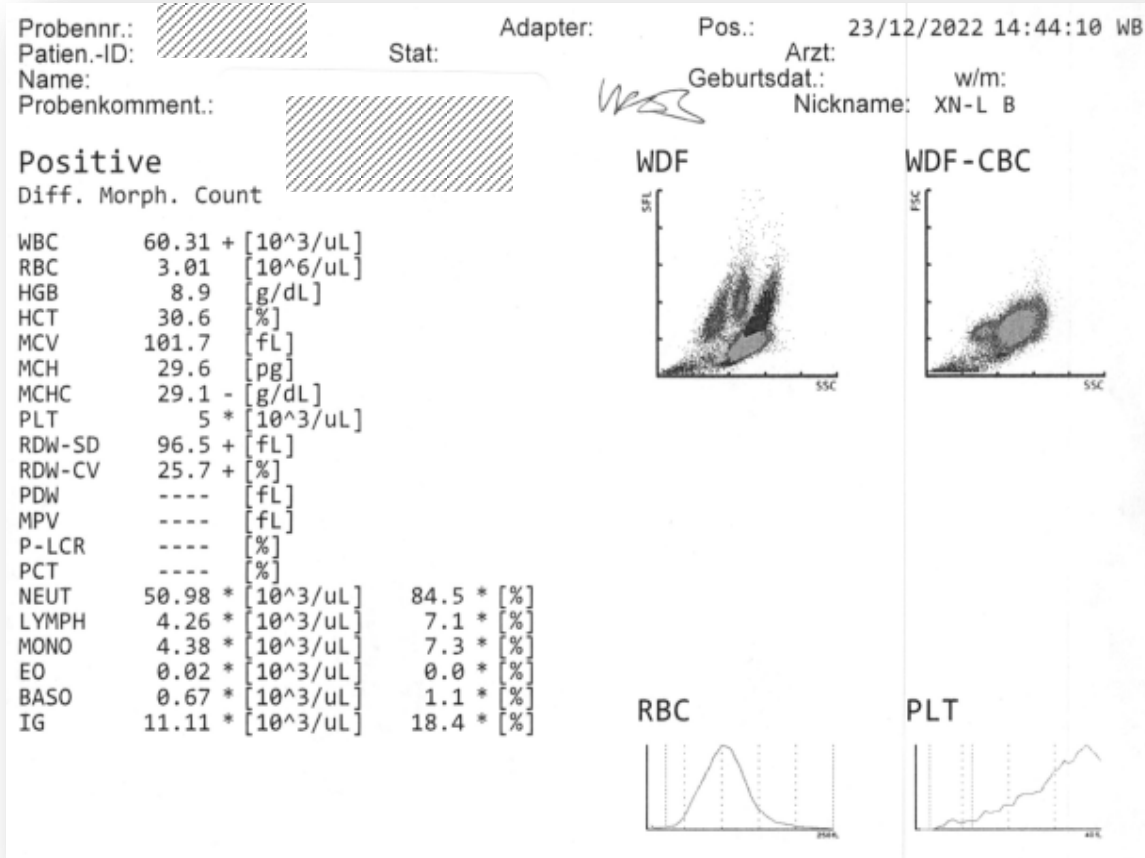
Fallbeispiel - Patientin, 86 Jahre

Ausstrich peripheres Blut - Pappenheim



Fallbeispiel - Patientin, 86 Jahre

Laborwerte



Fallbeispiel - Patientin, 86 Jahre

FACS

Wir haben das periphere Blut mit folgenden Markern durchflusszytometrisch analysiert: CD45, CD19, CD3, CD4, CD8, CD56, CD57, CD34, CD117, CD20, CD5, CD23, CD10, CD103, kappa, lambda, CD16, CD13, CD33, CD11b, CD64, CD300e, HLA-DR, CD22, CD24, CD14.

Leukozyten	60,31	$10^3/\mu\text{l}$		
Neutrophile	85	% WBC	51,26	$10^3/\mu$
Lymphozyten	7	% WBC	4,22	$10^3/\mu$
Monozyten	7	% WBC	4,22	$10^3/\mu$
Eosinophile	0	% WBC	0,00	$10^3/\mu$
Basophile	1	% WBC	0,60	$10^3/\mu$
Sonstige	0	% WBC	0,00	$10^3/\mu$
B-Zellen CD19+	37,4	% Lymph.	1,58	$10^3/\mu$
NK-Zellen CD56+CD3-	1,1	% Lymph.	0,05	$10^3/\mu$
T-Zellen CD3+	50,9	% Lymph.	2,15	$10^3/\mu$
CD4+ T-Zellen	25,3	% Lymph.	1,07	$10^3/\mu$
CD8+ T-Zellen	19,7	% Lymph.	0,83	$10^3/\mu$
Sonstige Lymphozyten	0	% Lymph.	0,00	$10^3/\mu$
Pathologische Population	0	% WBC	0,00	$10^3/\mu$
CD4/CD8-Quotient	1,28			

Fallbeispiel - Patientin, 86 Jahre

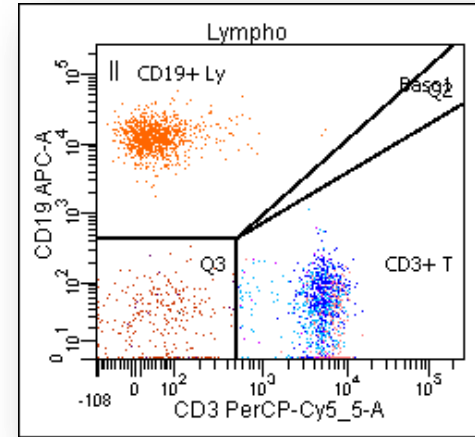
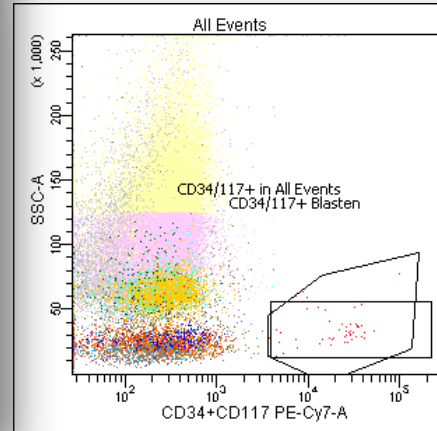
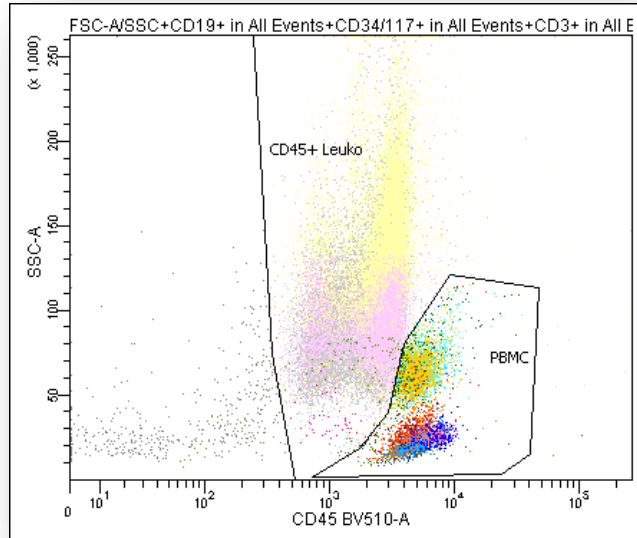
Blutbild

Kleines Blutbild	
Leukozyten	60,3 *10 ³ /μl
Erythrozyten	3,0 *10 ⁶ /μl
Hämoglobin	8,9 g/dl
Thrombozyten	5 *10 ³ /μl

Leukozytendifferenzierung	
Neutrophile mit Vorstufen	85 %
Lymphozyten	7 %
Monozyten	7 %
Eosinophile	0 %
Basophile	1 %

Fallbeispiel - Patientin, 86 Jahre

Durchflusszytometrie



Lymphozytensubpopulationen

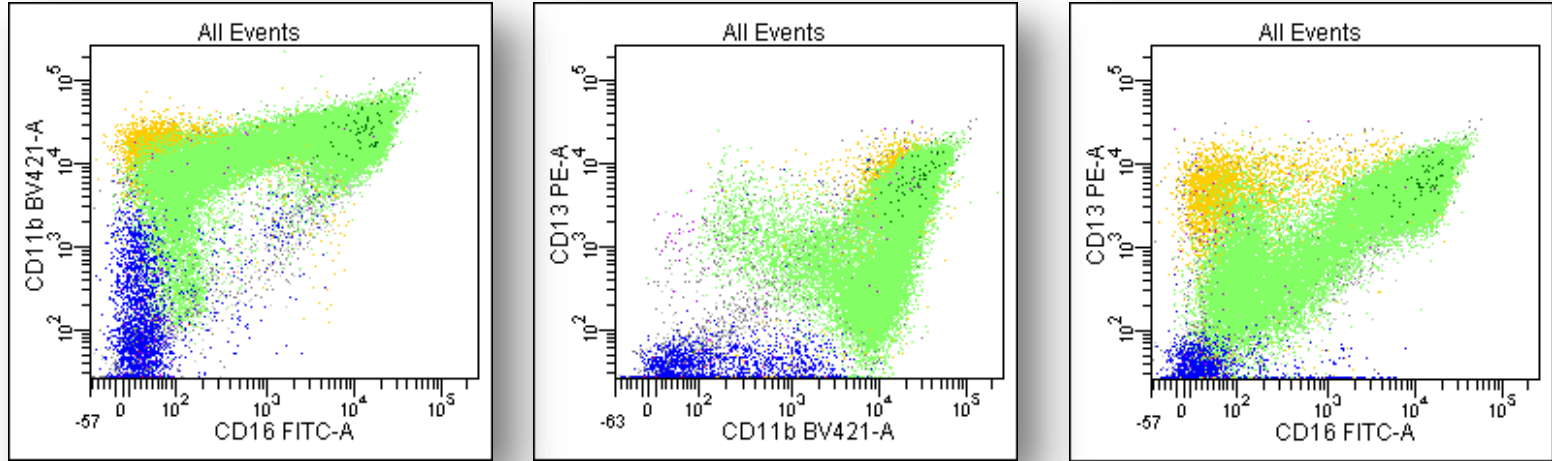
B-Zellen CD19+	37,4 %
NK-Zellen CD56+CD3-	10,1 %
T-Zellen CD3+	50.9 %

Keine signifikante Blastenpopulation (0.1 %)

Granulozyten mit niedrigem SSC

Fallbeispiel - Patientin, 86 Jahre

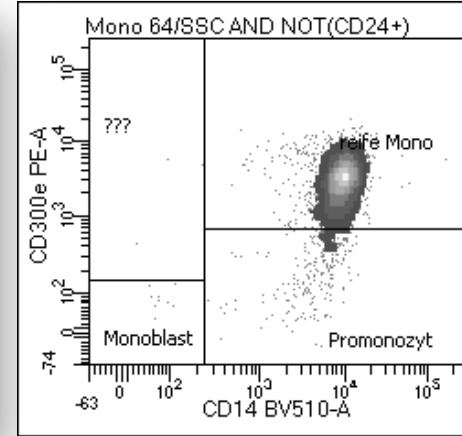
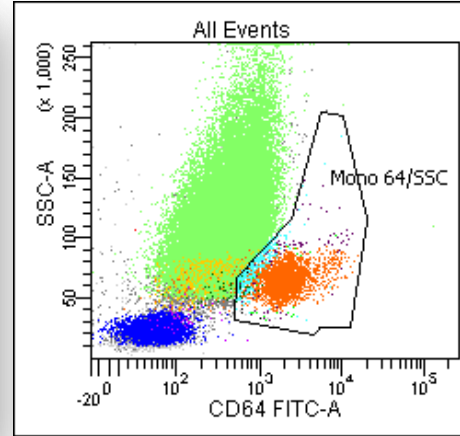
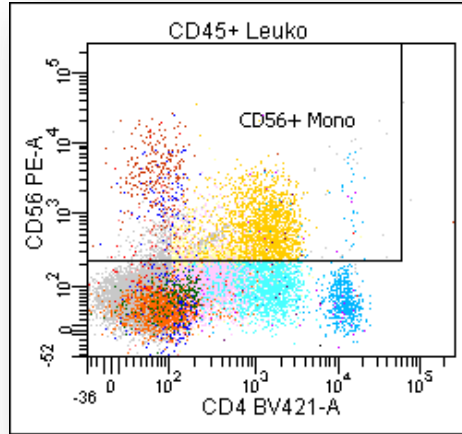
Durchflusszytometrie



Ausgeprägte Linksverschiebung der Granulozyten

Fallbeispiel - Patientin, 86 Jahre

Durchflusszytometrie



Monozyten mit atypischer CD56-Expression

Reife Monozyten	5.5 %
Promonozyten	0.5 %
Monoblasten	0.0 %

Fallbeispiel - Patientin, 86 Jahre

Humangenetik



Institut für Tumorgenetik Nord, Steenbekker Weg 23, D-24108 Kiel

Marlens Krankenhaus
Zentrum f. Innere Medizin/Kardiologie
Internistische Intensivstation
Alfredstr. 9
22087 Hamburg

Vorab per Fax: 040-25 46 21 00

Nachrichtlich: Hämatopathologie Hamburg (HpH), Dres. Tiemann/Schulte, Fangdieststr. 75A,
22947 Hamburg (per Fax: 040-707085-210)

Patient/in:

Entnahmedatum: 21.12.2022
Eingangsdatum: 24.12.2022
Material: peripheres Blut

Diagnose bzw. klinische Fragestellung bei Materialeingang: **bekannte CMML** (ED 06/09), ein genetischer
Vorbefund liegt uns nicht vor.

Chromosomenanalyse nach R-Bandendarstellung

Material	Zellzahl (*10 ⁶)	Kulturen	normal	aberrant	Banden	Ergebnis
pB (EDTA)	80					
		A-24h	0	0	-	keine Metaphasen
		B-48h	20	0	100-200	unauffällig

Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung an Zellen der unstimulierten 24 Stunden Kultur

Sonde/Region	Firma	analysierte Zellen	normal (%)	aberrant (%)	Ergebnis
MECOM BAP (2c2b)	Metasystems	200	100	0	unauffällig
5p15.2-15.3/EGR1 (6q31.2)/RPS14 (6q32-33.1)	Metasystems	200	100	0	unauffällig
D7Z1/KMT2E (7q22)/CUL1-EZH2 (7q36)	Metasystems	200	100	0	unauffällig
RUNX1T1 (8q21.3-22.1)/RUNX1 (21q22.1)	Metasystems	200	100	0	unauffällig

Karyotyp nach ISCN: 46,XX[20], nuc ish (MECOM prox, MECOM dist) x 2, (5p15, EGR1, RPS14) x 2, (D7Z1, KMT2E, CUL1/EZH2) x 2, (RUNX1T1, RUNX1) x 2

Beurteilung:

In dem untersuchten peripheren Blut ließ sich zytogenetisch ein chromosomal aberranter Klon **nicht nachweisen**. Molekularzytogenetisch waren die bei der CMML wiederkehrend auftretenden und z.T. mit einem aggressiven Verlauf assoziierten Deletionen in 5q und 7q, eine Trisomie 8 oder ein Bruchereignis im MECOM-Genort ebenfalls **nicht nachweisbar**. Dieser Befund steht nicht im Widerspruch zu einer CMML, da bei ca. 70% der Patienten mit einer CMML keine Chromosomenveränderungen nachgewiesen werden können. Ein unauffälliger Karyotyp ist bei der CMML der zytogenetischen Risikogruppe mit einer **sehr günstigen** Prognose zuzuordnen (Such, et al. 2011; Patnaik and Telfer 2019).

Mit freundlichen Grüßen

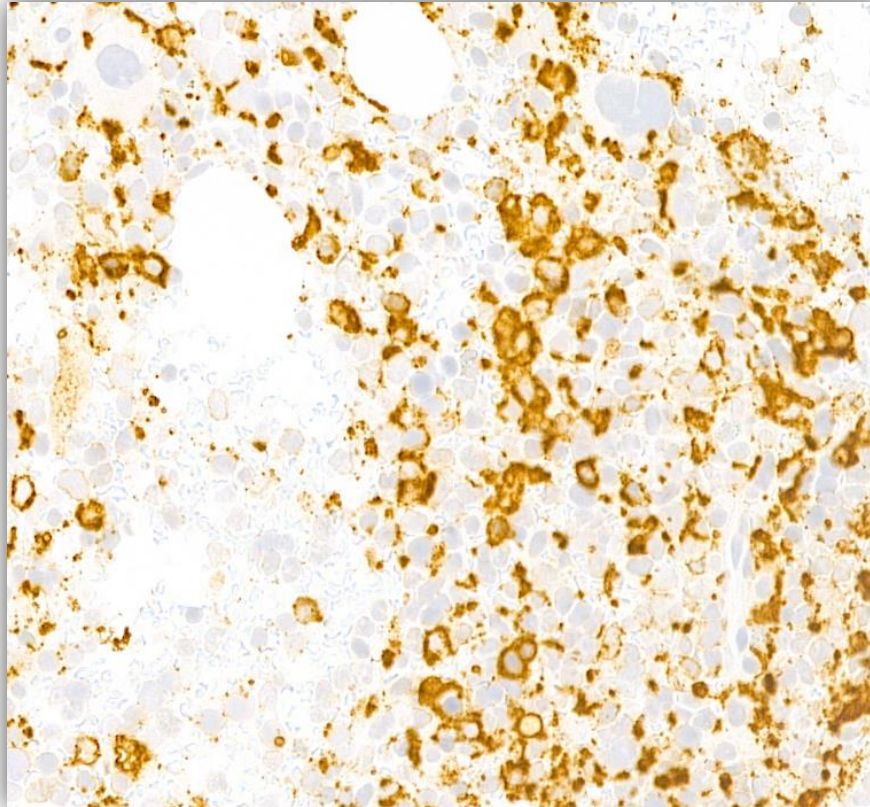
Dr. med. Stefan Geek
Facharzt für Humangenetik

Dr. rer. nat. Simone Heidemann
Fachhumangenetikerin (GfH)



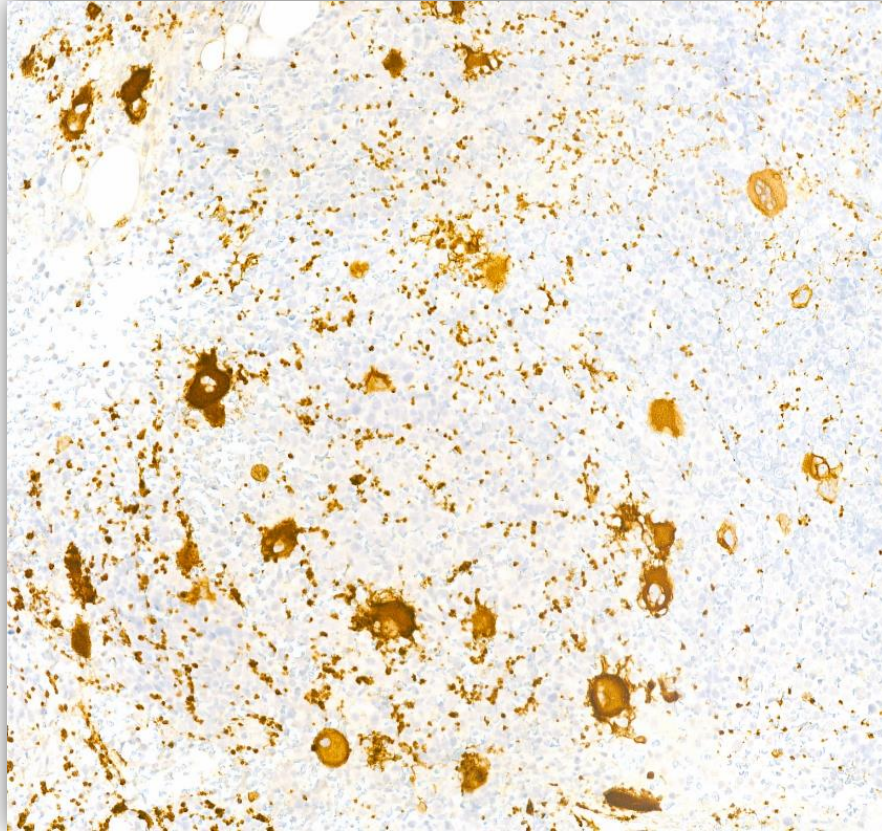
Fallbeispiel - Patientin, 86 Jahre

Bkt – CD68



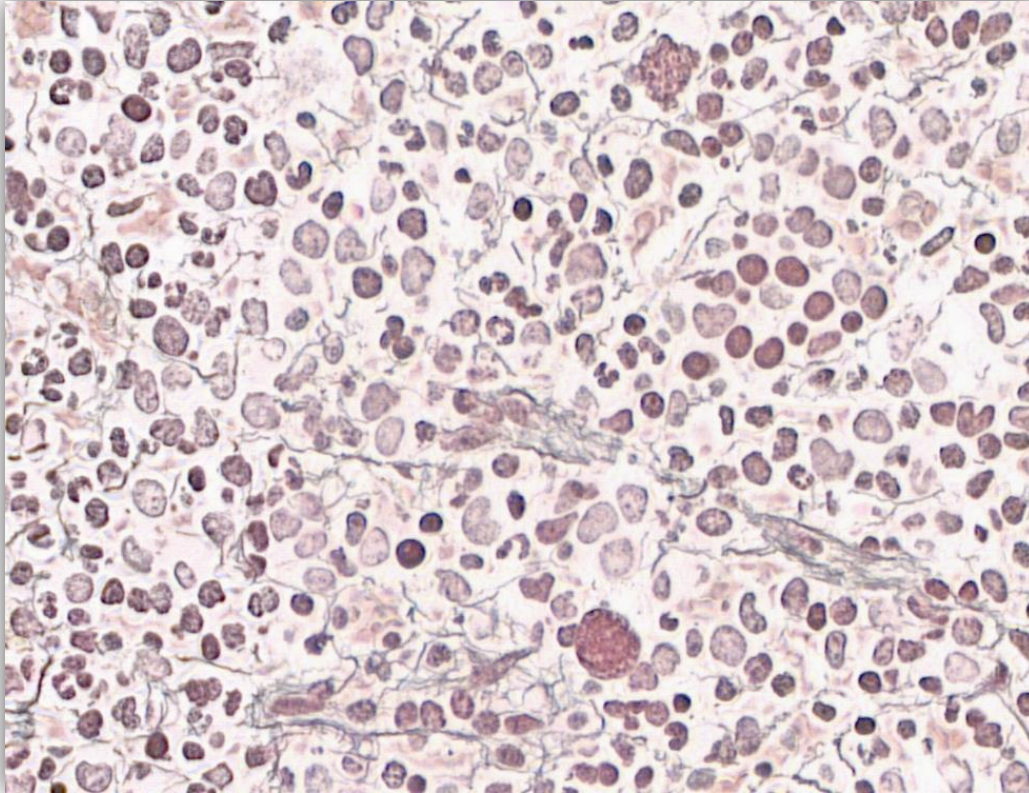
Fallbeispiel - Patientin, 86 Jahre

Bkt – CD61



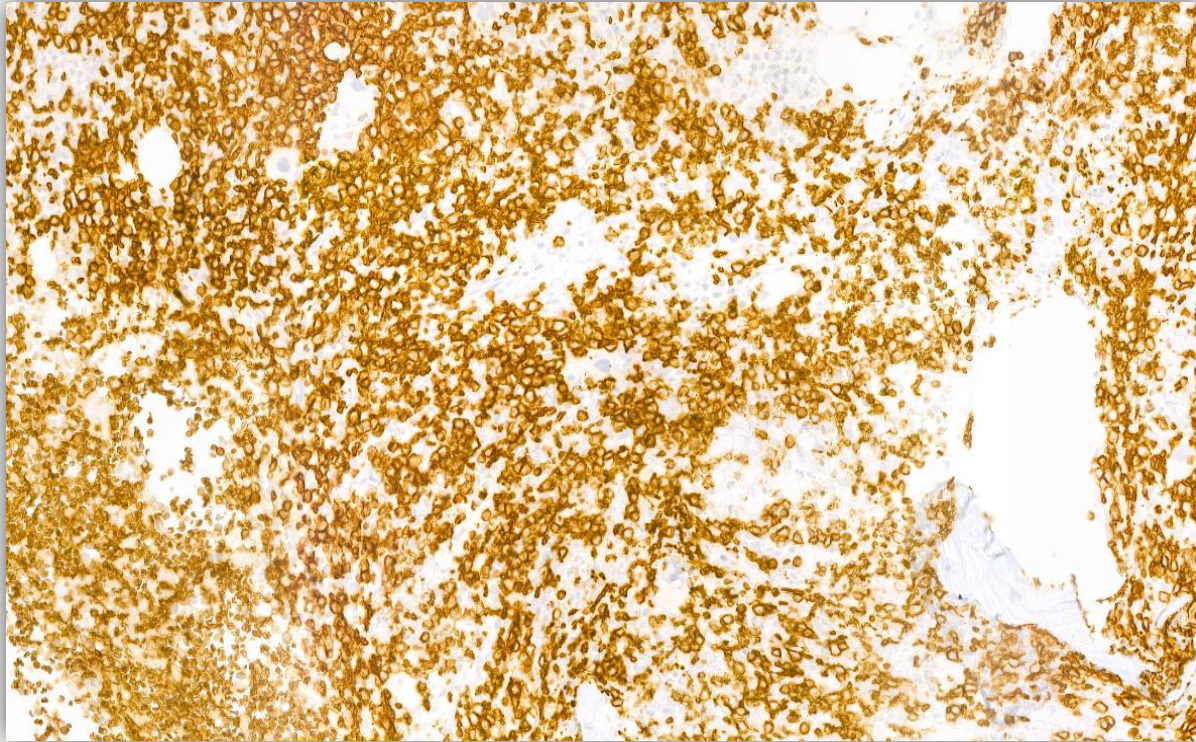
Fallbeispiel - Patientin, 86 Jahre

Bkt – Ag



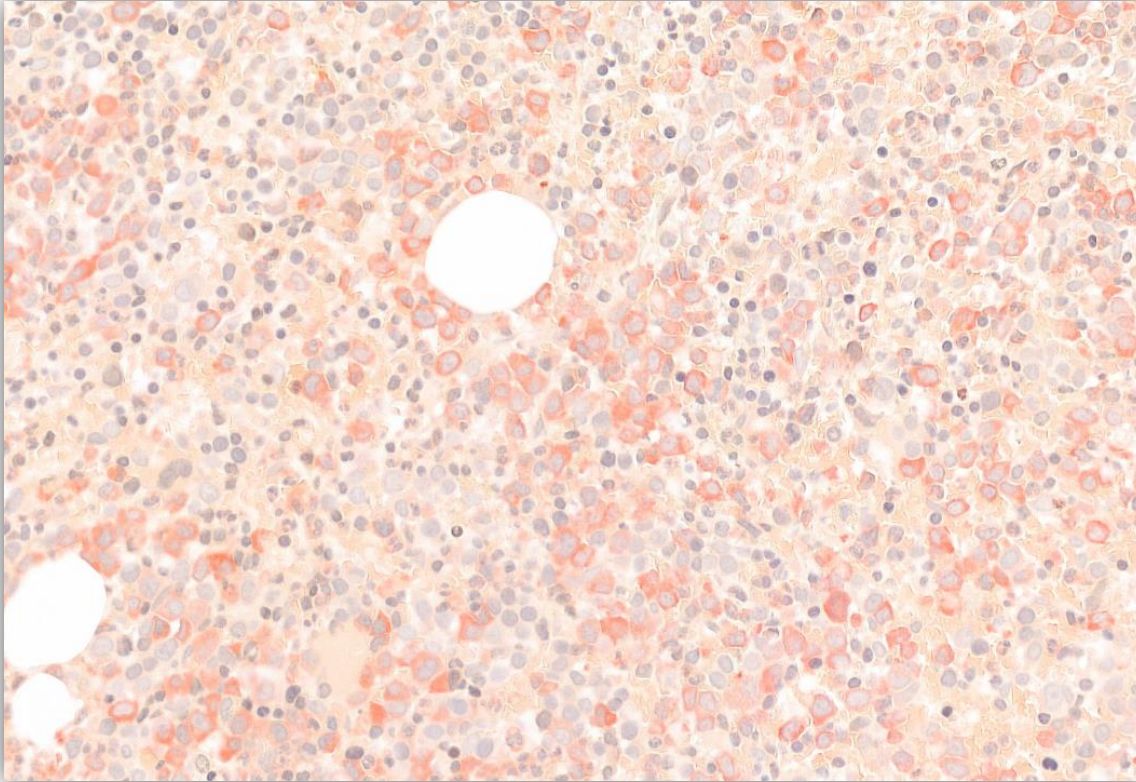
Fallbeispiel - Patientin, 86 Jahre

Bkt – Glycophorin A



Fallbeispiel - Patientin, 86 Jahre

Bkt – ASDCL



Fallbeispiel - Patientin, 86 Jahre

Molekulargenetik

Punktmutationen und InDels

Gen	Veränderung im Gen	Veränderung im Protein	Exon	Allelfrequenz
CUX1	c.2942dup	p.M981Ifs*78	19	13 %
JAK2	c.1849G>T	p.V617F	14	25 %
KIT	c.2447A>T	p.D816V	17	19 %
SF3B1	c.2230G>C	p.A744P	16	36 %
TET2	c.2861G>A	p.W954*	3	42 %
TET2	c.4393C>T	p.R1465*	10	44 %
STAG2	c.1109G>T	p.R370L	12	6 %

Fallbeispiel - Patientin, 86 Jahre

Diagnose

Kombination dreier miteinander verbundener hämatologischer Neoplasien:

1. **TET2- und JAK2-mutierte chronische myelomonozytäre Leukämie**
(ICD-O: M9945/3, ICD-10: C93.1/G)
2. **Myelodysplasie mit multilineärer Dysplasie und Vermehrung von Ringsideroblasten**
(ICD-O: M9993/3, ICD-10: D46.1)
3. **Wegen der KIT-Mutation eine systemische Mastozytose**
(ICD-O: M9741/3, ICD-10: D47.0/G)

Die letzte Erkrankung wäre dann in Zusammenschau aller Befunde auch als **systemische Mastozytose** mit assoziierten hämatologischen Neoplasien (**SM-AHM** – ICD-O: M9741/3; ICD-10: C96.2/G) zu klassifizieren.

MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIEN

Neue WHO-Klassifikation

Myeloproliferative Neoplasien (MPN)

- bleiben weitgehend unverändert

Table 1. Myeloproliferative neoplasms.

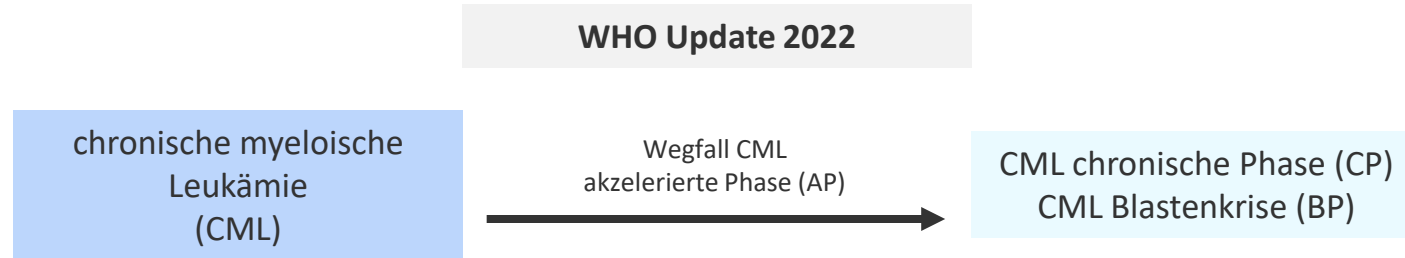
Chronic myeloid leukaemia	Anpassung
Polycythaemia vera	
Essential thrombocythaemia	
Primary myelofibrosis	
Chronic neutrophilic leukaemia	
Chronic eosinophilic leukaemia	Anpassung
Juvenile myelomonocytic leukaemia	Zugefügt
Myeloproliferative neoplasm, not otherwise specified	

→ PV: Kriterium einer erhöhten Zahl von ^{51}Cr -markierten Erythrozyten entfällt

Khoury et al.; *Leukemia*. 2022

Neue WHO-Klassifikation

Chronische myeloische Leukämie (CML)



Kriterien für die Diagnose eines Blastenschubs sind:

- ≥ 20 % Blasten im PB oder BM oder
- extramedulläre Blastenproliferate oder
- Nachweis von lymphatischen Blasten unabhängig von ihrem Anteil im PB oder BM

CML

Anpassungen in der WHO 5th edition

WHO Classification 4th edition:

chronische Phase (CP), akzelerierte Phase (AP) und Blastenphase (BP)

- reflektierte den natürlichen / unbehandelten Krankheitsverlauf
- AP unter TKI nur noch untergeordnete Rolle: heute relevanter sind Risikofaktoren für eine Progression in eine BP wie zusätzliche zytogenetische Aberrationen oder TKI-Resistenzmutationen in der Kinasedomäne von ABL1

WHO Classification 5th edition:

chronische Phase (CP) und Blastenphase (BP)

- akzelerierte Phase (AP) wird nicht mehr als eigenständiger Schritt in der Erkrankungsprogression angesehen, sondern gilt als *high-risk CP*
- Risikofaktoren für die *high risk CP* werden aufgeführt

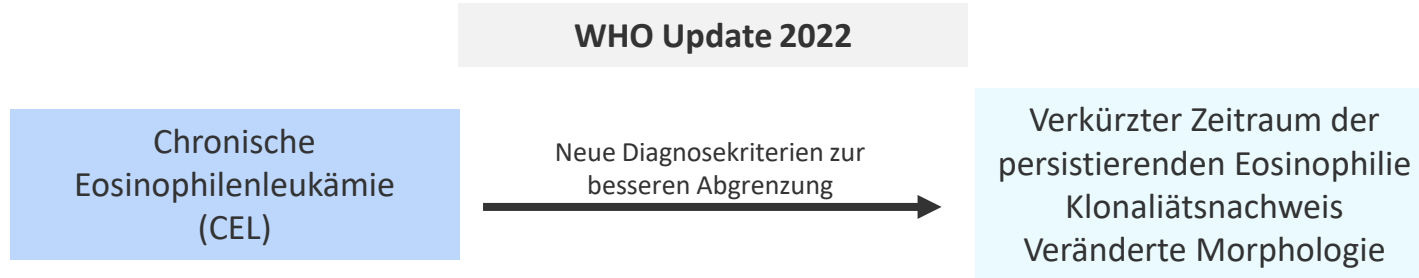
Table 7. Features associated with increased risk of progression in chronic phase CML according to the 2022 WHO Classification.

At Diagnosis (<i>Any of the Following</i>)
<ul style="list-style-type: none">- High ELTS score- 10–19% blasts in BM and/or PB ^a- ≥20% basophils in PB- Additional clonal cytogenetic abnormalities in Philadelphia-positive cells ^b- Clusters of small megakaryocytes (including micromegakaryocytes) with increased reticulin and/or collagen fibrosis.
Emerging on treatment (<i>any of the following</i>)
<ul style="list-style-type: none">- Failure to achieve a complete hematological response to the first TKI- Any indication of resistance to 2 sequential TKIs (excluding explicable causes, such as kinase domain mutations resistant to any of the administered TKIs)- Development of new additional chromosomal abnormalities- <u>Occurrence of compound mutations in the <i>BCR::ABL1</i> fusion gene during TKI therapy</u>

Notes: ^(a) the finding of lymphoblasts in PB or BM (even if <10%) is consistent with blast phase disease; ^(b) Additional clonal cytogenetic abnormalities include: second Philadelphia chromosome, -7, iso17q, complex karyotype, or 3q26.2 rearrangements. Abbreviations. BM = bone marrow; ELTS = European Treatment Outcome Study (EUTOS) long-term survival [75]; PB = peripheral blood; TKI = tyrosine kinase inhibitors.

Neue WHO-Klassifikation

Chronische Eosinophilenleukämie (CEL)



- persistierende Eosinophilie: Zeitraum von sechs Monaten auf vier Wochen reduziert
- morphologische Veränderungen des Knochenmarks sind zu beweisen
- erhöhter Blastenanteil im PB oder BM ersetzt nicht mehr den Nachweis der Klonalität
- Zur spezifischen Detektionen empfiehlt sich eine RNA-basierte Analytik, auch für unbekannte Fusionspartner (z.B. ArcherDX)

RNA-basierte NGS-Analyse

Es gibt verschiedene Ansätze



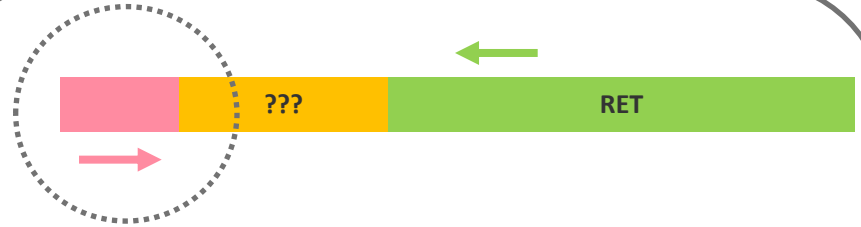
Prinzip:

- Zwei Fusionstranskript-spezifische Primer

Detektion von bekannten Fusionen

Nachteil

- nur bekannte Partner
- nur bekannte Bruchpunkte



Prinzip:

- Ein genspezifischer Primer (GSP)
- Ein universeller Primer

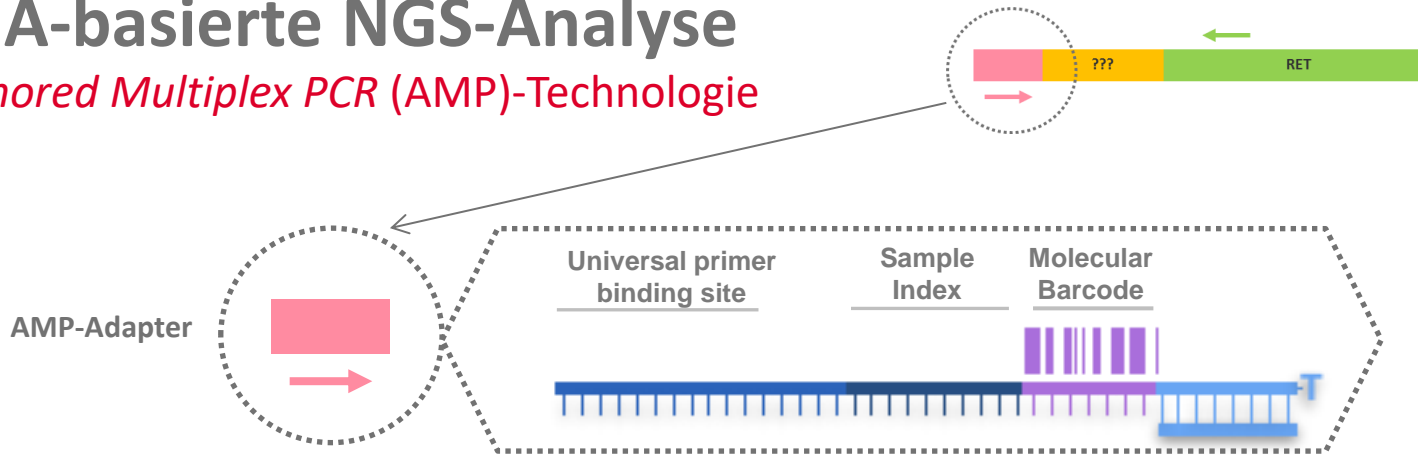
Detektion von unbekannt Fusionen

Vorteil:

- auch unbekannte Fusionspartner
- auch unbekannte Bruchpunkte

RNA-basierte NGS-Analyse

Anchored Multiplex PCR (AMP)-Technologie



AMP-Adapter

Wird vor der Amplifikation an jedes Molekül ligiert

Universal primer binding site

Bindungsstelle für den universellen Primer

Sample Index

Patientenspezifischer Barcode

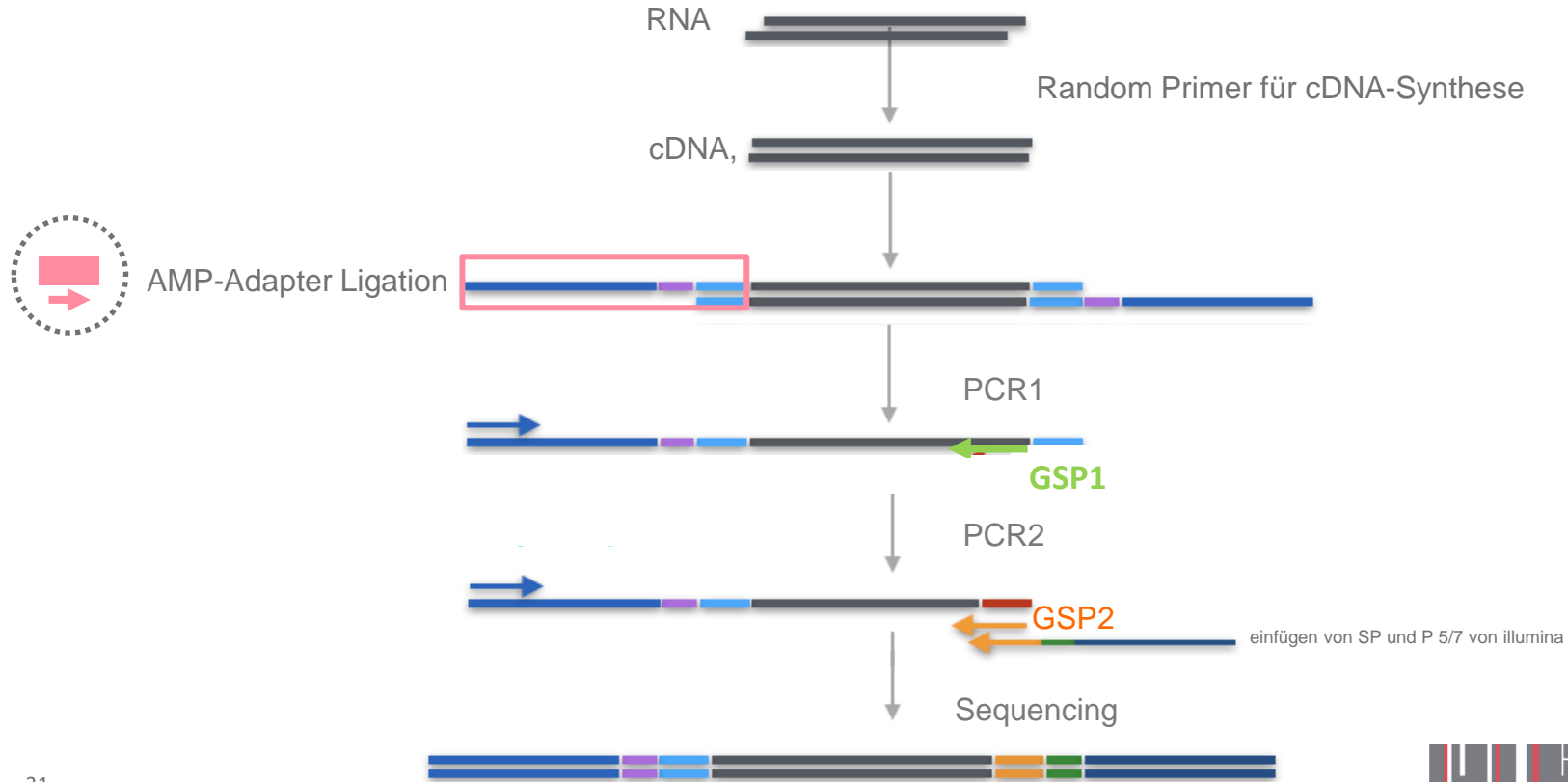
Molecular Barcode

8 bp Sequenz (Random) um jedes Molekül vor der Amplifikation einzigartig zu markieren

Wichtig für Einzelmolekülnachweis und herausrechnen von PCR-Duplikaten

RNA-basierte NGS-Analyse

AMP-Technologie am Beispiel von Archer FusionPlex



MASTOZYTOSE

Neue WHO-Klassifikation

Mastozytose

WHO Update 2022

Mastozytose

erweiterte Diagnosekriterien

neuer klinischer Subtyp

CD30-Expression
allg. aktivierende KIT-Mutationen
Knochenmark-Mastozytose


Minor-Kriterien:

- CD30-Expression auf den Mastzellen
- Nachweis jeder aktivierenden *KIT*-Mutation
 - z.B. Deletion von Codon 419 in Exon 8
 - z.B. Duplikation A502_Y503dup in Exon 9
 - Z.B. Mutation p.V560G
- erhöhter Spiegel der Serumtryptase von >20 ng/ml, wenn keine assoziierte hämatologische Neoplasie vorliegt

Neuer Subtyp: Knochenmark-Mastozytose

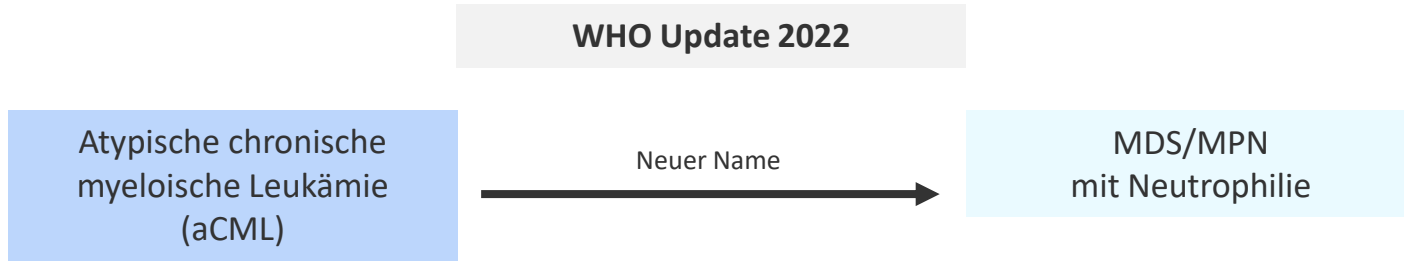
- erhöhter Mastzellgehalt im Knochenmark
- Abwesenheit von B-Findings (*KIT* p.D816V mit einer Allelfrequenz (VAF) von $\geq 10\%$), Hautläsionen und einem Tryptasespiegel von <125 ng/ml

Table 2. Mastocytosis types and subtypes.

Cutaneous mastocytosis
Urticaria pigmentosa/Maculopapular cutaneous mastocytosis
Monomorphic
Polymorphic
Diffuse cutaneous mastocytosis
Cutaneous mastocytoma
Isolated mastocytoma
Multifocalized mastocytoma
Systemic mastocytosis
Bone marrow mastocytosis 
Indolent systemic mastocytosis
Smoldering systemic mastocytosis
Aggressive systemic mastocytosis
Systemic mastocytosis with an associated haematologic neoplasm
Mast cell leukemia
Mast cell sarcoma

Neue WHO-Klassifikation

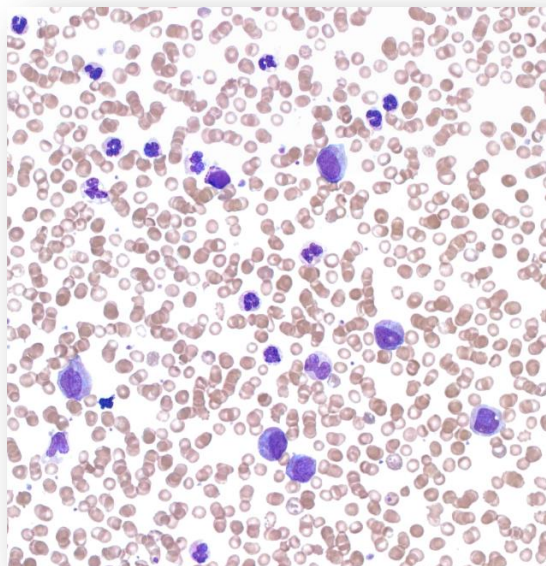
MDS/MPN mit Neutrophilie



- die atypische CML erhält einen neuen Namen: MDS/MPN mit Neutrophilie
- diagnostische Kriterien bleiben im Wesentlichen unverändert (z.B. BCR::ABL negativ)
- Zur molekularen Abgrenzung ist NGS-Analytik erforderlich, um z.B. folgende Gene zu untersuchen:
 - ASXL1
 - CBL
 - CSF3R
 - DNMT3A

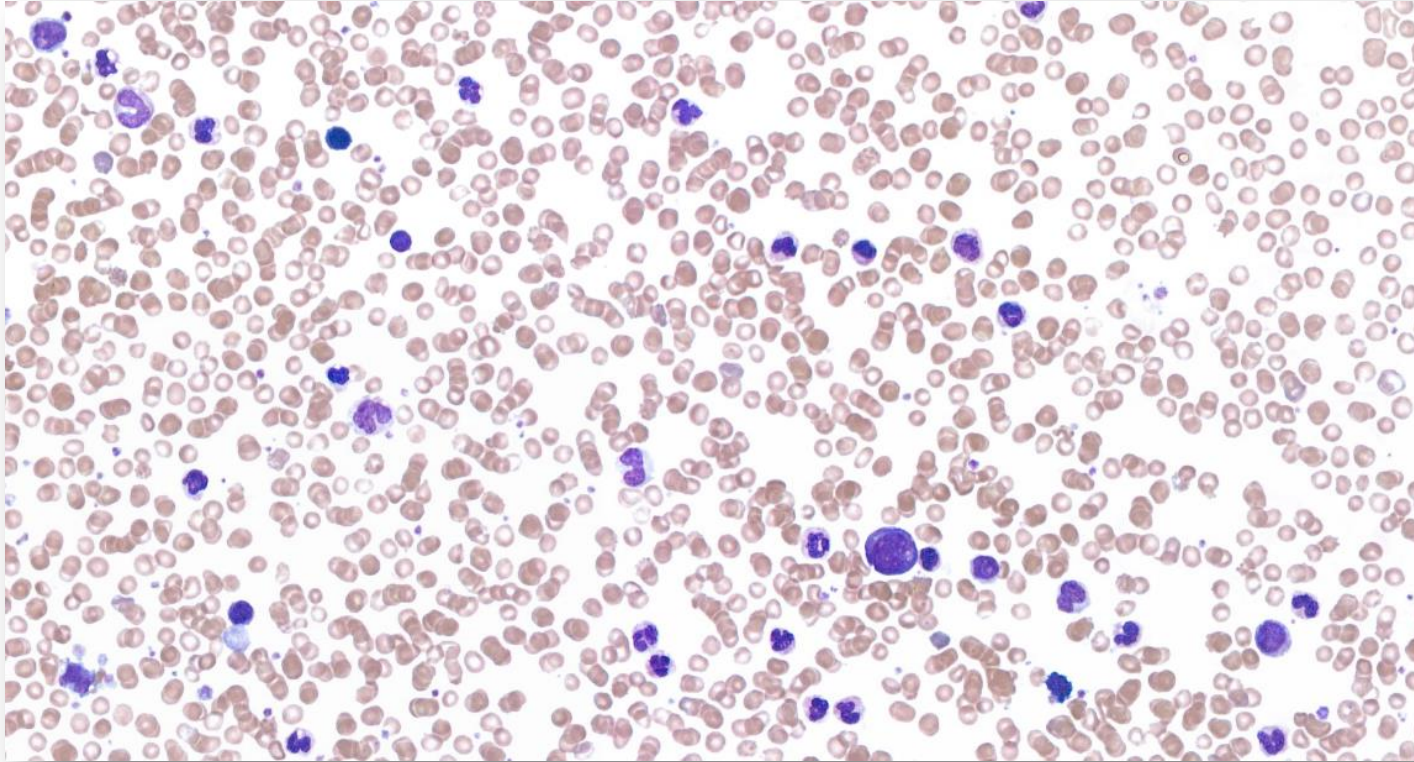
Mikroskopie: Fallbeispiel – klinische Fragestellung

Patient	männlich, 62 Jahre
Klinische Angaben:	Persistierende Leukozytose; Anämie; Thrombopenie
Fragestellung:	Verdacht auf CMML?



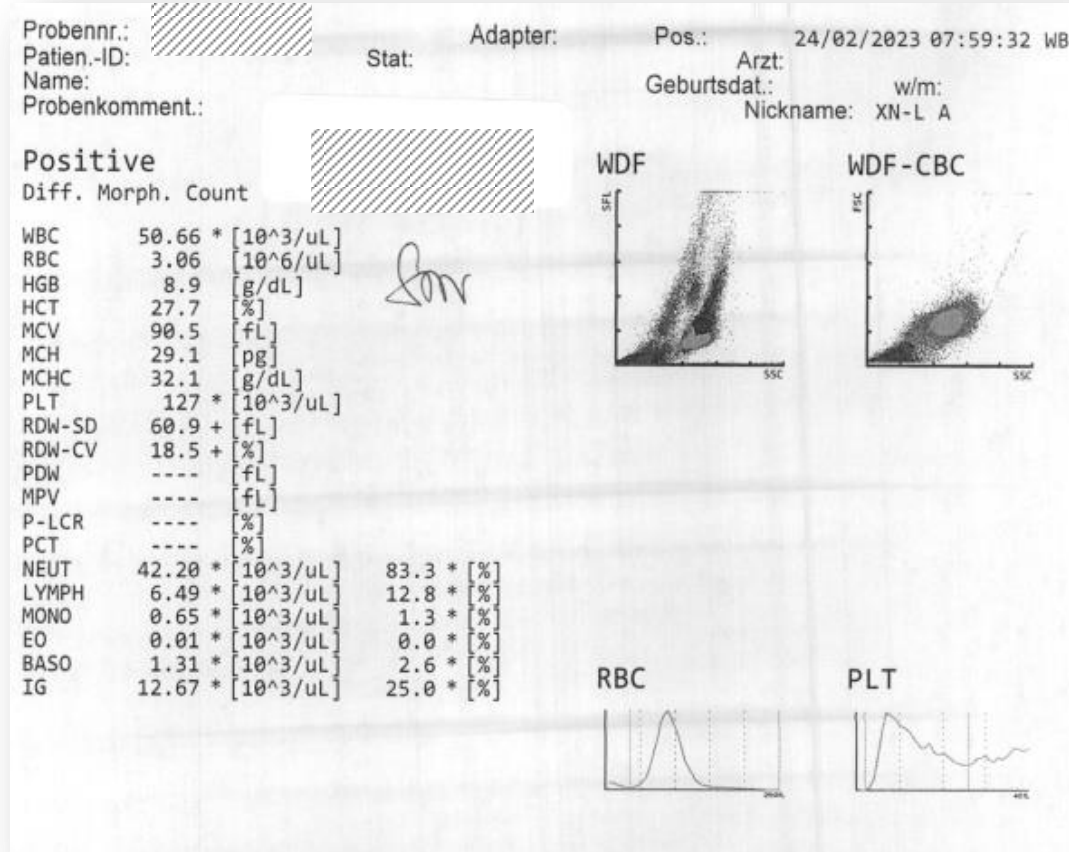
Fallbeispiel - Patient, 62 Jahre

Ausstrich KMB; Pappenheim



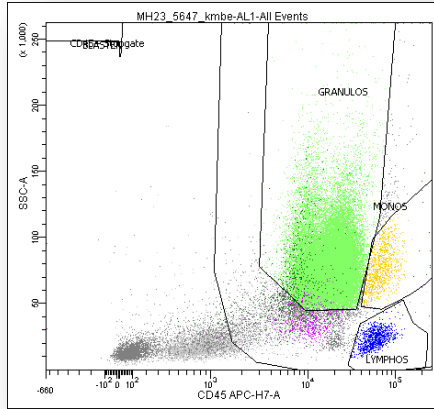
Fallbeispiel - Patient, 62 Jahre

Laborwerte

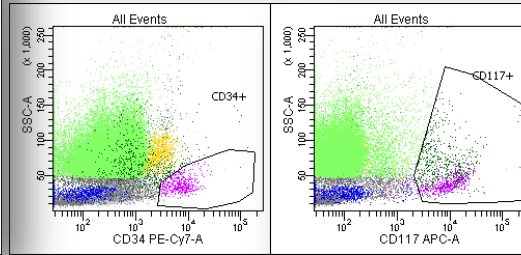


Fallbeispiel - Patient, 62 Jahre

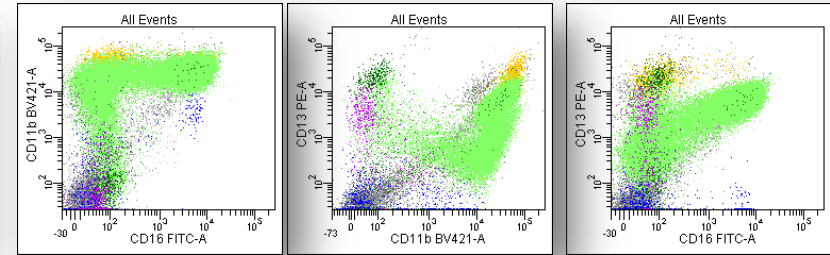
Durchflusszytometrie



Granulozyten mit niedrigem SSC und 1.5 % myeloischen Blasten



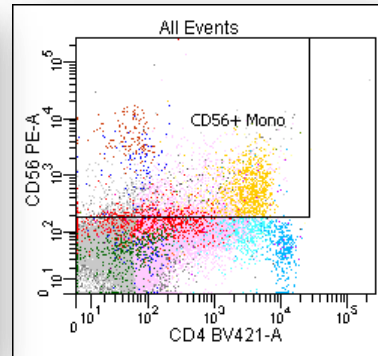
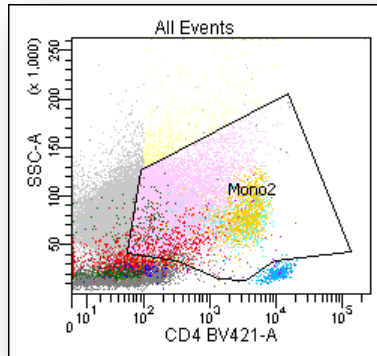
Granulozyten Ausreifung



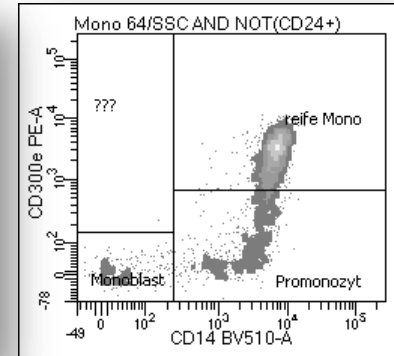
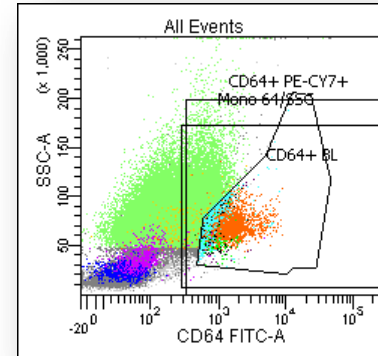
Fallbeispiel - Patient, 62 Jahre

Durchflusszytometrie

3,3 % Monozyten mit CD56+

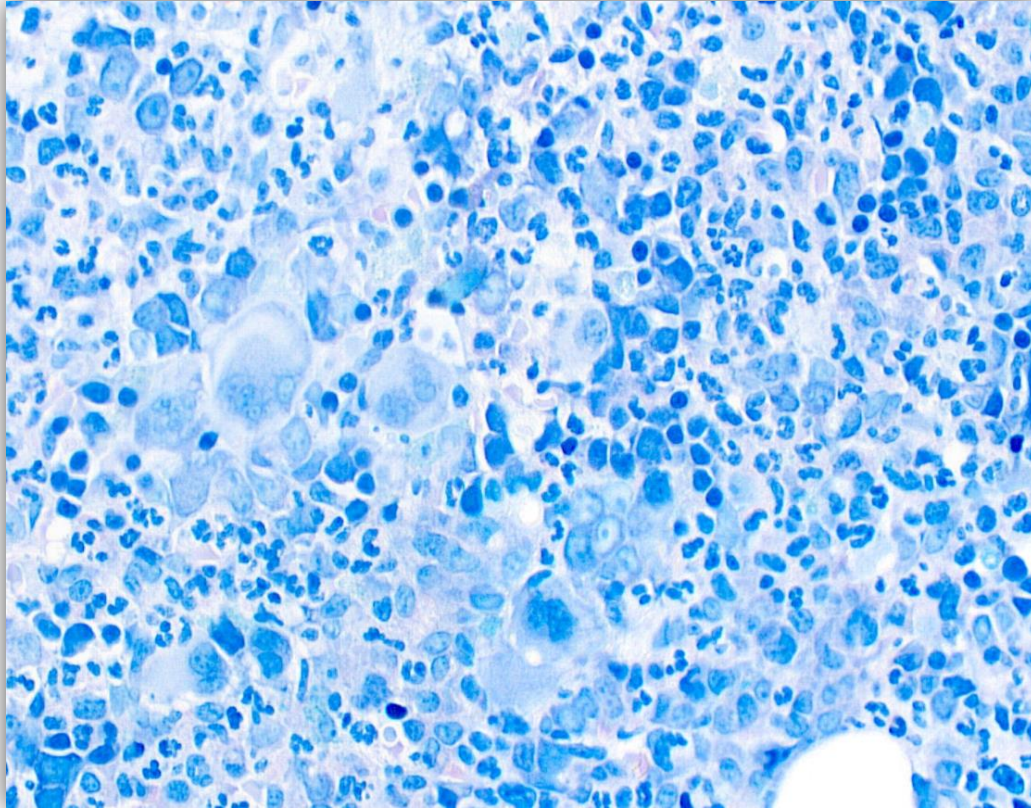


Population	% Parent
reife Mono	57.7
Promonozyt	30.6
Monoblast	11.6



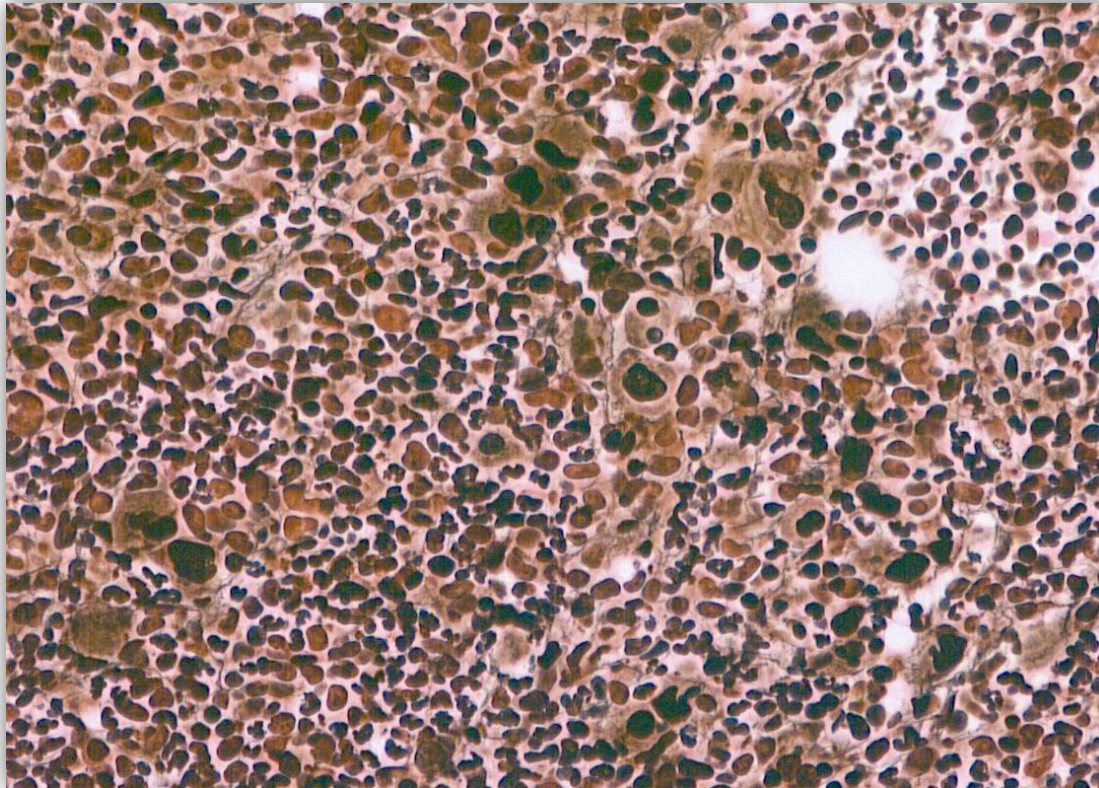
Fallbeispiel - Patient, 62 Jahre

Bkt - Giemsa



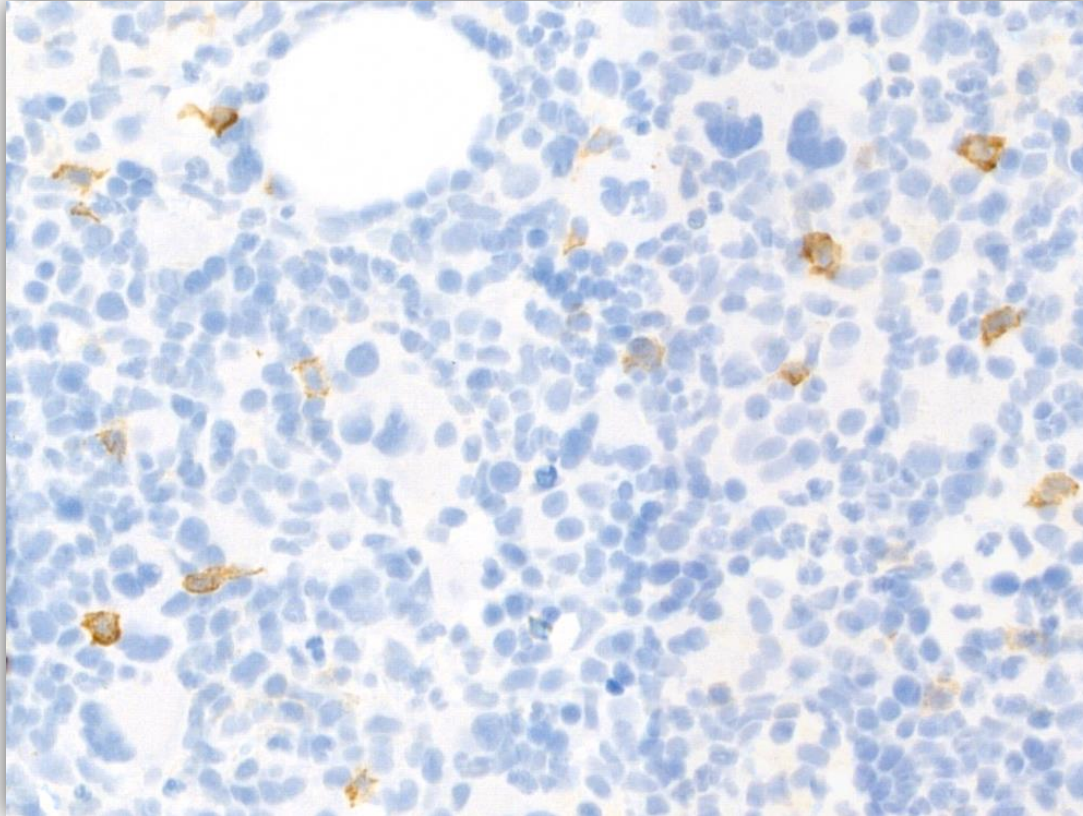
Fallbeispiel - Patient, 62 Jahre

Bkt - Gomori



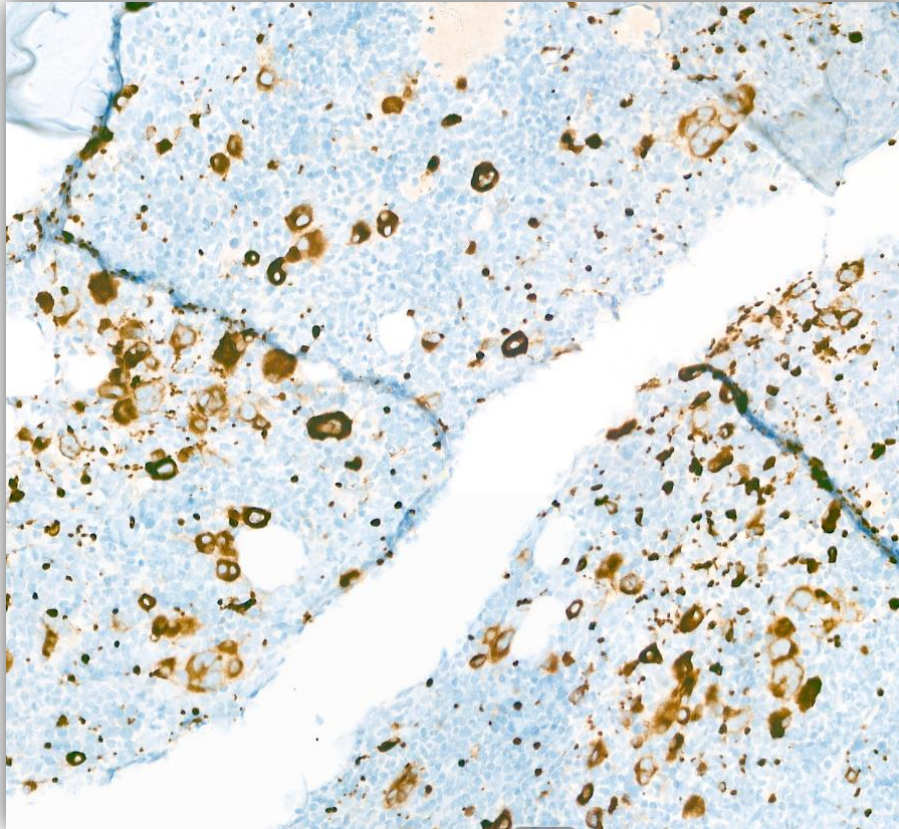
Fallbeispiel - Patient, 62 Jahre

Bkt – CD56



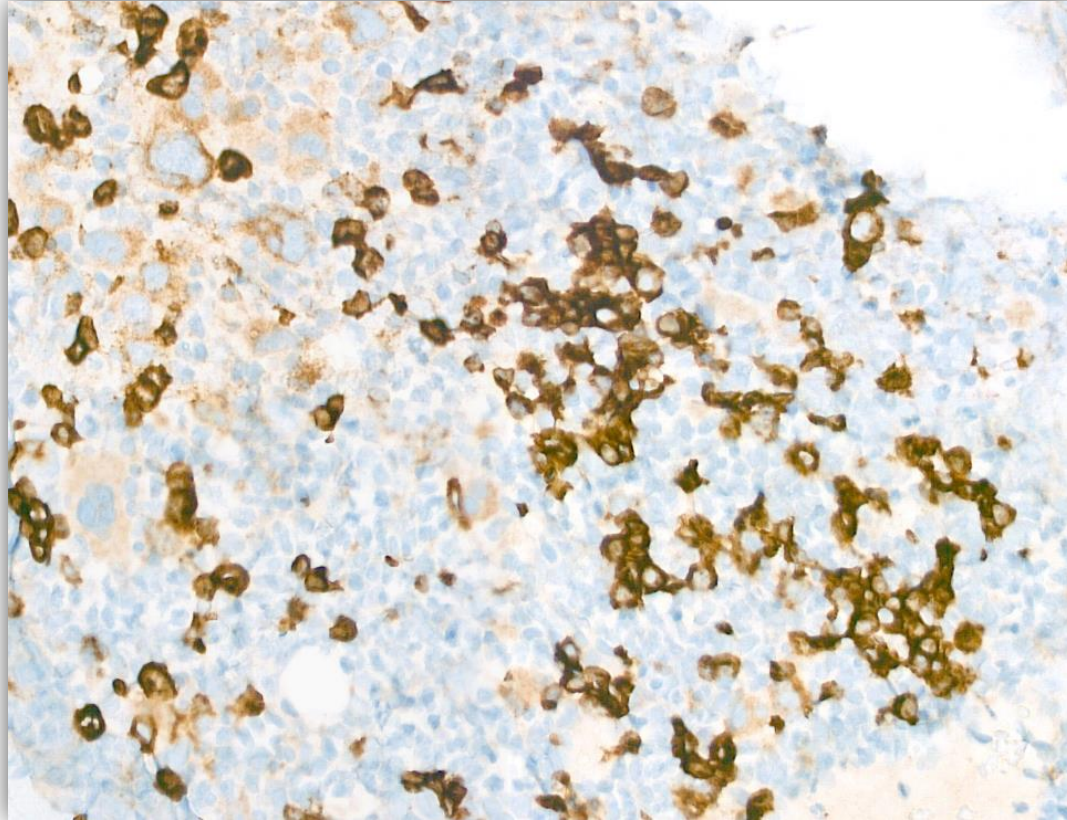
Fallbeispiel - Patient, 62 Jahre

Bkt – CD61



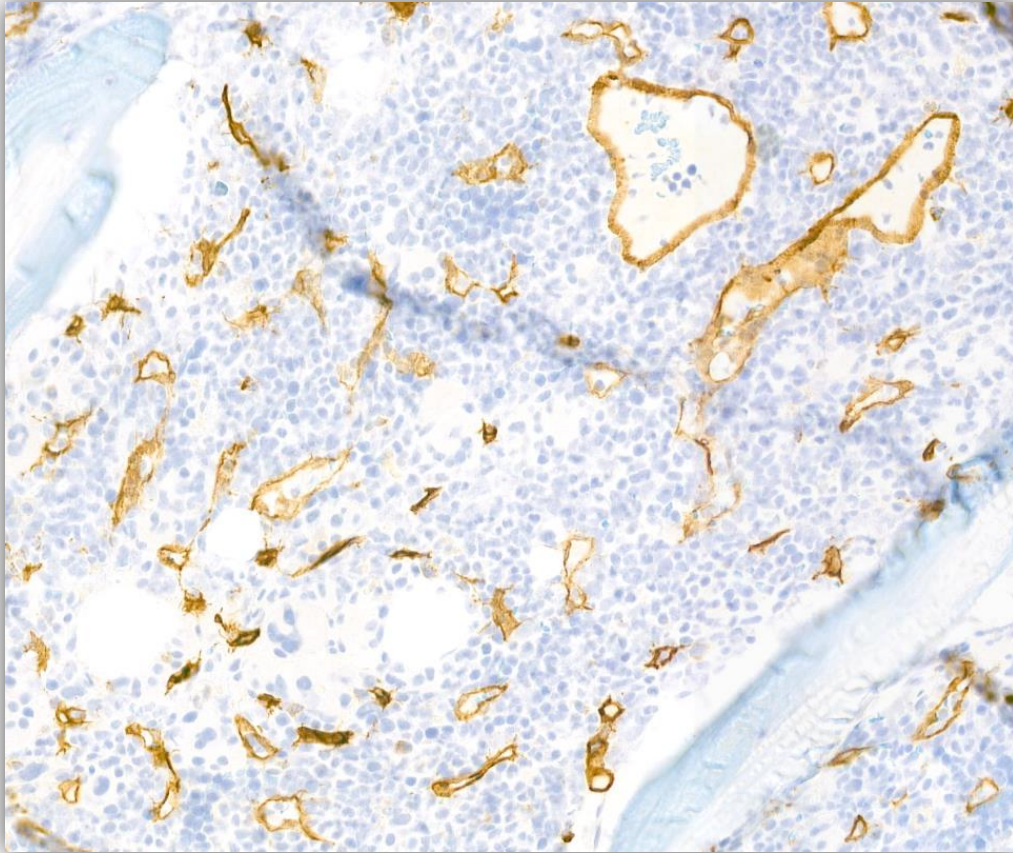
Fallbeispiel - Patient, 62 Jahre

Bkt – CD71



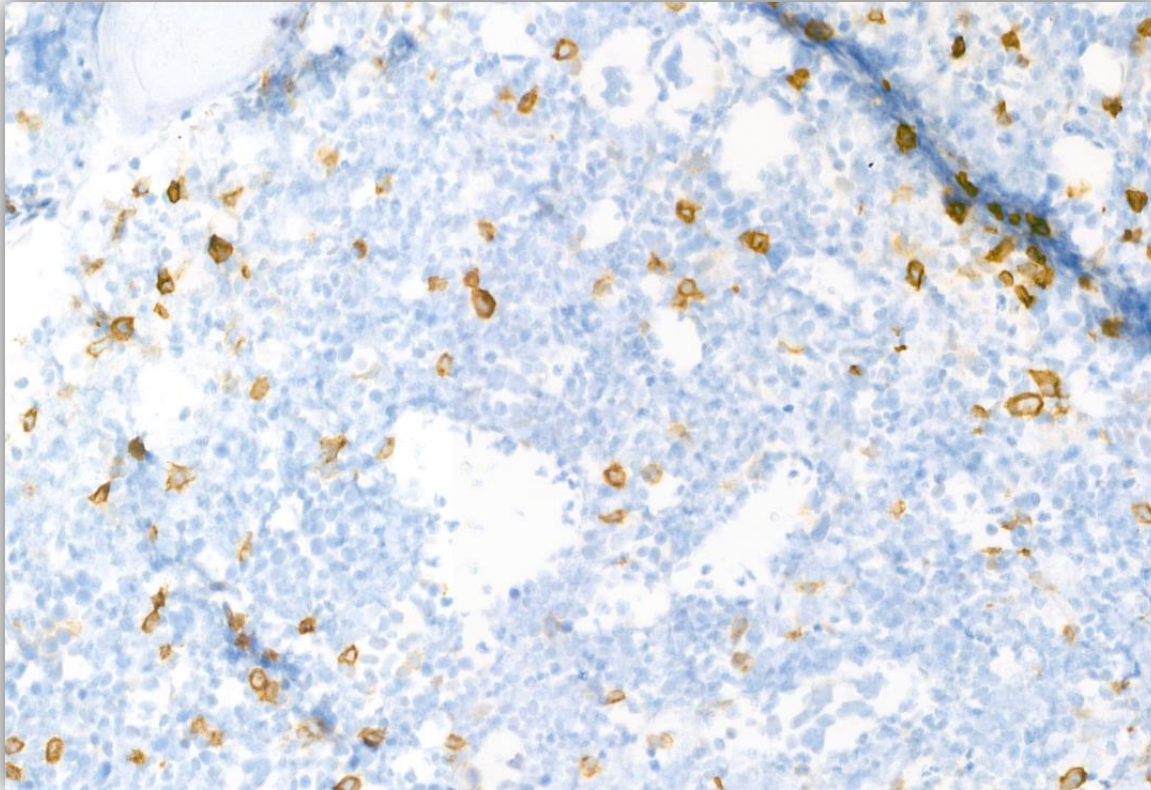
Fallbeispiel - Patient, 62 Jahre

Bkt – CD34



Fallbeispiel - Patient, 62 Jahre

Bkt – CD117



Fallbeispiel - Patient, 62 Jahre

Humangenetik



Institut für Tumorgenetik Nord
Steintorweg 23 · D-24106 Kiel

Herrn CA Prof. Dr. med. Stang
Asklepios Klinik Barmbek
Hämatologie/Oncologie
Rübenkamp 220
22307 Hamburg

Vorab per Fax: 040-18 18 82 31 39

Nachrichtlich: Hämatopathologie Hamburg (HpH), Fangdeckstr. 75A, 22547 Hamburg (per Fax: 040-707085-210)

Patient/in: 

Entnahmedatum: keine Angabe
Eingangsdatum: 24.02.2023
Material: Knochenmark

Diagnose bzw. klinische Fragestellung bei Materialeingang: V.a. CMML; Inzwischen wurde eine MPN/MDS-U, DD PMF, diagnostiziert (siehe Befund HpH vom 03.03.2023).

Chromosomenanalyse nach R-Bandendarstellung

Material	Zellzahl (*10 ⁶)	Kulturen	normal	aberrant	Banden	Ergebnis
KM	197	A-24h	0	10	100-200	klonal!

! chromosomal aberranter Klon mit einer Insertion von Material aus dem langen Arm von Chromosom 12 in den langen Arm von Chromosom 21

Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung an Zellen der unstimulierten 24 Stunden Kultur

Sonde/Region	Firma	analyisierte Zellen	normal (%)	aberrant (%)	Ergebnis
SCFD2; CHIC2; PDGFRA; KIT (4q12)	Metasystems	200	100	0	unauffällig
PDGFRB; BAP (5q32-33.1)	Metasystems	200	100	0	unauffällig
BCR (22q11.2)/ABL1 (9q34.1) DF	Metasystems	200	100	0	unauffällig
RUNX1; BAP (21q22.1)	Metasystems	200	100	0	unauffällig

Karyotyp nach ISCN: 46,XY,ins(21;12)(q21;q13q23)[10], nuc ish (SCFD2, CHIC2, PDGFRA/KIT) x 2, (PDGFRB prox, PDGFRB dist) x 2, (ABL1, BCR) x 2, (RUNX1 prox, RUNX1 dist) x 2

Beurteilung:
In dem untersuchten Knochenmark ließ sich zytogenetisch eine **Insertion (21;12) nachweisen**. Molekulärzytogenetisch war ein chromosomal aberranter Klon mit einer Philadelphia-Translokation bzw. BCR-ABL1-Fusion, Veränderungen der Gene *PDGFRA* in 4q12 oder *PDGFRB* in 5q32-33.1 oder einem Bruchereignis im *RUNX1*-Genort **nicht nachweisbar**. Insgesamt ist dieser Befund vereinbar mit einer MPN/MDS-U, ist jedoch für diese Entität nicht spezifisch. Die mit einem aggressiven Verlauf einhergehenden komplexen Chromosomenveränderungen waren **nicht nachweisbar**.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. rer. nat. Simone Heidemann
FachHumangenetikerin (GH)



Dr. med. Lana Harder
Fachärztin für Humangenetik

Institut für Tumorgenetik Nord
Steintorweg 23
D-24106 Kiel

Dr. med. Lana Harder
Tel.: 0431-260928-30
E-Mail: harder@tumorgenetik-nord.de

Sekretariat
Tel.: 0431-260928-0
FAX: 0431-260928-13
E-Mail: institut@tumorgenetik-nord.de
Internet: www.tumorgenetik-nord.de

Kooperationspartner
Institut für Hämatopathologie Hamburg

Datum: 03.03.2023
A 30203 - L 137023 - MH564723 - sh-ah



Seite 1 von 1

Fallbeispiel - Patient, 62 Jahre

Molekulargenetik

Punktmutationen und InDels

Gen	Veränderung im Gen	Veränderung im Protein	Exon	Allelfrequenz
ASXL1	c.1934dup	p.G646Wfs*12	13	31 %
IDH2	c.419G>A	p.R140Q	4	45 %
JAK2	c.1849G>T	p.V617F	14	30 %
U2AF1	c.470A>G	p.Q157R	6	44 %
ZRSR2	c.269A>T	p.K90M	4	100 %

Fallbeispiel - Patient, 62 Jahre

Diagnose

Es handelt sich um eine Kombination zweier unabhängiger myeloproliferativer bzw. myeloproliferativ/neoplastischer Entitäten.

Zum einen liegt eine **primäre Myelofibrose mit JAK2- und ASXL1-Mutation (ICD-O: 9961/3, ICD-10: D47.4)** vor.

In Zusammenschau mit den Laborwerten aus dem peripheren Blut und der Immunphänotypisierung des Knochenmarkes sowie der Histologie des Beckenkammtrepanates besteht zusätzlich eine **MDS/MPN mit Neutrophilie (ICD-O: 9876/3, ICD-10: C92.2)**. (Nach alter WHO: atypische CML, Bcr-abl neg.)

Ohne die genaue molekulargenetische Analyse wäre hier eine Unterscheidung der beiden voneinander unabhängigen Krankheiten nicht möglich gewesen. Früher wurden diese Konstellationen bei morphologisch/immunphänotypisch in die Kategorie MPN/NGS-U eingeordnet. Zusätzlich konnte eine Variante unbekannter funktioneller Signifikanz im ZRSR2-Gen nachgewiesen werden.

KLONALE HÄMATOPOESE

Neue WHO-Klassifikation

Klonale Hämatopoese

WHO Update 2022

Klonale Hämatopoese
(CH)

Neue Kategorie
Myeloid precursor lesions

Inkl. CH, CHIP, CCUS

Myeloid precursor lesions

Klonale Hämatopoese (CH)

Klonale Hämatopoese unbestimmten Potentials (CHIP)

Klonale Zytopenie unklarer Signifikanz (CCUS)

CHIP

- Form der CH, die mit myeloischen Neoplasien assoziierte Mutationen mit einer Allelfrequenz (VAF) von mindestens 2% in Abwesenheit unerklärter Zytopenien

CCUS

- eine CHIP in Verbindung mit mind. einer persistierenden, durch hämatologische und nicht-hämatologische Erkrankungen nicht erklärbaren Zytopenie

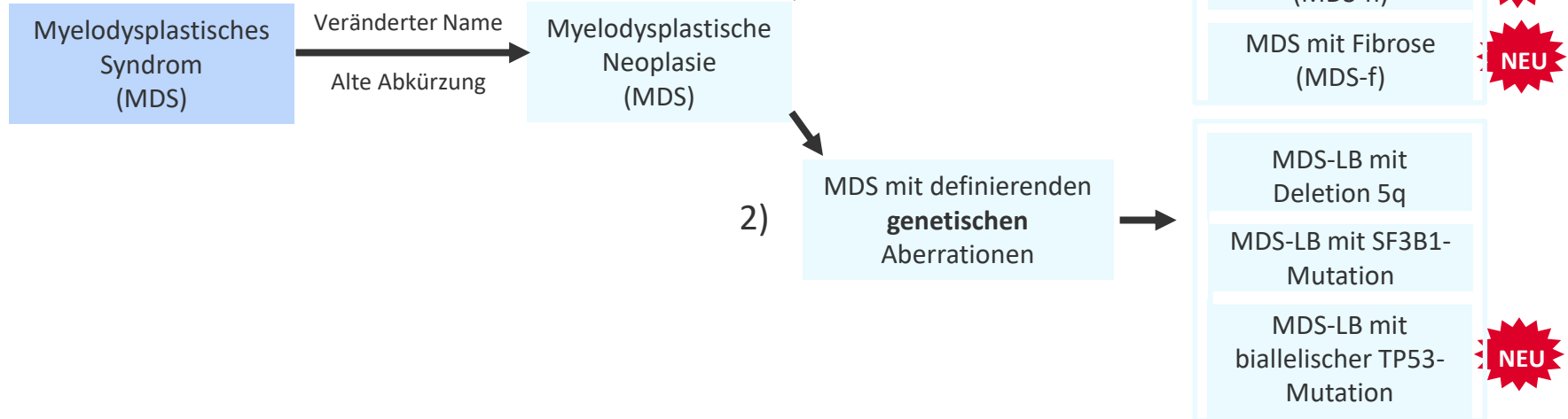
MYELOYDYSPLASTISCHE NEOPLASIEN

Neue WHO-Klassifikation

Myelodysplastische Neoplasien (MDS)

Neue Systematik mit neuen Untergruppen:

- 1) morphologischen Veränderungen
- 2) genetischen Aberrationen
- 3) Keine MDS-unklassifizierbar mehr



Neue WHO-Klassifikation

Myelodysplastische Neoplasien (MDS)

Table 3. Classification and defining features of myelodysplastic neoplasms (MDS).

	Blasts	Cytogenetics	Mutations
MDS with defining genetic abnormalities			
MDS with low blasts and isolated 5q deletion (MDS-5q)	<5% BM and <2% PB	5q deletion alone, or with 1 other abnormality other than monosomy 7 or 7q deletion	
MDS with low blasts and <i>SF3B1</i> mutation ^a (MDS- <i>SF3B1</i>)		Absence of 5q deletion, monosomy 7, or complex karyotype	<i>SF3B1</i>
MDS with biallelic <i>TP53</i> inactivation (MDS-bi <i>TP53</i>)	<20% BM and PB	Usually complex	Two or more <i>TP53</i> mutations, or 1 mutation with evidence of <i>TP53</i> copy number loss or cnLOH
MDS, morphologically defined			
MDS with low blasts (MDS-LB)	<5% BM and <2% PB		
MDS, hypoplastic ^b (MDS-h)			
MDS with increased blasts (MDS-IB)			
MDS-IB1	5–9% BM or 2–4% PB		
MDS-IB2	10–19% BM or 5–19% PB or Auer rods		
MDS with fibrosis (MDS-f)	5–19% BM; 2–19% PB		

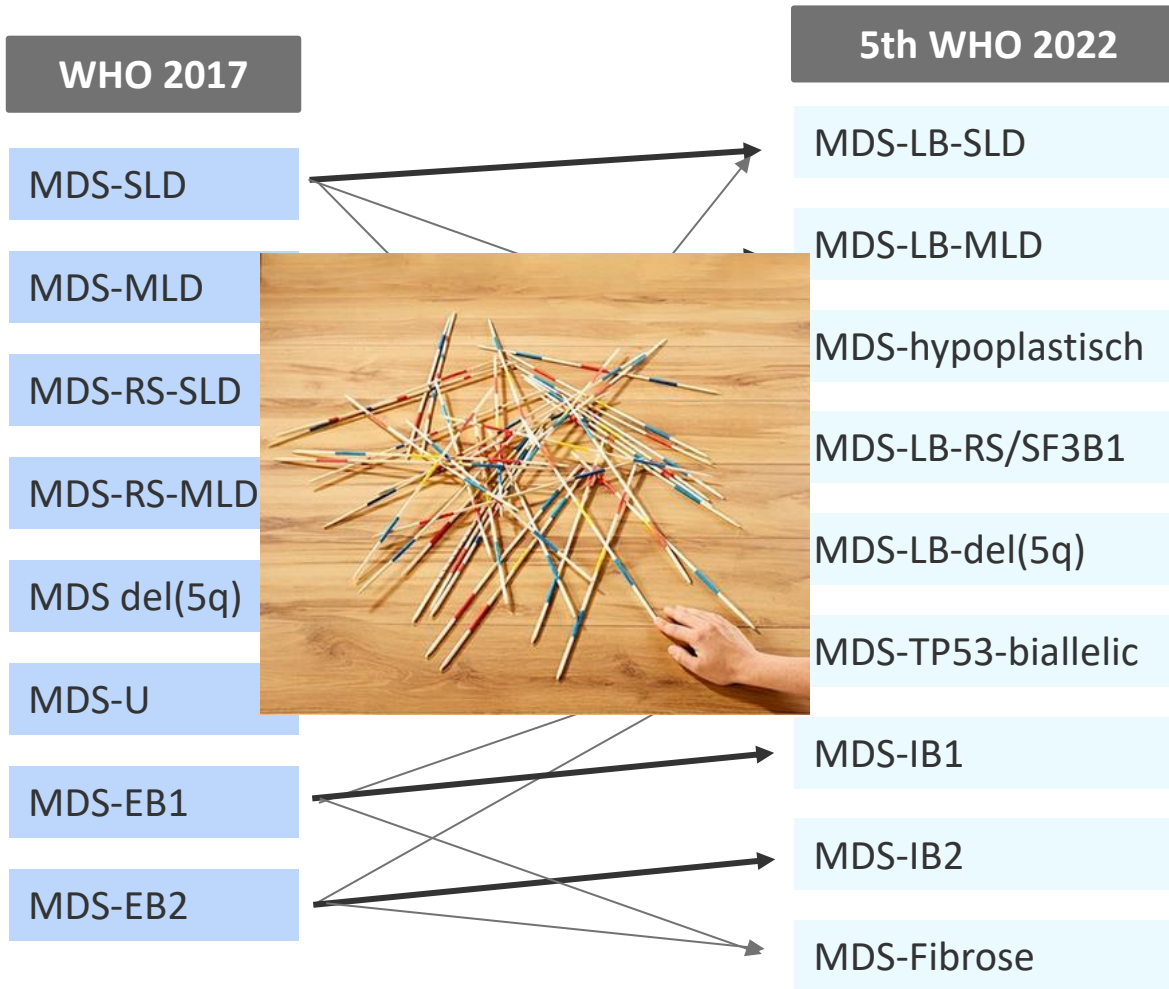
^aDetection of ≥15% ring sideroblasts may substitute for *SF3B1* mutation. Acceptable related terminology: MDS with low blasts and ring sideroblasts.

^bBy definition, ≤25% bone marrow cellularity, age adjusted.

BM bone marrow, PB peripheral blood, cnLOH copy neutral loss of heterozygosity.



MDS



LB = *low blast*

Neue WHO-Klassifikation

MDS hypoplastisch (MDS-h)

- Morphologische Dysplasie in myeloischen Zellen
 - Anteil an Blasten in BM <5%; in PB <2%
 - Verringerte Zellularität von <25% in BM (BKT)

 - Hypoplasien auf dem Boden hereditärer *GATA2*-, *DDX41*-Mutationen, Fanconi-Anämien und Telomeropathien müssen ausgeschlossen werden
 - unterscheiden sich von den übrigen Entitäten durch den T-Zell-vermittelten Angriff auf Stammzellen und hämatopoetische Progenitoren
- Neue, separate Entität; bisher noch ohne genetischen Marker
- Spannend, ob sich zukünftig hier ein genetischer Marker etabliert

Neue WHO-Klassifikation

MDS with increased blasts (MDS-IB)

- Dysplasie in mind. einer Zelllinie
- Blastenanteil zwischen 5-19 % in BM
- und/oder Blastenanteil zwischen 2-19 % in PB
- 3 Subtypen:
 - MDS-IB1
 - 5-9% Blasten in BM / 2-4% Blasten in PB
 - ohne Fibrose Grad 2 oder 3
 - MDS-IB2
 - 10-19% Blasten in BM / 5-19% Blasten in PB
 - ohne Fibrose Grad 2 oder 3
 - MDS-F
 - 5-19% Blasten in BM / 2-19% Blasten in PB
 - mit Fibrose Grad 2 oder 3

→ Histologie essentiell, um den Fibrosegrad zu bestimmen

Neue WHO-Klassifikation

MDS *with low blasts* und isolierter 5q-Deletion

- Isolierte del(5q)
- oder assoziiert mit einer weiteren zytogenetischen Veränderung (außer Monosomie 7 oder del(7q))

- Wichtig zu beachten: sollte zusätzlich zur del(5q) eine SF3B1-Mutatioion vorliegen, so zählen die Erkrankung trotzdem zum MDS-del5q eben mit SF3B1-Mutation und nicht zu MDS-SF3B1

Neue WHO-Klassifikation

MDS *with low blasts* und SF3B1-Mutation

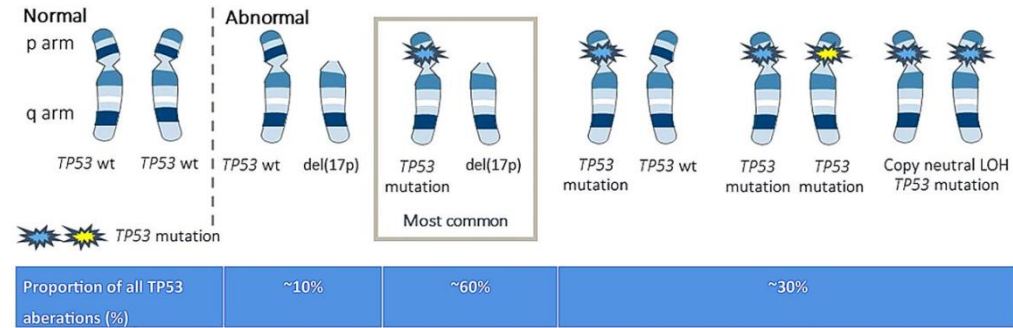
- Dysplasie in mind. einer Zelllinie
 - die Unterscheidung von ehemals RS-SLD oder RS-MLD entfällt
- RS mind. 5%
- *low blast count*
- und positiver Nachweis einer SF3B1-Mutation

- oder mind. 15% RS als Surrogatmarker statt einer SF3B1-Mutation

Neue WHO-Klassifikation

MDS mit biallelischer TP53-Mutation

- Als vorläufiger Subtyp beschrieben
- Dysplasie in mind. einer Zelllinie
- Weniger als 30% immature erythroide Zellen
- Bestimmung von TP53-Mutationsstatus essentiell
 - Multi-hit TP53-Mutationen sind
 - Eine TP53-Mutation mit VAF >50%
 - Eine TP53-Mutation mit 17p loss (Zytogenetik)
 - Eine TP53-Mutation mit LOH an TP53-Genlokus (Zytogenetik)
 - Zwei TP53-Mutationen
- Unabhängig von anderen Parametern aus der Morphologie, Zytogenetik, Molekulargenetik oder Klinik
- Zur Detektion eines biallelischen Mutationsstatus ist eine Sequenzierung des TP53-Gens in Kombination mit FISH, vergleichender genomischer Hybridisierung oder SNP-Array zur Ermittlung der Kopienzahl erforderlich.
- Eine TP53-Mutation mit einer VAF von >50% im Next Generation Sequencing (NGS) ist ein starker Hinweis, aber kein Beweis für ein MDS-biTP53



Campo et al., Haematologica, 2018

Neue WHO-Klassifikation

Verschiedene Schritte in der Diagnostik für MDS

	Zytologie	Histologie	Genetik
Blasten in PB	<2% vs. 5-19%		
Blasten in BM	<5% vs. 5-9% vs. 10-19%		
Dysplasie	SLD vs. MLD		
Ringsideroblasten	<5% vs. > 15%		
SF3B1-Mutation			SF3B1-Mutation
Fibrose		Grad 0/1 vs. 2/3	
Zellularität		Hypo- vs. non-Hypozellulär	
Karyotyp			Del(5q) +/- zusätzlicher Anomalien (außer chr.7 Anomalien oder 17p)
TP53-Mutation			mutiert vs. biallelischer Veränderung

Molekulargenetik in der Klassifikation

Mehr Fakten – Mehr Informationen – Mehr Kosten

Vorteil:

- Besser reproduzierbar als histologische Kriterien
- Nachweis für Klonalität
- Wichtiger Faktor für die Anwendung von IPSS-M

Nachteil:

- NGS ist weltweit nicht überall verfügbar
- Standards für molekulargenetische Testung essentielle
- Relativ hohe Kosten

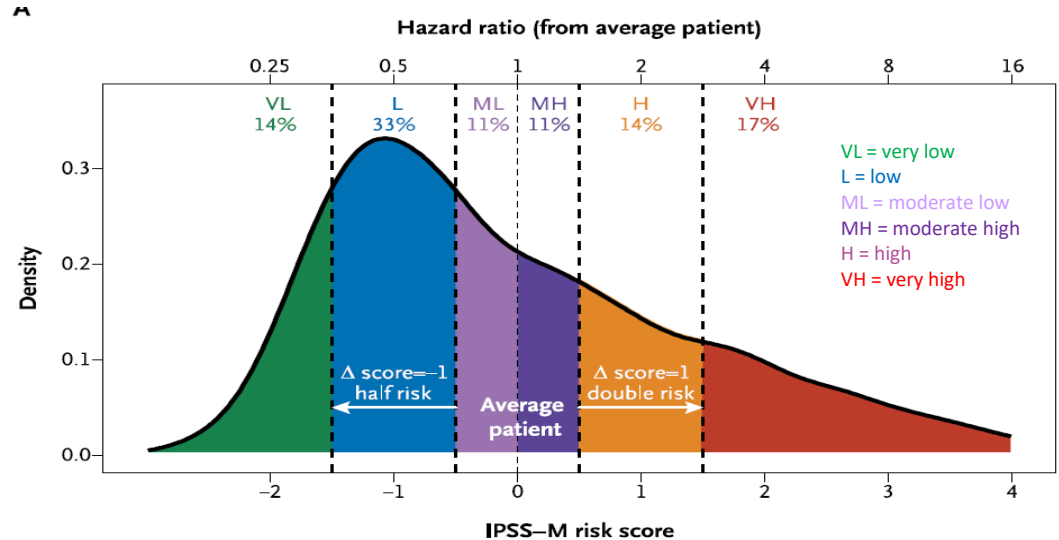
IPSS-Molecular (IPSS-M)

Molecular international prognostic scoring system

Welche Daten werden für die Berechnung des

IPSS-M benötigt?

1. Laborwerte
 - (z.B. Hämoglobinwert)
2. Zytogenetik
 - (z.B. del5q)
3. Molekulargenetik
 - (z.B. u.a. Mutationsstatus ASXL1, CBL, DNMT3A, ETV6, EZH2)



Bernard et al., *NEJM Evidence*, 2022

<https://mds-risk-model.com/>

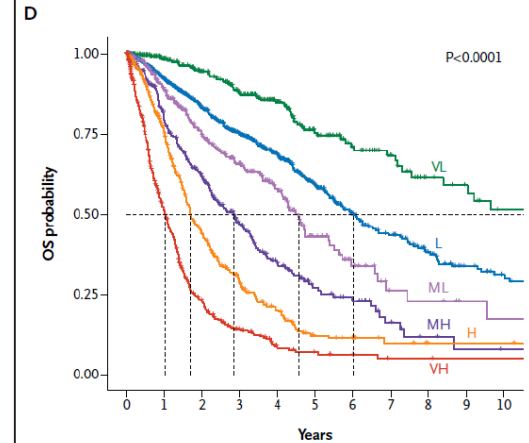
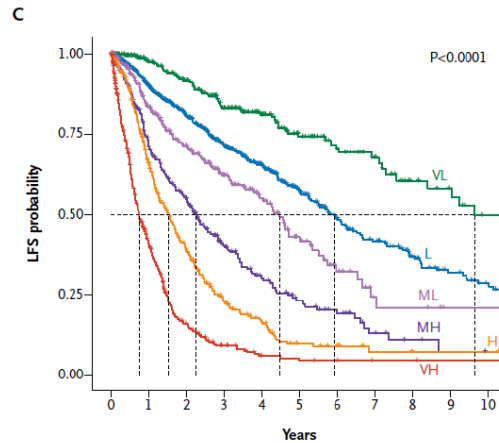
IPSS-Molecular (IPSS-M)

Molecular international prognostic scoring system

Welche Daten werden für die Berechnung des

IPSS-M benötigt?

1. Laborwerte
 - (z.B. Hämoglobinwert)
2. Zytogenetik
 - (z.B. del5q)
3. Molekulargenetik
 - (z.B. u.a. Mutationsstatus ASXL1, CBL, DNMT3A, ETV6, EZH2)

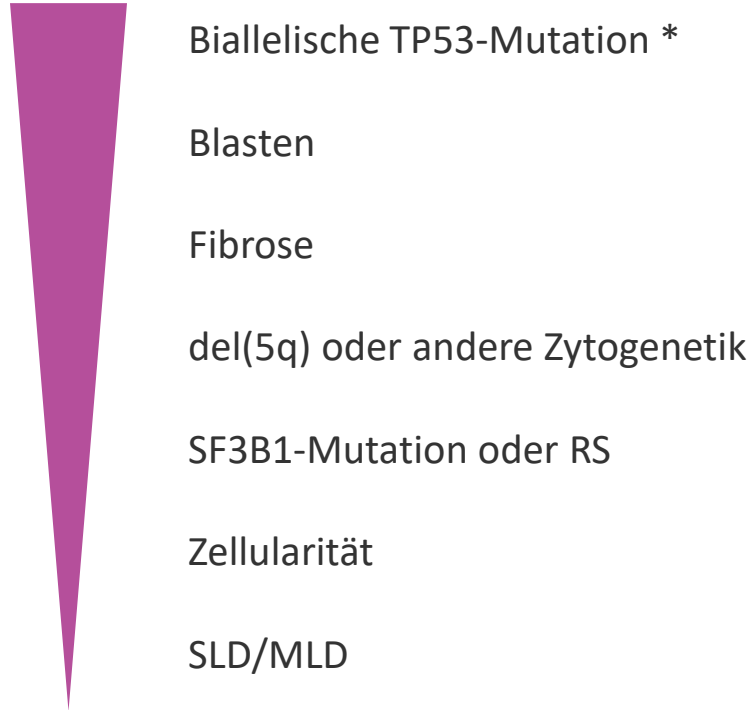


Bernard et al., *NEJM Evidence*, 2022

<https://mds-risk-model.com/>

Neue WHO-Klassifikation

Rangfolge in der Klassifizierung



* provisorischer/vorläufiger Subtyp

AKUTE MYELOISCHE LEUKÄMIE

Neue WHO-Klassifikation

Akute myeloische Leukämie (AML)

Table 7. Acute myeloid leukaemia.

Acute myeloid leukaemia with defining genetic abnormalities
Acute promyelocytic leukaemia with <i>PML::RARA</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>RUNX1::RUNX1T1</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>CBFB::MYH11</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>DEK::NUP214</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>RBM15::MRTFA</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>BCR::ABL1</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>KMT2A</i> rearrangement
Acute myeloid leukaemia with <i>MECOM</i> rearrangement
Acute myeloid leukaemia with <i>NUP98</i> rearrangement
Acute myeloid leukaemia with <i>NPM1</i> mutation
Acute myeloid leukaemia with <i>CEBPA</i> mutation
Acute myeloid leukaemia, myelodysplasia-related
Acute myeloid leukaemia with other defined genetic alterations
Acute myeloid leukaemia, defined by differentiation
Acute myeloid leukaemia with minimal differentiation
Acute myeloid leukaemia without maturation
Acute myeloid leukaemia with maturation
Acute basophilic leukaemia
Acute myelomonocytic leukaemia
Acute monocytic leukaemia
Acute erythroid leukaemia
Acute megakaryoblastic leukaemia



Zwei AML-Familien:

1. *defining by genetic abnormalities*

- Bei Nachweis einer definierenden genetischen Veränderung ist kein Blastenanteil von mind. 20% mehr notwendig (Ausnahme *BCR::ABL* oder *CEBPA*)

2. *defined by differentiation*

- Es gibt kein AML-NOS mehr
- *RUNX1*-mutierte AML ist kein eigener Subtyp mehr

Neue WHO-Klassifikation

AML *myelodysplasia-related* (AML-MR)



Diagnosekriterien:

- ≥ 20 % Blasten
- mind. eine zytogenetische oder molekulargenetische Veränderungen
- myeloider Immunophänotyp
- und/oder Vorerkrankung (MDS; MDS/MPN) bzgl. AML-Transformation

Neue WHO-Klassifikation

AML *myelodysplasia-related* (AML-MR)

Diagnosekriterien:

- ≥ 20 % Blasten
- mind. eine zytogenetische oder molekulargenetische Veränderungen
- myeloider Immunophänotyp
- und/oder Vorerkrankung (MDS; MDS/MPN) bzgl. AML-Transformation

Table 8. Cytogenetic and molecular abnormalities defining acute myeloid leukaemia, myelodysplasia-related.

Defining cytogenetic abnormalities

Complex karyotype (≥ 3 abnormalities)

5q deletion or loss of 5q due to unbalanced translocation

Monosomy 7, 7q deletion, or loss of 7q due to unbalanced translocation

11q deletion

12p deletion or loss of 12p due to unbalanced translocation

Monosomy 13 or 13q deletion

17p deletion or loss of 17p due to unbalanced translocation

Isochromosome 17q

idic(X)(q13)

Defining somatic mutations

ASXL1

BCOR

EZH2

SF3B1

SRSF2

STAG2

U2AF1

ZRSR2

International Consensus Classification

ICC

Neue ICC-Klassifikation

SPECIAL REPORT | SEPTEMBER 15, 2022

International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data

Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert P. Hasserjian, Michael J. Borowitz, Katherine R. Calvo, Hans-Michael Kvasnicka, Sa A. Wang, Adam Bagg, Tiziano Barbui, Susan Branford, Carlos E. Bueso-Ramos, Jorge E. Cortes, Paola Dal Cin, Courtney D. DiNardo, Hervé Dombret, Eric J. Duncavage, Benjamin L. Ebert, Elihu H. Estey, Fabio Facchetti, Kathryn Foucar, Naseema Gangat, Umberto Gianelli, Lucy A. Godley, Nicola Gökbüget, Jason Gotlib, Eva Hellström-Lindberg, Gabriela S. Hobbs, Ronald Hoffman, Elias J. Jabbour, Jean-Jacques Kiladjan, Richard A. Larson, Michelle M. Le Beau, Mignon L.-C. Loh, Bob Löwenberg, Elizabeth Macintyre, Luca Malcovati, Charles G. Mullighan, Charlotte Niemeyer, Olatoyosi M. Odenike, Seishi Ogawa, Alberto Orfao, Elli Papaemmanuil, Francesco Passamonti, Kimmo Porkka, Ching-Hon Pui, Jerald P. Radich, Andreas Reiter, Maria Rozman, Martina Rudelius, Michael R. Savona, Charles A. Schiffer, Annette Schmitt-Graeff, Akiko Shimamura, Jorge Sierra, Wendy A. Stock, Richard M. Stone, Martin S. Tallman, Jürgen Thiele, Hwei-Fang Tien, Alexandar Tzankov, Alessandro M. Vannucchi, Paresh Vyas, Andrew H. Wei, Olga K. Weinberg, Agnieszka Wierzbowska, Mario Cazzola, Hartmut Döhner, Ayalew Tefferi

Arber et al., Blood. 2022
[PMID: 35767897]

Unterschiede WHO vs. ICC

Was bedeutet das für den Alltag?

- Viele Gemeinsamkeiten, aber auch distinkte Unterschiede
 - Unterschiedliche Nomenklatur inkl. verschiedener neuer Subtypen
 - ICC: MDS/AML und CMUS
 - WHO: MDS-h und MDS mit Fibrose
 - z.T. unterschiedliche Diagnosekriterien

- ELN 2022 für AML bezieht sich auf ICC
- NCCN-Guidelines für MDS bezieht sich auf WHO
- IPSS-M nutzt ICC und WHO

Unterschiede WHO vs. ICC

Überblick Genetik MDS

	WHO 2016	WHO 2022	ICC 2022
SF3B1	Kein eigenständiger Subtyp	MDS-LB-SF3B1 (SF3B1 mut)	MDS-SF3B1 (SF3B1 mut ab VAF >10%)
TP53	Kein eigenständiger Subtyp	MDS-bi-TP53 (mind. 2 TP53 Muts oder 1 Mut mit 17p del oder TP53 LOH)	MDS bzw. MDS/AML mit mutiertem TP53 (Blastenanteil bzgl MDS oder MDS/AML und mind. 1 TP53 Mut + komplexer Karyotyp)

Unterschiede WHO vs. ICC

Überblick Morphologie MDS

	WHO 2016	WHO 2022	ICC 2022
RS	MDS-RS-SLD oder MDS-RS-MLD	MDS-LB-RS (SF3B1 wt)	Kein eigenständiger Subtyp
Dysplasien	MDS-SLD bzw. MDS-MLD	MDS <i>with low blasts</i> (MDS-LB) [<5% BM; <2%PB] (Kein Unterschied mehr zw. SLD/MLD)	MDS-NOS-SLD und MDS-NOS-MLD
Blasten (5-9%)	MDS-EB1 (5-9% BM)	MDS <i>with increased blasts</i> (MDS-B1) (5-9% BM und/oder 2-4% PB)	MDS <i>with excess blasts</i> (MDS-EB) (5-9% BM und/oder 2-9% PB)
Blasten (10-19%)	MDS-EB2 (10-19% BM)	MDS <i>with increased blasts</i> (MDS-B2) (5-9% BM und/oder 5-19% PB)	MDS/AML (10-19% BM oder PB)
	Nicht enthalten	MDS hypoplastisch (MDS-h)	Nicht enthalten
	Nicht enthalten	MDS mit Fibrose (MDS-F) (Fibrosegrad <2)	Nicht enthalten

Unterschiede WHO vs. ICC

Überblick AML

WHO 2022

(mind. 20% Blasten)

Definierende zytogenetische Veränderungen

- Komplexer Karyotyp (mind. 3 Veränderungen)
- del(5q)/unbalancierte t(5q)
- -7/del(7q)/unbalancierte t(7q)
- **del(11q)**
- del(12q)/unbalancierte t(12q)
- **-13/del(13q)**
- del(17q)/unbalancierte t(17q)
- i(17q)
- idic(X)(q13)

Definierende somatische Veränderungen

- ASXL1
- BCOR
- EZH2
- SF3B1
- SRSF2
- STAG2
- U2AF1
- ZRSR2

ICC 2022

(10-19% Blasten MDS/AML; mind. 20% Blasten AML)

AML oder MDS/AML mit myelodysplasia-related Zytogenetik

- Komplexer Karyotyp (mind. 3 Veränderungen)
- del(5q)/t(5q)/add(5q)
- -7/del(7q)
- **+8**
- del(12q)/t(12q)/add(12q)
- -17/add(17p)/del(17p)
- i(17q)
- **del(20q)**
- idic(X)(q13)

AML oder MDS/AML mit myelodysplasia-related Mutationen

- ASXL1
- BCOR
- EZH2
- **RUNX1**
- SF3B1
- SRSF2
- STAG2
- U2AF1
- ZRSR2

Unterschiede WHO vs. ICC

Überblick AML definierende genetische Veränderungen

WHO 2022	ICC 2022
Acute promyelocytic leukemia with <i>PML::RARA</i> fusion	Acute promyelocytic leukemia (APL) with t(15;17)(q24.1;q21.2)/ <i>PML::RARA</i> ≥10%
AML with <i>RUNX1::RUNX1T1</i> fusion	APL with other <i>RARA</i> rearrangements ≥10%
AML with <i>CBFB::MYH11</i> fusion	AML with t(8;21)(q22;q22.1)/ <i>RUNX1::RUNX1T1</i> ≥10%
AML with <i>DEK::NUP214</i> fusion	AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/ <i>CBFB::MYH11</i> ≥10%
AML with <i>RBM15::MRTFA</i> fusion	AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/ <i>MLLT3::KMT2A</i> ≥10%
AML with <i>BCR::ABL1</i> fusion	AML with other <i>KMT2A</i> rearrangements ≥10%
AML with <i>KMT2A</i> rearrangement	AML with t(6;9)(p22.3;q34.1)/ <i>DEK::NUP214</i> ≥10%
AML with <i>MECOM</i> rearrangement	AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/ <i>GATA2; MECOM(EV11)</i> ≥10%
AML with <i>NUP98</i> rearrangement	AML with other <i>MECOM</i> rearrangements ≥10%
AML with <i>NPM1</i> mutation	AML with other rare recurring translocations ≥10% (12 subgroups)
AML with <i>CEBPA</i> mutation	AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/ <i>BCR::ABL1</i> ≥20%
AML, myelodysplasia-related	AML with mutated <i>NPM1</i> ≥10%
AML with other defined genetic alterations (5 subgroups)	AML with in-frame bZIP <i>CEBPA</i> mutations ≥10%
	AML or MDS/AML with mutated <i>TP53</i> 10-19% (MDS/AML), ≥20% (AML)
	AML or MDS/AML with myelodysplasia-related gene mutations 10-19% (MDS/AML), ≥20% (AML)
	AML or MDS/AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities 10-19% (MDS/AML), ≥20% (AML)

Wichtigste Unterschiede:

- 10-19% Blasten MDS-IB2(WHO) vs. MDS/AML (ICC)
- Definierende genetische Veränderungen z.T. in Korrelation mit 10% Blasten anders zu betrachten; insbesondere z.B. bei *CEBPA* zu beachten
- *TP53* wird nur bei ICC berücksichtigt