

**WHO-klassifikationen (2008) för Tumörer i hematopoetisk och lymfatisk vävnad:  
Sammanfattning av diagnoskriterier**

**KRONISKA MYELOPROLIFERATIVA NEOPLASIER**

BENMÄRGSUTLÅTANDE vid myeloproliferativ neoplasia ska innehålla uppgift om

- cellhalt
- megakaryocytförekomst och -utseende
- fiberförekomst
- andel blaster + promyelocyter/promonocyter
- andel basofiler.

**Kronisk myeloisk leukemi, *BCR/ABL* positiv (KML)(98753)**

Definitiv diagnos kräver cytogenetik. Om morfologin är övertygande men cytogenetik saknas lämnas diagnos formulerad som "Förenlig med ....".

**Kronisk fas (KML-KF)**

- Perifert blod:
- oftast leukocytos
  - absolut basofili
  - <10 % blaster
- Benmärg:
- hypercellularitet
  - <10 % blaster
  - oftast små megakaryocyter med hypoloberade kärnor
  - oftast reducerad erytropoes
- Genetik:
- t(9;22)(90-95%)
  - variantranslokationer med kromosom 9 och 22 inblandade (resterande)

**Accelererad fas (KML-AF)**

- Ett av följande:
- blaster 10–19 % i blod eller benmärg
  - "blodbasofila"  $\geq 20$  %
  - cytogenetiska hållpunkter för klonal evolution
  - icke behandlingsrelaterad persisterande trombocytopeni ( $< 100 \times 10^9/L$ ) eller trombocytos ( $> 1000 \times 10^9/L$ )
- Övrigt:
- ökande mjältstorlek och/eller ökande leukocytos trots behandling
  - ansamlingar av små megakaryocyter med ökad retikulinhalt eller fibros och/eller uttalad granulocyt dysplasi ska inge misstanke på KML-AF

**Blastfas (KML-BF)**

- Ett av följande:
- blaster  $\geq 20$  % i perifert blod eller benmärg
  - extramedullära blasthärdar
  - stora blastfoci i benmärgen

**Kronisk neutrofil leukemi (KNL)(99633)**

Uteslutningsdiagnos som kräver tillgång till cytogenetik och kliniska data enligt nedan. Utan fullständig sådan information kan diagnos inte ställas.

- Perifert blod:
- leukocytos  $> 25 \times 10^9/L$  varav  $> 80$  % polymorfkärniga + stavkärniga
  - omogna granulocyter (promy + myelocyter + metamyelocyter)  $< 10$  %
  - myeloblaster  $< 1$  %
  - monocyter  $< 1 \times 10^9/L$
  - trombocyter  $< 450 \times 10^9/L$
- Benmärg:
- hypercellularitet
  - myeloblaster  $< 5$  %
  - normal utmognande granulocyttopoes
  - normala megakaryocyter
- Genetik:
- ingen Philadelphia kromosom eller *BCR/ABL* fusionsgen
  - inget rearrangering av *PDGFRA*, *PDGFRB* eller *FGFR1*
- Övrigt:
- om patienten har annan tumör måste klonalitet påvisas hos de myeloiska cellerna med cytogenetiska eller molekylärbiologiska metoder

- inga hållpunkter för MDS eller MDS/MPN
- hepatosplenomegali
- ingen identifierbar orsak till neutrofilin
- inga hållpunkter för polycytemia vera, primär myelofibros eller essentiell trombocytemi

## Polycytemia vera (PV)(99503)

Definitiv diagnos kräver tillgång till kliniska och molekylärgenetiska data.

WHO-kriterier: Båda huvudkriterierna och ett av sidokriterierna eller ett huvudkriterium och två sidokriterier krävs för diagnos.

Huvudkriterier:

1. Förhöjning av antalet röda blodkroppar med 25% eller Hb >185 g/L hos män eller >165 g/L hos kvinnor
2. *JAK2* V617F eller annan funktionellt liknande mutation som *JAK2* exon 2 mutation

Sidokriterier:

1. Benmärgsbiopsi visar panmyelos
2. S-EPO nivåer under nedre referensvärdet
3. Erytroid kolonibildning *in vitro*

Övrigt:

1. Diagnos kan ställas utan biopsi men för att kunna följa sjukdomsförloppet är det väsentligt med ett utgångsmaterial. Biopsi vid diagnostillfället rekommenderas därför.
2. Tömnda järndepåer i >95 % av fallen
3. Observera att Hb-värdet kan vara normalt vid uttalad järnbrist

Diagnostiska kriterier för post-PV myelofibros. Kräver båda följande kriterier:

1. Tidigare WHO-definerad PV
2. Benmärgsfibros grad 2-3 (på en skala 0-3)

Kräver dessutom två av följande kriterier:

1. Anemiutveckling eller upphört behov av flebotomi och/eller cytoreduktiv behandling
2. Leukoerytroblastos
3. Ökande mjältstorlek
4. Mer än ett av följande kliniska kriterier: >10 % vikt förlust inom 6 mån, nattsvetteningar, oförklarad feber (>37,5°C)

## Primär myelofibros (PMF)(99613)

Diagnosen kräver tillgång till genetiska och kliniska data. PMF i prefibrotisk fas kan vara svår att skilja från ET. Diagnosförslag kan då lämnas som "Myeloproliferativ neoplasia, misstanke på PMF i prefibrotisk fas.

Diagnostiska kriterier: Alla tre huvudkriterierna och två sidokriterier krävs för diagnos.

**Huvudkriterier:**

1. Atypisk megakaryocytproliferation (gruppvis förekomst, kärnförändringar: stora hyperloberade/grovt loberade/små hypoloberade med abnormt kromatinmönster, nakna kärnor) vanligen med retikulinfibros och/eller kollagenfibros  
**eller**  
om fibros saknas, atypisk megakaryocytproliferation enligt ovan tillsammans med ökad cellhalt i benmärgen till följd av ökad granulocytopoes och ofta minskad erytropoes (prefibrotisk fas)
2. Saknar WHO-kriterier för PV, *BCR/ABL+* KML, MDS eller andra myeloida neoplasier
3. Förekomst av *JAK2* 617F eller annan klonal markör (t.ex. *MPL* W515K/L)  
**eller**  
om klonal markör saknas, inga hållpunkter för att benmärgsbilden är sekundär till infektion, autoimmun sjukdom eller kronisk inflammation, hårcellsleukemi eller annan lymfoid malignitet, metastaser eller toxiska myelopatier

**Sidokriterier** (ej tillämpligt på PMF i prefibrotisk fas)

1. Leukoerytroblastos
2. LD-stegring
3. Anemi
4. Splenomegali

Gradering av fibros:

Gradering	Beskrivning *

<b>MF-0</b>	Spridda linjära retikelfibrer utan överkorsningar motsvarande <b>normal benmärg</b>
<b>MF-1</b>	<b>Löst nätverk av retikelfibrer</b> med många överkorsningar, särskilt i perivaskulära områden
<b>MF-2</b>	<b>Diffus och tät ökning av retikelfibrer</b> med extensiva överkorsningar, med <b>fokala kollagenbuntar</b> och/eller <b>fokal osteoskleros</b>
<b>MF-3</b>	<b>Diffus och tät ökning av retikelfibrer</b> med extensiva överkorsningar, med <b>tjocka kollagenbuntar</b> , ofta med utbredd <b>osteoskleros</b>

\* Fiberdensitet ska bedömas i områden med hematopoes

### Essentiell trombocytemi (ET)(99623)

Definitiv diagnos kräver kliniska och molekyllärgenetiska data.

**Diagnoskriterier**, alla fyra krävs:

1. Bestående trombocytos  $\geq 450 \times 10^9/L$
2. Benmärgsbiopsi med prominent megakaryocytproliferation med stora/jättelika megakaryocyter, oftast anordnade i löst sammanhållna grupper, med riklig mogen cytoplasma och ofta hyperloberade, renhornslänkande kärnor med normalt kromatinmönster utan dysplastiska förändringar. Ingen påtaglig ökning eller vänsterförskjutning av granulocytopenes eller erytropoes
3. WHO-kriterier för PV, PMF, *BCR/ABL*+ KML, MDS eller annan myeloid neoplasi saknas
4. Förekomst av *JAK2* V617F eller annan klonal markör, eller vid avsaknad av *JAK2*-mutation, också avsaknad av bevis för reaktiv trombocytos

**Diagnoskriterier** för post-ET myelofibros, båda krävs:

1. Tidigare WHO-definierad ET
2. Benmärgsfibros grad 2-3 (på en skala 0-3)

Dessutom krävs två av nedanstående kriterier:

1. Anemi
2. Leukoerytoblastos
3. Ökande mjältstorlek
4. LD-stegring
5. Mer än ett av följande kliniska kriterier: >10% vikt förlust inom 6 mån, nattsvettningar, oförklarad feber (>37,5°C)

Kommentar: Det är för närvarande oklart huruvida äkta ET kan progrediera till myelofibros eller om dessa fall representerar tidigare icke diagnostiserade PMF i prefibrotisk fas.

### Kronisk eosinofil leukemi uns (KEL)(99643)

Diagnos kan endast ställas med tillgång till cytogenetik/molekyllärgenetik och kliniska data. Om morfologin är övertygande men sådana data saknas lämnas diagnos formulerad som 'Förenlig med..'

**Diagnoskriterier**

1. Eosinofili  $> 1,5 \times 10^9/L$
2. Avsaknad av Ph kromosom, *BCR/ABL* fusionsgen och andra myeloproliferativa sjukdomar (PV, ET, PMF) samt MDS/MPN (CMML eller aCML)
3. Avsaknad av t(5;12)(q31-35;p13) och annan rearrangering av *PDGFRB*
4. Avsaknad av *FIP1L1-PDGFR* fusionsgen och annan rearrangering av *PDGFRA*
5. Avsaknad av *FGFR1* rearrangering
6. <20 % blaster i blod och benmärg, ej inv(16)(p13.1q22) eller t(16;16)(p13.1;q22) och inga andra diagnostiska tecken på AML
7. Klonal cytogenetisk eller molekyllärgenetisk abnormitet, eller >2% blaster i blod eller >5% blaster i benmärg

Om en patient har eosinofili och ovanstående kriterier inte uppfylls kan man överväga reaktiv eosinofili, idiopatisk hypereosinofili eller idiopatiskt hypereosinofilt syndrom.

### Oklassificerbar myeloproliferativ neoplasi (99753)

Klinisk, laboratoriemässig och morfologisk bild talar för MPN men kriterier enligt ovan för specifik diagnos är ej uppfyllda.

Ingen specifik genetisk avvikelse är beskriven; många patienter har dock *JAK2* V617F eller annan *JAK2*-mutation eller *MPL* W515K/L. Philadelphia-kromosom, *BCR/ABL* fusionsgen och rearrangering av *PDGFRA*, *PDGFRB* eller *FGFR1* saknas.

Tre grupper:

1) Tidigt stadium av PV, ET eller PMF

- Blod: - trombocytos  
- varierande granulocytos
- Benmärg: - hypercellularitet  
- megakaryocytproliferation  
- varierande erytropoes och granulocytopenes

2) Sent stadium/avancerad myeloproliferativ neoplasia

- Benmärg: - tät fibros och/eller osteomyeloskleros och/eller ökad andel blaster/dysplastiska celler

3) Övertygande bevis för MPN hos patient som också har en neoplastisk eller inflammatorisk bild

## Mastocytos

Indelas kutan mastocytos (3 varianter) och systemisk mastocytos (6 varianter).

### Kutan mastocytos

#### Diagnoskriterier:

- Hudlesioner med typiska kliniska fynd för urticaria pigmentosa, diffus kutan mastocytos eller solitärt mastocytom
- Hudbiopsi med multifokala eller diffusa mastcellsinfiltrat.
- Avsaknad av diagnostiska kriterier för systemisk mastocytos.

#### Varianter

#### Kutan mastocytos (Urticaria pigmentosa) (97401)

#### Diffus kutan mastocytos (97401)

#### Solitärt mastocytom i huden (97401)

### Systemisk mastocytos

Diagnoskriterier för systemisk mastocytos:

Huvudkriteriet och ett mindre kriterium, alternativt tre mindre kriterier krävs för att ställa diagnosen systemisk mastocytos.

#### Huvudkriterium:

Multifokala, täta infiltrat av mastceller ( $\geq 15$  mastceller i aggregaten) påvisas i benmärg och/eller andra extrakutana organ

#### Sidokriterier:

1. I biopsi från benmärg eller annat extrakutant organ är  $>25\%$  av mastcellerna i infiltraten spolfornade eller har atypisk morfologi, alternativt i utstryk från benmärg är  $>25\%$  av mastcellerna atypiska
2. Påvisad punktmutation i D816V i cKIT i benmärg, blod eller annat extrakutant organ
3. Mastceller i benmärg, blod eller annat extrakutant organ uttrycker CD2 och/eller CD25
4. Serumtryptas varaktigt förhöjt  $>20 \mu\text{g/L}$  (gäller ej om patienten har en associerad klonal myeloid sjukdom)

Indelning av systemisk mastocytos baseras på förekomst av B-fynd och C-fynd

#### B-fynd

1. Benmärgsbiopsi visar  $>30\%$  infiltration av mastceller (fokala, täta infiltrat) och/eller serumtryptas  $>200 \mu\text{g/L}$
2. Dysplasi eller myeloproliferation i annan hematopoetisk cellinje, men otillräckligt för att diagnosticera en associerad klonal hematologisk non-mastcellsjukdom (AHNMD) och normala-nästan normala blodvärden
3. Hepatomegali med opåverkad leverfunktion och/eller palpabel mjältförstoring utan hypersplenism och/eller lymfadenopati

#### C-fynd

1. Benmärgssvikt med en eller flera cytopenier (neutrofiler  $<1,0 \times 10^9/\text{L}$ , Hb  $<100 \text{ g/L}$ , TPK  $<100 \times 10^9/\text{L}$ ) men ingen uppenbar non-mastcell hematologisk malignitet
2. Palpabel hepatomegali med nedsatt leverfunktion, ascites och/eller portahypertension
3. Skelettengagemang med stora osteolytiska lesioner och/eller patologiska frakturer
4. Palpabel splenomegali med hypersplenism
5. Malabsorption med viktörlust till följd av gastrointestinala mastcellsinfiltrat

### Indolent systemisk mastocytos (ISM) (97411)

Uppfyller kriterier för systemisk mastocytos. Inga tecken till AHNMD. Låg mastcellsburda och oftast hudengagemang.

1. **Benmärgsmastocytos.** ISM utan hudengagemang

2. **Smouldering systemisk mastocytos.** ISM med 2 eller fler B-fynd men inga C-fynd.

### **Systemisk mastocytos med associerad klonal hematologisk non-mastcellsjukdom (SM-AHNMD)(97413)**

Uppfyller kriterier för systemisk mastocytos och en associerad klonal hematologisk non-mastcellsjukdom, AHNMD (MDS, MPN, AML, lymfom eller annan hematologisk malignitet enligt kriterier i WHO klassifikationen).

### **Aggressiv systemisk mastocytos (ASM)(97413)**

Uppfyller kriterier för systemisk mastocytos. Ett eller flera C-fynd. Inga hållpunkter för mastcellsleukemi. Saknar vanligen hudengagemang.

**Lymfadenopatisk mastocytos med eosinofili.** Progressiv lymfadenopati med eosinofili i blodet, ofta med uttalat skelettengagemang och hepatosplenomegali men vanligen utan hudengagemang. Saknar PDGFRA rearrangemang.

### **Mastcellsleukemi (97423)**

Uppfyller kriterier för systemisk mastocytos. Benmärgsbiopsi visar diffus infiltration, vanligen kompakt, av atypiska mastceller. Utstryk från benmärg visar  $\geq 20$  % mastceller. I typiska fall  $\geq 10$  % mastceller i blodet (kan dock saknas i sällsynta fall av aleukemiska mastcellsleukemier). Hudengagemang saknas vanligen.

### **Mastcellssarkom (MCS)(97403)**

Unifokal mastcellstumör. Inga hållpunkter för systemisk mastocytos. Destruktivt växtmönster. Morfologiskt lågt differentierad cytologi.

### **Extrakutant mastocytom (97401)**

Unifokal mastcellstumör. Inga hållpunkter för systemisk mastocytos. Inga hudlesioner. Växer icke-destruktivt. Väldifferentierad cytologi.

## **Myeloida och lymfoida neoplasier med eosinofili och avvikelser i PDGFRA, PDGFRB eller FGFR1**

Sällsynta sjukdomar som ofta visar bild av MPN men som också kan manifestera sig som lymfatisk neoplasi. Har ofta eosinofili och ibland proliferation av atypiska mastceller. Kan debutera med kronisk eosinofil leukemi-liknande bild, som AML, prekursor B- eller T lymfoblastleukemi eller KMML. Diagnos kräver molekyलगenetisk analys.

Diagnoskriterer för **MPN med eosinofili associerat med FIP1L1-PDGFRB** (hypereosinofilt syndrom) kräver påvisande av MPN (eller AML eller lymfoblastleukemi/lymfom) med eosinofili ( $>1,5 \times 10^9/L$ ) **och** FIP1L1-PDGFRB fusionsgen.

I avsaknad av sjukdomsspecifika molekyलगenetiska data kan man misstänka diagnosen om det föreligger en Ph-negativ MPN med drag av CEL associerat med splenomegali, markant ökning av vitamin B12 i serum, förhöjning av S-Tryptas och ökat antal mastceller i benmärgen. (Se s68, tabell 3.01)

Diagnoskriterier för **MPN associerat med ETV6-PDGFRB fusionsgen** eller annan rearrangering av PDGFRB kräver påvisande av MPN, ofta med eosinofili, ibland med neutrofilie eller monocytos **och** ett av följande rearrangemang: t(5;12)(q31-q33;p12), en varianttranslokation, ETV6-PDGFRB fusionsgen eller rearrangemang av PDGFRB (se s71, tabell 3.03). I avsaknad av molekyलगenetiska data kan man misstänka diagnosen om det föreligger en Ph-negativ MPN associerad med eosinofili och med en translokation som innefattar en 5q31-33 brottpunkt.

Diagnoskriterier för **myeloida och lymfoida neoplasier med FGFR1 abnormiteter** innefattar antingen en MPN med prominent eosinofili och ibland neutrofilie eller monocytos eller AML eller prekursor T- eller B-cells lymfoblastleukemi eller lymfom och ett av följande rearrangemang: t(8;13)(p11;q12), en varianttranslokation innefattande 8p11 som leder till rearrangering av FGFR1 i myeloida celler och/eller lymfoblaster. Kan debutera som MPN (ofta CEL), AML, prekursor T- eller B-cells lymfoblastleukemi/lymfom eller MPAL.  $>90$  % av patienterna har eosinofili i benmärg eller blod. Eosinofilierna tillhör den neoplastiska klonen.

## **MYELODYSPLASTISK/MYELOPROLIFERATIV Neoplasi (MDS/MPD)**

### **Kronisk myelomonocytleukemi (KMML)(99453)**

- Blod:
- persisterande monocytos  $>1 \times 10^9/L$  (oftast  $>10$  % av LPK)
  - $<20$  % blaster (myeloblaster, monoblaster och promonocyter)
- Benmärg:
- $<20$  % blaster (myeloblaster + monoblaster + promonocyter)
  - dysplasi i en eller flera myeloida cellinjer
  - om dysplasi saknas kan diagnosen KMML ändå ställas om övriga kriterier är uppfyllda och:
  - en förvärvad cytogenetisk avvikelse finns i benmärgscellerna eller

- monocytosen finns sedan mer än 3 månader och alla andra orsaker till monocytosen uteslutits
- Genetik: - ingen Philadelphia-kromosom eller BCR/ABL fusionsgen  
- inget rearrangemang av PDGFRA eller PDGFRB vilket specifikt bör uteslutas i fall med eosinofili
- Varianter: **KMML-1:** blaster <5 % i blod/<10 % i benmärg  
**KMML-2:** blaster 5-19 % i blod/10-19 % i benmärg/förekomst av Auerstav

### Atypisk kronisk myeloisk leukemi (aKML)(98763)

- Blod: - leukocytos  $\geq 13 \times 10^9/L$  pga ökat antal mogna och omogna granulocyter  
- uttalad dysgranulopoes  
- promyelocyter + myelocyter + metamyelocyter  $\geq 10$  % av leukocyter  
- ingen eller minimal absolut basofili (basofila <2 % av leukocyter)  
- ingen eller minimal absolut monocytos (monocyter <10% av leukocyter)  
- <20 % blaster
- Benmärg: - hypercellularitet med granulocytproliferation och -dysplasi  
- <20 % blaster
- Genetik: - ingen Philadelphia-kromosom eller BCR/ABL fusionsgen  
- inget rearrangemang av PDGFRA eller PDGFRB

### Juvenil myelomonocytleukemi (JMML)(99463)

- Klinik: - ålder 0-14 år
- Blod: - persisterande monocytos  $> 1 \times 10^9/L$   
- <20 % blaster (myeloblaster, monoblaster och promonocyter)
- Benmärg: - <20 % blaster (myeloblaster, monoblaster och promonocyter)
- Genetik: - ingen Philadelphia-kromosom eller BCR/ABL fusionsgen
- Övrigt: Två av följande:  
- ökat hemoglobin F för åldern  
- omogna granulocyter i perifert blod  
- vita blodkroppar  $> 10 \times 10^9/L$   
- klonal kromosomal abnormitet (ofta monosomi 7)  
- GM-CSF-överkänslighet för myeloida progenitorer *in vitro*

### Oklassificerad myelodysplastisk/myeloproliferativ sjukdom (MDS/MPD-U)(99753)

- Blod: - prominenta myeloproliferativa fynd (trc  $\geq 450 \times 10^9/L$  eller vita  $\geq 13 \times 10^9/L$ )
- Benmärg: - se nedan under övrigt
- Genetik: - ingen Philadelphia-kromosom eller BCR/ABL fusionsgen,  
- inget rearrangemang av PDGFRA, PDGFRB eller FGFR1, och ingen del(5q), t(3;3)(q21q26) eller inv(3)(q21q26)
- Övrigt: - fallet har kliniska, laboriemässiga och morfologiska kännetecken för en av MDS-kategorierna (refraktär anemi, refraktär anemi med ringsideroblaster, refraktär cytopeni med multilinjär dysplasi, refraktär cytopeni med multilinjär dysplasi och ringsideroblaster, refraktär anemi med blastökning), med <20% blaster i blod och benmärg  
- ingen tidigare MPN eller MDS  
- ingen nyligen genomgången cytostatikabehandling eller tillväxtfaktor-behandling  
- fallet kan inte kategoriseras i någon annan kategori av MDS, MPN eller MDS/MPN

### Provisorisk entitet (sid 85)

#### Refraktär anemi med ringsideroblaster förknippat med trombocytos (RARS-T)(99823)

Provisorisk entitet pga att det ännu är oklart om RARS-T är (1) en egen entitet, (2) en progression av andra väldefinierade MPN med sekundär utveckling av ringsideroblaster, (3) en progression av RARS pga sekundära genetiska förändringar eller (4) två sjukdomar (ET + RARS) hos samma patient.

- Perifert blod: - trombocyter  $> 450 \times 10^9/L$   
- blaster <1 %
- Benmärg: - erythropoetisk dysplasi, ofta med megaloblastiska drag  
- proliferation av stora atypiska megakaryocyter  
-  $\geq 15$  % ringsideroblaster av kärnförande erythropoetiska celler  
- <5 % blaster
- Genetik: - JAK2 V617F mutation (60 %)  
- MPL W515K/L mutation (i sällsynta fall)
- Övrigt: - fall med isolerad del(5q), t(3;3)(q21;q26), inv(3)(q21;q26) eller BCR-ABL fusionsgen exkluderar diagnosen  
- tidigare diagnos MPN exkluderar diagnosen

## MYELODYSPLASTISKT SYNDROM (MDS)

Diagnostiken av MDS baseras på förekomst av oförklarad cytopeni, fynd av kvarstående dysplasi under flera månader och/eller MDS-relaterade cytogenetiska fynd. Enbart med morfologiska fynd kan endast misstanke framföras. För definitiv diagnos krävs information om blodstatus, klinik och cytogenetik, gärna vid konferens, dvs. diagnosen är en sammanläggningsdiagnos.

Med dysplasi avses nedan 'signifikant dysplasi', dvs dysplasi i  $\geq 10\%$  av cellerna i en poes.

Kriterier för dysplasi, se nedan.

Icke uppenbara fall med icke signifikant dysplasi – avvakta nytt prov.

### DYSPLASI-KRITERIER

För 'signifikant dysplasi' krävs att  $\geq 10\%$  av cellerna i en poes visar dysplasi

#### *Dyserythropoes*

- megaloblastisk mognadsstörning
- 'nuclear budding'
- flerkärnighet
- 'internuclear bridging'
- karyorrhexis
- vakuolisering av cytoplasman
- ringsideroblaster (som numera räknas om de har >5 korn runt kärnan)
- PAS-positivitet i cytoplasman (diffus o/e punktförmig)

#### *Dysgranulopoes*

- pseudo-Pelger
- hypersegmentering
- hypogranulering
- pseudo-Chediak-Higashi-granulering

#### *Dysmonopoes*

- lobering av kärnan
- findisperst kromatin
- abnorm granulering

#### *Dysmegakaryopoes*

- små megakaryocyter
- hypo- resp. oloberade kärnor
- separata kärnor

Kromosomförändringar som medger MDS-diagnos utan signifikant dysplasi:

-7/del7q, -5/del5q, i(17q) eller t(17p), -13 eller del13q, del11q, del 12p eller t(12p), del 9q, idic(X)(q13)  
t(11;16)(q23;p13.3), t(3;21)(q26;q22.1), t(1;3)(p36.3;q21.2), t(2;11)(p21;q23), inv3(3(21;q26.2), t(6;9)(p23;q34).

Kromosomförändringar som stödjer men inte är tillräckliga för MDS-diagnos utan morfologiska fynd:

+8, del 20q, -Y.

### Refraktär cytopeni med unilinjär dysplasi

#### Refraktär anemi (RA)(99803), Refraktär neutropeni (99913), refraktär trombocytopeni (99923)

- unilinjär dysplasi ( $\geq 10\%$ ) i en av poeserna
- uni- eller bicytopeni
- <15 % ringsideroblaster av kärnförande erythropoetiska celler
- <1 % blaster i PB
- <5 % blaster i BM

### Refraktär anemi med ringsideroblaster (RARS)(99823)

- unilinjär erythrocytopoetisk dysplasi
- $\geq 15\%$  ringsideroblaster av kärnförande erythropoetiska celler
- <1 % blaster i PB
- <5 % blaster i BM

### Refraktär cytopeni med multilinjär dysplasi (RCMD)(99853)

- dysplasi i minst två poeser
- <15 % ringsideroblaster (RCMD)
- $\geq 15\%$  ringsideroblaster (RCMD-RS)

- <1 % blaster i PB, inga Auerstavar
- <1x10<sup>9</sup>/L monocyter
- <5 % blaster i BM

### **Refraktär anemi med blastökning (RAEB)(99833)**

- dysplasi i minst en poes
- RAEB-1: <5 % blaster i PB; 5-9 % blaster i BM
- RAEB-2: 5-19% blaster i PB; 10-19 % blaster i BM  
(förekomst av Auerstavar = RAEB-2)

### **Myelodysplastiskt syndrom med isolerad del(5q) (MDS-del 5q) (99863)**

- dysplastisk erytropoes
- inga ringsideroblaster
- ökat antal megakryocyter som är normalstora med hypoloberade, ofta oloberade kärnor
- ofta viss trombocytos
- ingen blastökning (<5 % i BM)

### **Myelodysplastiskt syndrom, oklassificerat (MDS-U)(99893)**

- cytopeni
- >1 % blaster i blodet men <5 % i BM
- dysplasi i <10 % av celler i en poes samt cytogenetiska fynd förenliga med MDS
- dysplasi i <10 % av celler i en poes samt >5 % blaster
- tillståndet kan inte klassificeras som ett av tillstånden ovan

### **Refraktär cytopeni hos barn (99853)**

- ovanlig diagnos (<5 % av alla hematologiska maligniteter hos barn)
- 20-25 % utvecklas hos barn med Downs syndrom
- merparten har pancytopeni
- mycket oftare hypoplastisk MDS
- varianter med ringsideroblaster och isolerad 5(q) deletion är ytterst ovanliga

### **MDS med ökning av blaster (>2 % i blod och/eller >5 % i BM) enligt samma kriterier som hos vuxna**

- blod visar ofta aniso- och poikilocytos, makrocytos
- BM med signifikant dysplasi i åtminstone två cellinjer; någon av poeserna kan vara betydligt minskad

För barn med låg andel blaster används begreppet **refraktär cytopeni hos barn** (ej Downs syndrom)

- <2 % blaster i blod, <5 % i BM
- I blod anisopoikilocytos och makrocytos
- Pga ofta förekommande hypoplasi svårighet att skilja från benmärgssviktsyndrom.

Differentialdiagnostik: Uteslut infektion, bristtillstånd, metaboliska rubbningar, reumatiska och autoimmuna tillstånd, Pearsons syndrom, genetiskt betingade benmärgssjukdomar (Fanconi, Schwachmann-Diamond etc.), PNH, aplastisk anemi

**BENMÄRGSUTLÅTANDE** ska innehålla en beskrivning av fynd i blodutstryk:

- dysplastiska drag
- andel monocyter
- andel eosinofila granulocyter
- andel blaster (200 celler bör räknas)

en beskrivning av fynd i benmärgsutstryk:

- cellerna i de olika poeserna (gäller ev kvalitativa förändringar)
- andel blaster (500 celler bör räknas)
- andel ringsideroblaster per 100 erytropoetiska celler
- en notering av ev. förekomst av ALIPs ('abnormal localisation of immature precursors') i benmärgssnitt.

## **AKUTA MYELOISKA LEUKEMIER (AML)**

Diagnoskriteriet för *de novo* akut leukemi är ≥20 % 'blaster' i blod el. BM – oavsett morfologiska fynd i övrigt i benmärgen och oavsett tidigare känd morfologiskt verifierad myeloisk sjukdom.

För vissa diagnoser inkluderas 'blastekvivalenter' i blasträkningen, se nedan.

Immunfenotypning visar vanligen positivitet för CD13, CD33, CD15, CD117 och MPO



Innan cytogenetik är klarlagd diagnostiseras leukemin enligt grupp (4) Övriga AML. Observera att akut promyelocytleukemi inte finns i grupp (4).

**För definitiv diagnos och klassifikation av AML behövs:**

- utstryk för diff.räkning (andel blaster) och bedömning av ev. dysplasi
- benmärgsbiopsi/aspirat ('märgkula') för att bedöma cellularitet och ev. förekomst av fibros, ev. dysplasi
- flödescytometri för att differentiera mellan AML med minimal differentiering och ALL
- ev. cytokemiska färgningar, i synnerhet för att identifiera monocytära leukemier
- cytogenetik och/eller molekylärbiologiska metoder för att identifiera leukemier i grupp (1) AML med vissa specifika genetiska förändringar
- anamnes

**(1) AML med vissa specifika genetiska aberrationer**

En av följande kromosomaberrationer eller respektive transkript måste påvisas, som definierar respektive subkategori:

- **t(8;21)(q22;q22) – AML1/ETO (98963)**  
CD34, co-expression av CD19, ev CD56  
[Leukemidiagnos kan ställas även när andelen blaster är <20 %]
- **inv16(p13;q22) eller t(16;16)(p13;q22) CBFβ/MYH11 – AML med abnorm eosinofili (98713)**  
Monocytmarkörer, ev. coexpression av CD2  
[Leukemidiagnos kan ställas även när andelen blaster <20%]
- **t(15;17)(q22;q12)– PML/RARα – akut promyelocytleukemi (APL) (98663)**  
HLA-DR, CD34 och CD15 vanligen neg., ev. coexpression av CD2 och CD9  
[De abnormala promyelocyterna i APL är blastekvivalenter]  
Fall med variantranslokationer av RARα klassificeras som AML med variant RARα translokation  
[Leukemidiagnos kan ställas även när andelen blaster <20%]
- **t(9;11)(p22;q23)– MLL T3-MLL (98973)**  
[Leukemidiagnos kan ställas även när andelen blaster <20%]  
Övriga MLL-rearrangerade fall hör inte till denna grupp
- **t(6;9)(p23;q34) DEK-NUP214 (98653)**  
Ofta med basofili. Blaster bör vara >20%, om under 20% >2 mån = MDS
- **inv (3)(q21;q26.2) eller t(3,3)(q21;q26.2) RPN1-EVI1 (98693)**  
Ofta ökade trombocyter, Blaster bör vara >20%, om under 20% >2 mån, - MDS
- **t(1;22)(p13;q13) RBM15-MKL1 (megakaryoblastic) (99113)**  
Oftast hos barn; biopsi viktigt pga fibros

Provisoriska kategorier:

AML med NMP1 mutation som påvisas med molekylär metod eller immunfärgning för cytoplasmatisk NPM1 (98613)

AML med CEBPA mutation som påvisas med molekylär metod (98613)

**(2) AML med myelodysplasi-relaterade förändringar (MDS-AML)(98953)**

**Kriterier:**

>20% blaster samt

- a. Dysplasi ska föreligga i  $\geq 50$  % av celler i åtminstone två linjer.  
eller
- b. Transformation av tidigare känd MDS eller MDS/MPN  
eller
- c. Komplex karyotyp eller MDS-relaterade kromosomförändringar

**(3) Terapi-relaterade myeloiska neoplasier (t-MDS/t-AML)(99203)**

**Inget krav på 20% blaster i denna kategori!**

Anamnes på cytotoxisk behandling eller strålterapi definierar följande subkategorier:

- **AML relaterad till alkyliserande substanser**  
Dysplasifynd föreligger oftast inom minst 2 linjer

Innan anamnestisk information föreligger diagnostiseras leukemier i denna grupp enligt grupp (2) MDS-AML

▪ **AML relaterad till topoisomeras II inhibitorer**

En signifikant monocytär komponent föreligger oftast

Ofta t(9;11), t(11;19) el. t(6;11)

Innan anamnestisk information föreligger diagnostiseras leukemier i denna grupp enligt grupp (4) Övriga AML

**(4) Övriga AML**

Inklusionskriterier för grupp 1-3 ej uppfyllda. Följande subkategorier definieras med ytterligare kriterier:

**a. Akut myeloblastleukemi med minimal differentiering (FAB M0)(98723)**

- avsaknad av morfologiska och cyto kemiska tecken till myeloisk differentiering
- avsaknad av lymfoid-specifika markörer såsom cytoplasmatisk CD3, CD79a och CD22
- uttryck av minst en myeloisk markör som CD117, CD13, CD33; avsaknad av MPO; uttryck av CD34, CD38 och/eller HLA-DR

**b. Akut myeloblastleukemi utan utmognad (FAB M1)(98733)**

- positivitet för myeloperoxidas (MPO) och/eller Sudan Black B i  $\geq 3\%$  blaster och eller Auerstavar
- inga tecken till utmognad
- $>90\%$  av icke-erytro poetiska celler är blaster
- uttryck av minst två myelomonocytmarkörer (CD13, CD33, CD117, MPO)

**c. Akut myeloblastleukemi med utmognad (FAB M2)(98743)**

- $>10\%$  av BM-celler tillhörande utmognande granulopoes
- monocyter utgör  $<20\%$  av BM-celler
- uttryck av en el. flera myeloiska markörer - CD13, CD33, CD11b, CD15 och CD65

**d. Akut myelomonocyt leukemi (FAB M4)(98673)**

- neutrofiler och deras prekursorer utgör  $\geq 20\%$  av BM-celler
- monocyter och deras prekursorer utgör  $\geq 20\%$  av BM celler
- $\geq 3\%$  blaster är MPO-positiva; monocytära celler uttrycker ospec. esteras
- varierande uttryck av CD13 och CD33; uttryck av någon monocytmarkör (CD14, CD4, CD11b, CD11c, CD64, CD36, lysozym)

**e. Akut monoblast- och akut monocyt leukemi (FAB M5 a+b)(98913)**

- [monoblaster och promonocyter är 'blastekvivalenter']
- $\geq 80\%$  av leukemiceller hör till monocytlinjen (monoblaster/promonocyter) vilket påvisas genom cyto kemi eller immunofenotypning
- varierande uttryck av CD13 och CD33; uttryck av någon monocytmarkör (CD14, CD4, CD11b, CD11c, CD64, CD68, CD36, lysozym)
- uttryck av ospec esteras; monoblaster MPO-negativa, lysozym-pos; promonocyter ev. MPO-pos, lysozym-pos, PG-M1-pos
- ev. t(8;16)
- ev. med hemofagocytos

**f. Akut erytroid leukemi (FAB M6)(98403)**

• **Erytroleukemi**

- erytro poetiska celler är  $\geq 50\%$  av BM-celler
- $\geq 20\%$  av icke-erytro poetiska celler är myeloblaster
- uttryck av glykoforin A och HbA

• **Ren erytroid leukemi**

- patologiska erytro poetiska celler är  $\geq 80\%$  av benmärgceller
- ingen tydlig myeloblastkomponent
- inget uttryck av myeloiska markörer; uttryck av glykoforin A och HbA; CD117 kan förekomma

**g. Akut megakaryoblastleukemi (FAB M7)(99103)**

- [megakaryoblaster är 'blastekvivalenter']
- $\geq 50\%$  av blaster tillhör megakaryocytlinjen
- uttryck av trombocytmarkörer CD41 och/eller CD61; uttryck av CD36

**h. Akut basofil leukemi (98703)**

- merparten av leukemiceller tillhör basofillinjen
- metakromatisk färgning med toluidin blått

- uttryck av CD13, CD33, CD9, CD123

#### **i. Akut panmyelos med myelofibros (99313)**

Differentialräkning av benmärgutstryk är inte representativ pga fibrosen

Biopsi visar områden med dominans av blaster

Vanligen är alla tre linjer engagerade

- uttryck av en el. flera av CD13, CD33, CD117, CD34
- positivitet för en el flera av lysozym, CD41, CD61, faktor VIII, glykoforin A och HbA vid immunhistokemi

#### **(5) Myelosarkom (99303)**

Extramedullär tumörmassa bestående av omogna myeloiska celler. Två varianter:

- Granulocytsarkom
- Monoblastsarkom

#### **(6) Myeloiska proliferationer associerade med Downs syndrom**

##### **a. 'Transient abnormal myelopoiesis' (TAM) (98981)**

oftast hos nyfödda; fenotyp: CD34+, CD7+, CD56+, HLA-DR-, CD61 ofta positiv; visar GATA1 mutationer.

b. **AML associerad med Down syndrom (98983)** AML-bild, ofta TAM liknade fenotyp

#### **(7) Blastisk plasmacytoid dendritisk cellneoplasi (97273)**

kan börja som hudtumör, sedan AML-bild i BM; positiv för CD4, CD56, CD43, CD123, TCL-1, ibland CD7, CD33 men negativ för CD34 och CD117

#### **(8) Akuta leukemier med oviss linjetillhörighet**

##### • **Odifferentierad akut leukemi (98013)**

Uttryck av HLA-DR, CD34, CD38, ev. TdT och CD7, negativ för övriga B-, T- och myeloiska markörer

##### • **Blandfenotypleukemier**

För att diagnosticera akut leukemi av blandfenotyp bör man påvisa antingen två populationer av blaster med två olika linjetillhörigheter eller en population av blaster med karaktäristika av två linjer eller samtidigt fynd av båda av ovanstående

Myeloisk linje: positivitet för MPO eller åtminstone två av följande monocytmarkörer : CD14, CD11c, CD64, lysozym, NSE

T-cellslinje: cytoplasmiskt eller membranbundet CD3

B-cellslinje: starkt positivt CD19 med åtminstone en av följande markörer: CD79a, CD22, CD10 eller svagt CD19 med starkt uttryck av två av markörerna CD79a, CD22, CD10

Av blandfenotypleukemier finns följande subkategorier:

- *Blandfenotyp akut leukemi med t(9;22) (98063) BCR-ABL*
- *Blandfenotyp akut leukemi med t(v;11q23) MLL rearrangerad (98073)*
- *Blandfenotyp akut leukemi, B/myeloid UNS (98083)*  
Uppvisar B-cells- och myeloiska markörer
- *Blandfenotyp akut leukemi, T/myeloid UNS (98093)*  
Uppvisar T-cells- och myeloiska markörer
- *Blandfenotyp akut leukemi övrigt (ovanliga former med flera linjer)*
- *NK cell lymfoblast leukemi/lymfom – svårdefinierad, AML eller T-ALL med CD56-uttryck och blastoid plasmacytoid dendritcell neoplasi bör först uteslutas. IgH och TCR måste vara germline!*

#### **Övrigt**

Morfologiskt remissionskriterium  $\leq 5\%$  blaster och tecken på regeneration; inga Auerstavar

Vid recidiv gäller diagnoskriterier.