

Differenzialdiagnose myeloproliferativer Neoplasien

Hans Michael Kvasnicka, Martin Griesshammer

Zusammenfassung

Die myeloproliferativen Neoplasien (MPN) gehen auf klonale Stammzellveränderungen zurück und zeigen eine unterschiedliche Knochenmarks-Morphologie. Die Differenzialdiagnose zwischen den drei *BCR-ABL1*-negativen Entitäten essenzielle Thrombozythämie, Polycythaemia vera und primäre Myelofibrose ist häufig schwierig und sollte nach aktuellen Erkenntnissen auf den Kriterien der WHO basieren. Die Entdeckung neuer molekularer Marker wie Calreticulin (*CALR*) erlaubt eine bessere Abgrenzung einer MPN von reaktiven Veränderungen, wobei der alleinige Mu-

tationsnachweis für die differenzialdiagnostische Abgrenzung der einzelnen Subtypen aber meist nicht ausreichend ist. Insofern ist insbesondere in frühen Stadien der MPN, die oftmals mit einer anhaltenden Thrombozytose einhergehen, eine gemeinsame Betrachtung hämatologischer, molekulargenetischer, zytologischer und vor allem histomorphologischer Befunde notwendig.

Schlüsselwörter: Myeloproliferative Neoplasien, essenzielle Thrombozythämie, Polycythaemia vera, primäre Myelofibrose, *JAK2*, *Calreticulin*

nur für die Zytologie, sondern vor allem auch für die Histologie, da hier die Verhältnisse in situ (Histotopographie, quantitative Zuordnung der einzelnen Zellreihen, Faservermehrung) besser als im Ausstrichpräparat erkennbar sind [7, 8].

Im Gegensatz zur chronischen myeloischen Leukämie, die durch das Auftreten eines Philadelphia-Chromosoms und des sich hieraus ableitenden *BCR-ABL1*-Fusionsproduktes eindeutig molekular charakterisiert ist, weisen die übrigen Subtypen keine einheitliche genetische Abnormalität auf und zeigen besonders zu Beginn der Erkrankung oft ähnliche Befunde. In den letzten Jahren ist jedoch durch die Entdeckung wichtiger Mutationen (*JAK2*, *CALR*, *MPL*) ein wesentlicher Schritt für die molekulare Charakterisierung und auch Diagnose dieser Subtypen erreicht worden [10–12]. In diesem Zusammenhang ist aber festzuhalten, dass diese molekularen Befunde die immer noch kontrovers diskutierte Abgrenzung zwischen den häufig vorkommenden thrombozythämischen Frühformen der MPN in der Regel nicht ermöglichen [10].

Weiterhin ist anzumerken, dass die bei den einzelnen Subtypen anzutreffenden, unterschiedlich ausgeprägten histologischen Veränderungen häufig mit entsprechenden klinischen Befunden verknüpft sind, die wesentliche Aussagen zum stadienhaften Verlauf des Krankheitsgeschehens und daher zur Prognose zulassen [13, 14].

Differenzialdiagnostische molekulare und pathologische Betrachtung der MPN

Die *BCR-ABL1*-negativen myeloproliferativen Neoplasien (MPN) umfassen als hauptsächliche Subtypen neben der primären Myelofibrose (PMF) die essenzielle Thrombozythämie (ET) sowie die Polycythaemia vera (PV). Allen MPN ist neben einer klonalen Evolution ein signifikant unterschiedlicher Krankheitsverlauf gemeinsam [1, 2], der durch Komplikationen wie Thrombozythämie sowie (sekundäre) Myelofibrose und schließlich eine instabile Phase mit Akzeleration und nachfolgender Blastenkrise geprägt sein kann [3]. Die in den letzten Jahren entwickelten neuen Behandlungsmöglichkeiten [4] und die erheblichen Unterschiede hinsichtlich des Überlebens zwischen

den einzelnen Subtypen erfordern nicht nur eine sichere Abgrenzung von anderen reaktiven oder hämatopoetischen Neoplasien [5], sondern auch eine eindeutige Klassifikation der einzelnen MPN-Subtypen [6–8]. Aus diesem Grunde wird ein synoptisches Vorgehen notwendig, welches neben den entsprechenden klinischen Daten sowie insbesondere molekulargenetischen Markern eine Knochenmarks-Morphologie als gleichwertige und unverzichtbare diagnostische Stütze umfasst [9].

Dieses Konzept kommt in der aktuellen sowie vor allem der kommenden WHO-Klassifikation zum Ausdruck [10], insbesondere vor dem Hintergrund, dass sich die einzelnen Subtypen der MPN durch ein sehr unterschiedliches Erscheinungsbild des Knochenmarks auszeichnen. Dieses gilt nicht

WHO Kriterien für die Diagnose der BCR-ABL1-negativen MPN

Im Gegensatz zu den von der PV-Study Group (PVSG) entwickelten Diagnosekriterien [13], welche die histopathologischen und neuen molekulargenetischen Parameter nicht berücksichtigen, stellen die zuletzt 2008 ergänzten und demnächst in einer aktualisierten Version erscheinenden Diagnosekriterien der WHO eine wesentliche Bereicherung für die Diagnosestellung der MPN dar [1, 15, 16]. Es werden sowohl die im Blut und Knochenmark prädominanten Zelllinien berücksichtigt als auch histopathologische Parameter mit einbezogen. Die Tabellen 1, 2 und 3 zeigen die derzeit gültigen WHO-Kriterien für die PMF, ET und PV, weiterhin wird in Tabelle 4 die zugrunde liegende semiquantitative Graduierung der Knochenmarks-Fibrose bei der PMF beschreiben [1, 17].

Im Hinblick auf die anstehende Aktualisierung der WHO-Kriterien ist anzumerken, dass für die PV die Hämoglobin- (Hb) und Hämatokrit(Hkt)-Schwellenwerte signifikant erniedrigt werden (Männer: Hb > 16,5 g/dl oder Hkt > 49%; Frauen: Hb > 16,0 g/dl oder Hkt > 48%), um insbesondere auch frühe Formen der Erkrankung diagnostisch zu erfassen [18, 19]. Weiterhin wird in Analogie zur ET und PMF die Knochenmarks-Morphologie als Hauptkriterium aufgeführt werden, wobei jedoch in Fällen mit klinisch eindeutiger Erythrozytose (Männer: Hb > 18,5 g/dl, Hkt > 55,5%; Frauen: Hb > 16,5 g/dl, Hkt > 49,5%) und nachgewiesener JAK2-Mutation auf eine Knochenmarks-Biopsie verzichtet werden kann. Bei PMF wird vorgeschlagen, den Terminus Prä-PMF für initiale, präfibrotische Stadien der PMF einzuführen. Da die 2008 aufgestellten Nebenkriterien für die Diagnose der PMF (vgl. Tabelle 1) oftmals in den frühen Stadien nicht erfüllt werden, fordert die kommende Revision nur noch ein Nebenkriterium für die Etablierung der Diagnose, wobei jedoch zusätzlich eine Leukozytose > 11.000/µl als Nebenkriterium aufgenommen werden wird [10].

In Tabelle 5 wird auch die aktuelle Definition der nicht weiter klassifizier-

Hauptkriterien
1. Megakaryozytäre Proliferation und Atypie ^a mit begleitender retikulärer oder kollagener Knochenmarks-Fibrose <u>oder</u> bei Fehlen einer signifikanten retikulären Knochenmarks-Fibrose: Nachweis eines hyperzellulären Knochenmarks mit megakaryozytärer und granulozytärer Proliferation mit oftmals reduzierter Erythropoese (sogenannte präfibrotische zelluläre Phase der Erkrankung)
2. Kein Hinweis für eine Polycythaemia vera gemäß WHO ^b oder BCR-ABL 1-positive chronische myeloische Leukämie ^c , myelodysplastisches Syndrom ^d oder andere myeloische Neoplasie
3. Nachweis einer JAK2V617F-Mutation oder eines anderen klonalen Markers (z. B. MPLW515L/K, CALR) <u>oder</u> bei fehlendem Nachweis eines klonalen Markers: Ausschluss einer reaktiven Knochenmarks-Fibrose oder sekundärer Knochenmarks-Veränderungen infolge von Infektionen, Autoimmunerkrankungen oder anderen chronischen entzündlichen Prozessen, Haarzell-Leukämie oder anderen lymphoiden Neoplasien, Knochenmarksmetastasen oder toxischen (chronischen) Myelopathien ^e
Nebenkriterien**
1. Leukoerythroblastose ^f
2. Erhöhte Spiegel von Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum ^f
3. Anämie ^f
4. Splenomegalie ^f
^a Kleine bis große Megakaryozyten mit gestörter Kern-Plasma-Relation und hyperchromatischen, verplumpten, irregulär lobulierten Kernen und dichte Cluster-Bildung.
^b In Fällen mit erniedrigtem Serum-Ferritin, Ausschluss einer Polycythaemia vera anhand von Hämoglobin- und Hämatokrit-Werten; die Bestimmung der roten Blutzellmasse ist nicht notwendig.
^c Fehlender Nachweis von BCR-ABL1.
^d Keine Dyserythropoese und Dysgranulopoese.
^e Auch in Fällen mit reaktiver Myelofibrose muss eine PMF anhand entsprechender Kriterien ausgeschlossen werden.
^f Grenzwertige oder ausgeprägte Veränderungen möglich.
* In der aktuellen Revision der WHO-Kriterien wird nur noch ein Nebenkriterium erforderlich sein.
** In der aktuellen Revision der WHO-Kriterien wird eine Leukozytose > 11.000/µl als weiteres Nebenkriterium aufgeführt werden.

Tab. 1: WHO-Kriterien für die Primäre Myelofibrose (PMF): Alle drei Hauptkriterien und zwei Nebenkriterien* müssen zur Sicherung der Diagnose erfüllt sein.

1. Anhaltende ^a Erhöhung des Plättchenwertes über > 450 x 10 ⁹ /l
2. Knochenmarks-Biopsie mit hauptsächlich megakaryozytärer Proliferation mit vermehrtem Nachweis vergrößerter reifer Megakaryozyten. Keine Zunahme oder Linksverschiebung der neutrophilen Granulopoese oder Erythropoese
3. Ausschluss von: PV gemäß WHO ^b , primärer Myelofibrose ^c , BCR-ABL 1-positiver CML ^d , myelodysplastischem Syndrom ^e oder anderen myeloischen Neoplasien
4. Nachweis einer JAK2V617F-Mutation oder anderer klonaler Marker (MPLW515L/K, CALR) <u>oder</u> bei fehlendem Mutationsnachweis kein Anhalt für eine reaktive Thrombozytose ^f
^a Anhaltende Thrombozytenerhöhung in der Anamnese.
^b In Fällen mit erniedrigtem Serum-Ferritin, Ausschluss einer Polycythaemia vera anhand von Hämoglobin- und Hämatokritwerten; die Bestimmung der roten Blutzellmasse ist nicht notwendig.
^c Fehlender Nachweis einer relevanten retikulären Knochenmarks-Fibrose oder auch Kollagen-Fibrose, keine periphere Leukoerythroblastose oder signifikante Erhöhung der Knochenmarks-Zellularität, welche durch atypische Megakaryozyten begleitet wird, die typisch für eine PMF sind (kleine bis große Megakaryozyten mit atypischer Kern-Zytoplasma-Relation und hyperchromatischen, verplumpten und irregulär lobulierten Kernen und dichte Cluster-Bildung).
^d Fehlender Nachweis von BCR-ABL1.
^e Fehlender Nachweis einer Dyserythro- und Dysgranulopoese.
^f Ursachen einer reaktiven Thrombozytose umfassen Eisenmangel, Splenektomie, vorangegangene chirurgische Eingriffe, Infektion, Entzündung, Bindegewebserkrankung, metastatische Karzinome und lymphoproliferative Erkrankungen. Eine reaktive Thrombozytose schließt eine ET nicht aus, wenn die ersten drei Kriterien erfüllt sind.

Tab. 2: WHO-Kriterien für die essenzielle Thrombozythämie (ET): Die Diagnose erfordert alle vier Kriterien.

Hauptkriterien
1. Hämoglobin > 18,5 g/dl bei Männern bzw. 16,5 g/dl bei Frauen oder anderer Anhalt für eine Erhöhung der roten Blutzellmasse*
2. Nachweis einer <i>JAK2V617F</i> -Mutation oder anderer funktionell ähnlicher Mutationen (z. B. <i>JAK2 Exon 12</i> -Mutation)
Nebenkriterien
1. Knochenmarks-Biopsie mit hyperzellulärem Knochenmark und trilinearere Proliferation (Panmyelose) mit prominenter erythropoetischer, granulopoetischer und megakaryozytärer Proliferation**
2. Erniedrigtes Erythropoetin (EPO)
3. Nachweis endogener erythroider Kolonien (EEC) <i>in vitro</i>
*Hämoglobin oder Hämatokrit > 99ste Perzentile des Alters- und Geschlechts-spezifischen Referenzbereiches oder Hämoglobin 17 g/dl bei Männern bzw. 15 g/dl bei Frauen, wenn bei Ausschluss eines Eisenmangels ein Anstieg des Hämoglobins um mehr als 2 g/dl erfolgt oder erhöhte rote Blutzellmasse > 25% des Normalwertes
* In der aktuellen Revision der WHO Kriterien werden die Schwellenwerte für Hb und Hkt heruntergesetzt. Männer: Hb > 16,5 g/dl oder Hkt > 49%; Frauen: Hb > 16,0 g/dl oder Hkt > 48%)
** In der aktuellen Revision der WHO Kriterien wird die Knochenmarksbiopsie als Hauptkriterium aufgeführt werden.

Tab. 3: WHO-Kriterien für die Polycythaemia vera (PV): Die Diagnose erfordert den Nachweis von beiden Hauptkriterien und einem Nebenkriterium oder ein Hauptkriterium in Kombination mit zwei Nebenkriterien.

1. Klinische und morphologische Merkmale einer MPN sind vorhanden, aber die WHO-Kriterien für eine spezifische CMPE oder auch myelodysplastisches/myeloproliferatives Erkrankungsbild werden nicht erfüllt. ^a
2. Philadelphia Chromosom bzw. <i>BCR-ABL1</i> nicht nachweisbar
3. Nachweis einer klonalen zytogenetischen Abnormalität oder eines molekulargenetischen Markers für MPN (z. B. <i>JAK2V617F</i> oder <i>CALR</i> oder <i>MPLW515L/K</i>) oder bei fehlendem Nachweis eines klonalen Markers kein Anhalt für eine reaktive Myelofibrose aufgrund einer Infektion, Autoimmunerkrankung oder anderen chronischen entzündlichen Erkrankungen, einer Haarzell-Leukämie oder lymphoproliferativen Neoplasie, eines metastatischen Karzinoms oder einer toxischen (chronischen) Myelopathie
^a Effekte einer vorangegangenen Therapie, schwere Komorbidität und Veränderungen im natürlichen Verlauf einer MPN müssen definitiv ausgeschlossen werden.

Tab. 5: WHO-Kriterien für unklassifizierbare myeloproliferative Neoplasien (MPN, U): Alle Kriterien sind für die Diagnose erforderlich.

baren Fälle dargestellt, die im Rahmen einer referenzpathologischen Begutachtung einen Anteil von deutlich weniger als 10% einnehmen [7, 8]. In dieser Gruppe müssen Effekte einer bereits vorangegangenen zytoreduktiven Therapie, welche das morphologische Bild des Knochenmarkes erheblich verändern kann, definitiv ausgeschlossen werden.

Durch Nachweis einer Mutation von *JAK2*, *CALR* oder *MPL* steht bei der Mehrzahl der MPN-Patienten ein molekularbiologischer Marker für die Diagnostik zur Verfügung (Tabelle 6). In der Regel wird bei klinischem Verdacht auf eine MPN zunächst ein Screening auf eine *JAK2V617F*-Mutation durchgeführt (Abb. 1). Sollte das Ergebnis negativ sein, wird in einem

zweiten Schritt auf eine Mutation im *Calreticulin*-Gen (*CALR*) getestet, und nur wenn diese auch negativ ist, erfolgt ein abschließendes Screening auf eine mögliche *MPLW515*-Mutation [10–12]. Letztere tritt in 8% aller PMF-Fälle und in weniger als 5% der ET-Fälle auf. Bei *JAK2/MPL*-negativen PMF-Patienten liegt in 88% der Fälle eine Mutation im *Calreticulin*-Gen vor, insgesamt tritt in ca. 25% der PMF-Fälle eine *CALR*-Mutation auf. Die *BCR-ABL*-Genfusion wird in der Regel nur bestimmt, wenn eine CML als mögliche Differenzialdiagnose infrage kommt oder falls *CALR*-, *JAK2V617F*- und *MPLW515*-Mutation nicht gefunden werden. Der Algorithmus der stufenweisen molekularen Testung ist in Abb. 1 dargestellt.

Grad	Beschreibung*
MF-0	Einzelne retikuläre Fasern ohne Intersektionen, entsprechend einem normalen Knochenmarks-Bild
MF-1	Lockerer Netzwerk sich überkreuzender retikulärer Fasern (Intersektionen), insbesondere perivaskulär
MF-2	Diffuse und dichte retikuläre Fibrose mit ausgedehnten Intersektionen, oftmals einzelne Bündel kollagener Fasern und/oder fokale Osteosklerose
MF-3	Diffuse und dichte retikuläre Fibrose mit ausgeprägten Intersektionen und breiten Bündeln kollagener Fasern, oftmals assoziiert mit einer Osteosklerose
*Die Bestimmung der Faserdichte sollte nur in hämatopoetischen Arealen erfolgen.	

Tab. 4: Semiquantitative Graduierung der Knochenmarks-Fibrose (MF).

Stellenwert der Knochenmarks-Biopsie

Die WHO-Kriterien ermöglichen eine bessere Differenzialdiagnose der *BCR-ABL1*-negativen MPN nach klinisch-pathologischen Kriterien. Eine besondere diagnostische Wertigkeit hat die Knochenmarks-Biopsie bei der Differenzierung der MPN mit Thrombozythämie, insbesondere ET und frühe PMF [7, 8, 13, 20–24]. Knochenmarks-Biopsien sollten trotz der Belastung für den Patienten nicht nur zur Festlegung der richtigen Diagnose (vor jeder Therapie), sondern auch zur regelmäßigen Kontrolle der MPN im Verlauf durchgeführt werden. Die histopathologische Untersuchung kann sowohl bei der Prognosestellung helfen, als auch die Entwicklung von Komplikationen wie beispielsweise die Progression zur Myelofibrose frühzeitig diagnostizieren. Der Vergleich zwischen PVSG- und WHO-Kriterien ergibt auch bei der Risikoberechnung der myelofibrotischen Transformation bei Patienten mit ET und PMF große Differenzen. Während die PVSG-Kriterien bei 27,5% der untersuchten ET-Patienten eine myelofibrotische Transformation prognostizieren, treten bei der nach WHO-Kriterien diagnostizierten ET nur sehr selten entsprechende Transformationen auf [25].

Gen	Protein/Mutation	Frequenz bei PMF	Frequenz bei ET	Frequenz bei PV
<i>JAK2</i>	Januskinase 2: <i>V617F</i>	60%	60%	96% <i>JAK2, Exon 12: ~3%</i>
<i>CALR</i>	Calreticulin: unterschiedliche Mutationen in Exon 9	25% aller PMF-Fälle bzw. 88% der <i>JAK2</i> -negativen Patienten	15–20%	–
<i>MPL</i>	Thrombopoetin-Rezeptor: <i>W515, S505N</i>	8%	3–5%	–

Tab. 6: Häufigkeit molekularer Marker bei der primären Myelofibrose (PMF), essenziellen Thrombozythämie (ET) und Polycythaemia vera (PV).

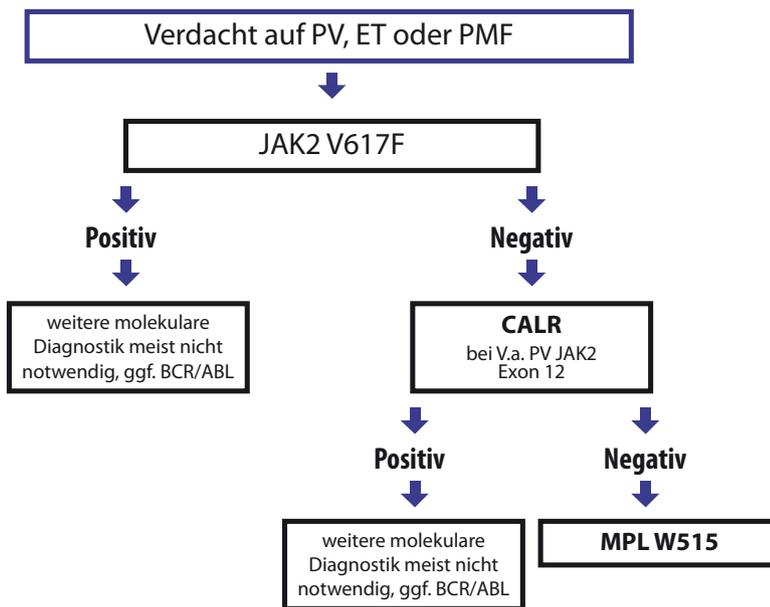


Abb. 1: Stufenweise molekulare Testung bei Verdacht auf eine MPN.

Primäre Myelofibrose

Die PMF zeichnet sich in den Spätstadien durch eine ausgeprägte kollagene Fibrose des Knochenmarks und eine extramedulläre Hämatopoese aus [26]. Alle drei hämatopoetischen Zelllinien können proliferieren. Die Erkrankung verläuft jedoch langsam fortschreitend und beginnt mit einem präfibrotischen Stadium, das durch ein hyperzelluläres Knochenmark ohne nennenswerte Knochenmarks-Fibrose charakterisiert ist [14, 21]. Im fibrotischen Stadium zeigt sich eine ausgeprägte retikuläre und kollagenöse Fibrose bis hin zur Osteomyelosklerose [27]. In diesem Stadium finden sich im leukoerythroblastischen Blutaussstrich typischerweise tränenförmige Erythrozyten (Poikilozytose). Die Morphologie der Megakaryozyten ist für die Diagnose der PMF entscheidend, im Gegensatz

zur ET oder PV ergibt sich hier eine eindeutige Reifungsstörung dieser Zelllinie, auch in den frühen Krankheitsstadien (Abbildung 2). Die Zellkerne sind meist verplumpt und hyposegmentiert, weiterhin wird eine atypische Nesterbildung, oftmals auch in endostaler Dislokation beobachtet [28, 29].

Essenzielle Thrombozythämie

Bei der ET steht eine konstante Thrombozythämie mit Werten über $450 \times 10^9/l$ im Vordergrund, die auf eine ausgeprägte klonale Proliferation großer Megakaryozyten zurückzuführen ist [7, 8], die allerdings neben den überwiegend riesigen Zellformen eine insgesamt regelhafte Kern-Zytoplasma-Relation erkennen lassen und relativ locker im Knochenmark verteilt sind (Abbildung 2). Somit besteht ein auffallender Gegensatz zu den deutlichen histotopographischen und zytologischen Atypien der Megakaryozyten in den präfibrotischen Stadien der PMF. Granulo- und Erythropoese weisen dagegen im Vergleich zu den übrigen oben erwähnten Subtypen der MPN keine ausgeprägte Proliferation auf, und der Anteil primär diagnostizierter Fälle mit beginnender retikulärer Faservermehrung ist als verschwindend gering anzusehen [9, 25].

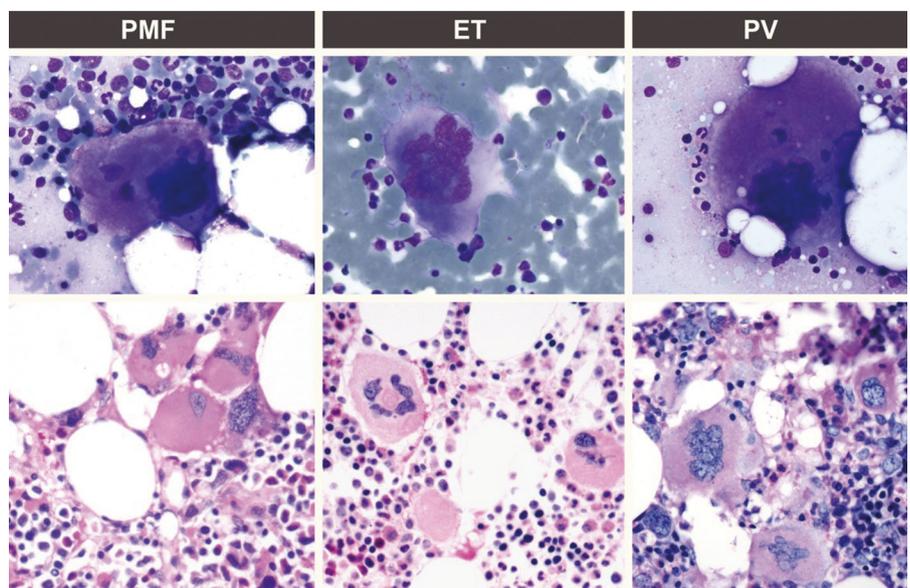


Abbildung 2: Morphologie der Megakaryozyten bei PMF, ET und PV: Die PMF zeigt dichte Nesterbildungen (Cluster) von reifungsgestörten Megakaryozyten mit hypolobulierten und hyperchromatischen Zellkernen. Bei der ET finden sich große Megakaryozyten mit hyperlobulierten Zellkernen ohne Reifungsstörung, während bei der PV Riesenzellen mit Pleomorphie, jedoch ohne wesentliche Reifungsstörung vorkommen.

Polycythaemia vera

Die PV ist gekennzeichnet durch eine Erythropoetin (EPO)-unabhängige massive Vermehrung erythropoetischer Zellen. Die Zahl der Erythrozyten liegt bei $> 6,5 \times 10^{12}/l$, die arterielle Sauerstoffsättigung ist normal. Auch die Granulo- und Megakaryopoese kann gesteigert sein. In der frühen proliferativen, polyzythämischen Phase ist die Erythrozytenmasse signifikant erhöht [30]. In der späteren Phase zeigen sich eher Zytopenien mit Anämie, eine Knochenmarksfibrose und teils deutliche Hypersplenie als Ausdruck einer extramedullären Hämatopoese [28, 29]. Neben dieser post-polyzythämischen myeloischen Metaplasie mit Myelofibrose (post-PV-MF) zeigt sich im natürlichen Verlauf der PV selten auch eine Transformation zu einer akuten Leukämie. Die Ursache der PV ist unklar, es zeigt sich jedoch eine familiäre Häufung. Auch ionisierende Strahlung, toxische Substanzen und Viren werden bei einigen Patienten als Ursache diskutiert [30]. Histomorphologisch findet sich bei der PV ein hyperzelluläres Knochenmark mit trilinearer Proliferation (Panmyelose) [31]. Die Megakaryozyten sind im Gegensatz zur ET durch eine ausgeprägte Pleomorphie gekennzeichnet (Abbildung 2), d. h. es finden sich kleine, mittelgroße und riesengroße Zellformen zumeist in lockerer interstitieller Verteilung. Eine Reifungsstörung dieser Zelllinie ist nicht erkennbar.

Summary

Differential diagnosis of myeloproliferative neoplasias

Myeloproliferative Neoplasias (MPN) are derived from clonal alterations in hematopoietic stem cells and display diverse bone marrow morphologies. The differential diagnosis of the three BCR-ABL-negative entities essential thrombocythaemia, polycythaemia vera and primary myelofibrosis often is difficult and should be based on the WHO criteria. The discovery of new molecular markers like *calreticulin* (CALR) permits a better discrimination of MPN from reactive alterations; how-

ever, the confirmation of mutations is generally not sufficient for the diagnostic delineation of the various subtypes. Particularly in early stages of MPN, which are often characterized by prolonged thrombocytosis, the combined consideration of hematologic, molecular genetic, cytological and particularly histomorphologic findings are therefore essential.

Keywords: Myeloproliferative neoplasias, essential thrombocythemia, polycythaemia vera, primary myelofibrosis, JAK2, calreticulin

Literatur

1. Swerdlow S et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues Lyon, France: IARC Press; 2008.
2. Tefferi A et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: Recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007; 110: 1092-7.
3. Tefferi A et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood* 2014; 124: 2507-13; quiz: 2615.
4. Barbui T et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: Critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011; 29: 761-70.
5. Tefferi A et al. Myeloproliferative neoplasms: Contemporary diagnosis using histology and genetics. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 627-37.
6. Kvasnicka HM, Thiele J. The impact of clinicopathological studies on staging and survival in essential thrombocythemia, chronic idiopathic myelofibrosis, and polycythemia rubra vera. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 362-71.
7. Kvasnicka HM, Thiele J. Classification of Ph-negative chronic myeloproliferative disorders--morphology as the yardstick of classification. *Pathobiology* 2007; 74: 63-71.
8. Kvasnicka HM, Thiele J. Prodromal myeloproliferative neoplasms: The 2008 WHO classification. *Am J Hematol* 2010; 85: 62-9.
9. Barbui T et al. Problems and pitfalls regarding WHO-defined diagnosis of early/prefibrotic primary myelofibrosis versus essential thrombocythemia. *Leukemia* 2013; 27: 1953-8.
10. Tefferi A et al. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2014; 28: 1407-13.
11. Klampfl T et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013; 369: 2379-90.
12. Nangalia J et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013; 369: 2391-405.
13. Thiele J, Kvasnicka HM. Chronic myeloproliferative disorders with thrombocythemia: A comparative study of two classification systems (PVSG, WHO) on 839 patients. *Ann Hematol* 2003; 82: 148-52.
14. Thiele J, Kvasnicka HM. Grade of bone marrow fibrosis is associated with relevant hematological findings - a clinicopathological study on 865 patients with chronic idiopathic myelofibrosis. *Ann Hematol* 2006; 85: 226-32.
15. Tefferi A et al. Calreticulin mutations and long-term survival in essential thrombocythemia. *Leukemia* 2014; 28: 2300-3.
16. Vardiman JW et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937-51.
17. Thiele J et al. European consensus for grading of bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005; 90: 1128-32.
18. Barbui T et al. Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification. *Am J Hematol* 2014; 89: 199-202.
19. Barbui T et al. Masked polycythemia vera (mPV): Results of an international study. *Am J Hematol* 2014; 89: 52-4.
20. Thiele J, Kvasnicka HM. Diagnostic differentiation of essential thrombocythaemia from thrombocythaemias associated with chronic idiopathic myelofibrosis by discriminate analysis of bone marrow features - a clinicopathological study on 272 patients. *Histol Histopathol* 2003; 18: 93-102.
21. Thiele J, Kvasnicka HM. Prefibrotic chronic idiopathic myelofibrosis - a diagnostic enigma? *Acta Haematol* 2004; 111: 155-9.
22. Thiele J, Kvasnicka HM. Hematopathologic findings in chronic idiopathic myelofibrosis. *Semin Oncol* 2005; 32: 380-94.
23. Thiele J, Kvasnicka HM. Clinicopathological criteria for differential diagnosis of thrombocythemias in various myeloproliferative disorders. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 219-30.
24. Thiele J, Kvasnicka HM. The 2008 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep* 2009; 4: 33-40.
25. Barbui T et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: An international study of 1,104 patients. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3179-84.
26. Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: Diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2954-70.
27. Thiele J, Kvasnicka HM. Myelofibrosis - what's in a name? Consensus on definition and EUMNET grading. *Pathobiology* 2007; 74: 89-96.
28. Thiele J et al. Bone marrow histopathology in myeloproliferative disorders - current diagnostic approach. *Semin Hematol* 2005; 42: 184-95.
29. Thiele J et al. Bone marrow histopathology in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders: A forgotten pearl. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19: 413-37.
30. Spivak JL. Polycythemia vera: Myths, mechanisms, and management. *Blood* 2002; 100: 4272-90.
31. Thiele J, Kvasnicka HM. Diagnostic impact of bone marrow histopathology in polycythemia vera (PV). *Histol Histopathol* 2005; 20: 317-28.



Prof. Dr. Hans Michael Kvasnicka
Senckenberg Institut für Pathologie,
Universität Frankfurt, Frankfurt



Prof. Dr. Martin Grieshammer
Klinik für Hämatologie, Onkologie und
Palliativmedizin, Mühlenkreiskliniken,
Johannes Wesling Klinikum Minden, Minden