



André Tichelli¹ und Alicia Rovó²

Änderungen der WHO-Diagnostik in Bezug auf die Morphologie

Die Revision 2016 der WHO-Einteilung von malignen Neoplasien des lymphoiden und myeloischen Systems ist vorwiegend durch Errungenschaften auf dem Gebiet von molekularen und genetischen Anomalien gekennzeichnet. Diese Erkenntnisse haben aber auch zu einer besseren Charakterisierung und Standardisierung von morphologischen Merkmalen geführt. Dieser Artikel ist ein Kommentar zu den Änderungen der Revision 2016 in Bezug auf die Morphologie der myeloischen Neoplasien, er ersetzt aber keinesfalls den Originalartikel. Die Arbeit ist strukturiert nach Art der Änderungen und nicht nach Typ der Neoplasien.

Änderungen von diagnostischen Kriterien

Polyzythämia vera (PV)

Für die Definition der Polyglobulie einer PV wurde der Hämoglobinwert beim Mann von >185 g/l auf >165 g/l und bei der Frau von >165 g/l auf >160 g/l herabgesetzt. Diese Änderung erlaubt nun, die bisher «maskeierte» PV und eine PV im prodromalen Stadium zu erfassen und von JAK2-mutierten ET besser zu unterscheiden. Herabgesetzte Kriterien des Hämoglobins sind nur möglich, weil heute reaktive Ursachen einer Polyglobulie in den meisten Fällen mittels Nachweis einer JAK2-Mutation aus-

Essentielle Thrombozythämie (ET) versus präfibrotische primäre Myelofibrose (prePMF)

Eine der Schwierigkeiten der WHO Einteilung 2008 war die Abgrenzung zwischen echter ET und PMF im präfibrotischen Stadium. Die Unterscheidung ist von Bedeutung, da die Prognose einer PMF wesentlich schlechter ist als die einer effektiven ET. Zur Abgrenzung zwischen ET und prePMF spielt die Knochenmark-Histologie eine entscheidende Rolle.

Das Knochenmark (KM) einer ET zeigt eine Proliferation von grossen und reifen Megakaryozyten und keine signifikante Zunahme oder Linksverschiebung der Myelopoese und der Erythropoese. Die Zellularität einer ET ist altersentsprechend normal oder nur geringgradig gesteigert, und nur selten ist eine minimale Fibrose (Grad 1) nachweisbar. Im Gegensatz zur ET ist die KM-Zellularität einer prePMF als Folge einer vermehrten Myelopoese gesteigert. Es besteht eine Proliferation der Megakaryopoese mit atypischen Formen. Bei der prePMF besteht höchstens eine Retikulinfibrose Grad 1, bei einer etablierten PMF eine Fibrose Grad 2 oder 3. Zur Diagnose einer prePMF wird zusätzlich ein *Minor-Kriterium* (Anämie, Leukozytose, Splenomegalie oder erhöhtes LDH) erfordert.

Akzelerierte Phase (AP) einer BCR-ABL1-positiven chronisch myeloischen Leukämie (CML)

Eine Krankheitsprogression der CML ist im Zeitalter der Behandlung mit Tyrosinkinasehemmern seltener geworden. Bisher lagen keine univer-

sal angenommenen Kriterien einer AP vor. Die WHO 2016 schlägt nun provisorische Kriterien vor, welche klinische, morphologische und genetische Parameter enthalten. Die morphologischen Kriterien sind: nicht auf Therapie ansprechbar, persistierende oder steigende Leukozyten ($>10 \times 10^9/l$) oder Thrombozyten ($>1000 \times 10^9/l$), persistierende Thrombopenie ($<100 \times 10^9/l$), welche nicht durch die Behandlung verursacht wird, $\geq 20\%$ Basophile oder 10–19% Blasten im peripheren Blut oder im KM. Grosse Clusters von abnormen kleinen Megakaryozyten, assoziiert mit einer ausgeprägten Fibrose in der Histologie, gehören zwar nicht zu den AP-Kriterien, sind aber hoch verdächtig für Krankheitsprogression.

Ringsideroblasten (RS)

Myelodysplastische Syndrome (MDS) werden nicht mehr nach Zytopenie benannt, sondern aufgrund der Dysplasie, des Blastenanteils, der Ringsideroblasten oder nach zytogenetischer Anomalie. Man spricht nicht mehr von refraktärer Anämie/Zytopenie sondern von MDS mit entsprechenden morphologischen Veränderungen: MDS mit unilineärer (MDS-SLD) oder multilineärer Dysplasie (MDS-MLD) oder MDS mit Blastenexzess (MDS-EB). Die Kriterien bleiben aber ausser für die RS unverändert. Die enge Korrelation zwischen RS und einer *SF3B1*-Mutation erlaubt die Diagnose eines MDS mit RS, wenn bei nachgewiesener *SF3B1*-Mutation $\geq 5\%$ RS im KM nachweisbar sind. Fehlt die Mutation, werden für ein MDS-RS nach wie vor $\geq 15\%$ RS ge-

Eine der Schwierigkeiten der WHO Einteilung 2008 war die Abgrenzung zwischen echter ET und PMF im präfibrotischen Stadium.

geschlossen werden können. Bei einer JAK2-negativen Polyglobulie kann es aber schwierig werden, eine prodromale PV von einer reaktiven Polyglobulie zu unterscheiden. Die Revision 2016 betrachtet allerdings die morphologischen KM-Anomalien einer PV als genügend spezifisch und informativ, um eine klare Abgrenzung von reaktiven Polyglobulien oder auch anderen MPN zu erlauben. Die KM-Untersuchung gehört deshalb neu zu den *Major-Kriterien* einer PV.

1 Prof. Dr. med. André Tichelli, Hämatologie, Universitätsspital Basel.

2 PD Dr. med. Alicia Rovó, Hämatologie, Inselehospital, Universitätsspital Bern.



fordert. Diese Überlegungen werden allerdings in der Revision 2016 nicht konsequent durchgesetzt: Bei der nun definitiven Entität MDS/MPN mit RS und Thrombozytose (früher provisorisch RARS-T) sind weiterhin $\geq 15\%$ RS gefordert, mit oder ohne Mutation *SF3B1*.

Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)

Die Diagnose einer CMML erfordert heute beides, persistierende Monozytose von $\geq 1 \times 10^9/l$ und gleichzeitig Anteil Monozyten $\geq 10\%$ im peripheren Blut. Diese Anpassung macht Sinn, damit nicht andere chronische myeloide Neoplasien mit ausgeprägter Leukozytose und folglich häufig $\geq 1 \times 10^9/l$ Monozyten fälscherweise als CMML eingestuft werden. Aufgrund klinischer und molekulargenetischer Unterschiede werden die CMML in einen proliferativen (Leukozyten $\geq 13 \times 10^9/l$) und einen dysplastischen Typ ($< 13 \times 10^9/l$) unterteilt. Des Weiteren gibt es aus prognostischer Sicht eine neue Kategorie mit tieferem Blastenanteil: CMML 0 mit $< 2\%$ Blasten im Blut und $< 5\%$ Blasten im KM. Eine präzise morphologische Evaluation der Promonozyten und Monoblasten als Blastenäquivalent ist deshalb entscheidend. Dies kann sich im Alltag allerdings als problematisch erweisen, da eine sichere Abgrenzung zwischen atypischen Monozyten und Promonozyten bei CMML oft schwierig ist.

Klärung von Zweideutigkeiten

AML mit *NPM1*-Mutation und multilineärer Dysplasie

AML mit einer *NPM1*-Mutation gehören seit WHO 2008 zu AML mit rekurrenten genetischen Anomalien. Unklar war in welche Kategorie AML mit *NPM1*-Mutation und gleichzeitig dysplastischen Veränderungen der

Hämatopoiese gehören. Heute ist erwiesen, dass Dysplasien bei Patienten mit *NPM1*-Mutation keine prognostische Bedeutung haben. Somit gehören diese Leukämien weiterhin zu AML mit rekurrenten genetischen Anomalien. Mehrheitlich weisen AML mit *NPM1*-Mutation einen normalen Karyotyp auf. Selten wird aber gleichzeitig ein komplexer Karyotyp beobachtet. In der WHO 2016 wird aber nicht präzisiert, zu welcher Kategorie diese Leukämien gehören: AML mit rekurrenten genetischen Anomalien oder AML mit Myelodysplasie-assoziierten Anomalien.

Neue Entität

Die Kategorie «myeloide/lymphoide Neoplasie mit Eosinophilie und Rearrangement» hat eine neue Entität integriert: myeloide Neoplasie mit *t(8;9)(p22;p24.1)*; *PCM1-JAK2*. Diese seltene Entität weist morphologisch charakteristische Merkmale auf, mit Eosinophilie und im KM einer prädominanten linksverschobenen Erythropoese, lymphoiden Infiltraten und häufig einer Fibrose, welche eine PMF vortäuschen kann.

Abschaffung einer Entität

Nach 40 Jahren wurde nun endlich die akute Erythroleukämie, Subtyp erythroid/myeloid, abgeschafft. In der FAB-Einteilung 1976 machte diese Erythroleukämie durchaus Sinn. Die dominante Erythropoese liess einen erythroiden Phänotyp dieser Leukämie vermuten. Heute wissen wir aber, dass die leukämischen Zellen vom myeloischen Phänotyp sind. Diese abgeschaffte Form der Erythroleukämie muss folglich neu eingeteilt werden. Im Gegensatz dazu bleibt die pure erythroide Leukämie weiterhin in der WHO-2016-Revision bestehen. Als Erstes fällt die spezielle Zählung

Modifications du diagnostic OMS concernant la morphologie

Depuis la classification OMS 2008 des néoplasies du système lymphoïde et myéloïde, de grands progrès ont été accomplis, principalement dans l'identification de biomarqueurs moléculaires. Ces nouvelles connaissances ont également abouti à une meilleure caractérisation et standardisation des caractéristiques morphologiques. Cet article s'intéresse aux changements figurant dans la révision de 2016 en ce qui concerne la morphologie des néoplasies myéloïdes. Les innovations morphologiques concernent l'intégration de nouveaux critères pour des entités existantes, la clarification d'ambiguïtés qui existaient dans la classification OMS 2008, et des entités qui ont été nouvellement intégrées ou, au contraire, supprimées.

der Blasten (Prozent Blasten der nicht erythroiden Zellen) weg. In der WHO-2016-Revision werden Myeloblasten immer als prozentualer Anteil aller kernhaltigen KM-Zellen gezählt. Leukämien mit $< 20\%$ Blasten im Blut und im KM werden als MDS mit Blastenexzess (MDS-EB) eingeteilt. Beträgt die Zahl der Blasten $\geq 20\%$, handelt es sich um eine AML, mehrheitlich eine AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen, oder allenfalls AML, NOS.

Schlussfolgerung

Die WHO-2016-Revision hat es zustande gebracht, die Erkenntnisse der letzten Jahre problemlos zu integrieren und für gewisse Entitäten die Einteilung zu vereinfachen und standardisieren. Morphologische Ergebnisse bleiben nach wie vor diagnostisch relevant. Die zunehmende Masse an neuen molekulargenetischen Informationen betont aber die Notwendigkeit einer integrativen Interpretation aller Ergebnisse. Eine ausführliche Folgenabschätzung der neuen Erkenntnisse auf die Prognose der myeloischen Neoplasien wird für zukünftige Revisionen von Bedeutung sein.

Korrespondenz:
Tichelli@datacomm.ch