

WHO-classificatie 2008 van myeloproliferatieve ziekten en myelodysplasie

Auteurs G.J. Ossenkoppele, J.J.W.M. Janssen, S. Zweegman en A.A. van de Loosdrecht

Trefwoorden myelodysplastisch syndroom (MDS), myeloproliferatieve neoplasmata (MPN), WHO-classificatie 2008

Samenvatting

Recentelijk is een revisie gepubliceerd van de WHO 2001 classificatie van tumoren van hematopoëtische en lymfatische maligniteiten.¹ Het doel van deze revisie is om diagnostische criteria van al eerder beschreven maligniteiten te verbeteren door het incorporeren van nieuwe wetenschappelijke en klinische informatie en nieuwe ziekte-entiteiten te onderkennen. In dit manuscript zullen de belangrijkste veranderingen ten

opzichte van de vorige classificatie besproken worden, waarbij alle myeloïde maligniteiten aan de orde komen behalve de acute leukemieën. Deze zullen in een separaat artikel besproken worden. Dit artikel is een feitelijke verslaglegging van de veranderingen ten opzichte van de WHO 2001 classificatie. Er is geen waardeoordeel aan verbonden.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2009;6:247-53)

Introductie

De WHO maakt gebruik van alle beschikbare informatie betreffende klinische data, morfologie, cytochemie, immuunfenotypering en genetica. De voorgestelde veranderingen zijn gebaseerd op studies gepubliceerd in recente literatuur met het doel te komen tot een praktisch hanteerbare classificatie voor de dagelijkse praktijk en een gemeenschappelijke taal voor klinische studies en basaal onderzoek. Recente gegevens die wel belangrijk lijken doch nog onvoldoende matuur zijn, en waarvoor additionele studies nodig zijn, worden geïdentificeerd als voorlopige entiteiten ('provisional entities').

Algemene opmerkingen

De term myeloïd in het kader van myeloïde maligniteiten refereert aan cellen die behoren tot de granulocyttaire, monocyttaire/macrofagocyttaire, erythroïde, megakaryocyttaire en mestcelreeks. Het blastenpercentage is behulpzaam bij de indeling van myeloïde maligniteiten: een percentage van meer dan 20 definieert, indien de novo optredend, een

acute myeloïde leukemie (AML), of, indien het ontstaan is uit een voorheen gediagnosticeerd myelodysplastisch syndroom/myeloproliferatieve neoplasmata (MDS/MPN), evolutie naar AML, of, als voorafgaand een MPN aanwezig was, een blastentransformatie. Bij sommige chromosomale afwijkingen kan de diagnose 'AML' gesteld worden onafhankelijk van het blastenpercentage. Het blastenpercentage dient bepaald te worden op basis van morfologie en niet door middel van flowcytometrie. Chromosomaal onderzoek is obligaat. Tevens hebben mutaties zoals *JAK-2*, *MPL* en *KIT* in MPN, en *NRAS*, *KRAS*, *NFI* en *PTPN11* in MDS/MPN een toenemend diagnostische en prognostische waarde.

I. Myeloproliferatieve neoplasma's (MPN)

De nomenclatuur 'myeloproliferatieve ziekte' ('myeloproliferative disorder'; MPD) is veranderd naar 'myeloproliferatieve neoplasmata (MPN)' om meer de nadruk op het maligne karakter van de ziekte te leggen. Zo is ook uit oogpunt van consistentie 'MDS/MPD' veranderd in 'MDS/MPN'. 'Mastocytose'

Tabel 1. Myeloproliferatieve neoplasmata (MPN).

| |
|--|
| chronische myeloïde leukemie, BCR-ABL1-positief (CML) |
| chronische neutrofiële leukemie |
| polycythemia vera (PV) |
| primaire myelofibrose (MF) |
| essentiële trombocytose (ET) |
| chronische eosinofiele leukemie, niet nader gespecificeerd (CEL NOS) |
| mastocytose |
| myeloproliferatief neoplasma, niet classificeerbaar |

wordt nu ook geclassificeerd als 'MPN'. Daarnaast is er een nieuwe subgroep, te weten 'myeloïde en lymfoïde neoplasmata met eosinofilie en aberranties' van 'platelet derived growth factor receptor A' (PDGFRA), PDGFRB en 'fibroblast growth factor receptor 1' (FGFR1). De MPNs zijn clonale hematopoëtische stamcelziekten (zie *Tabel 1*) waarvan de fenotypische diversiteit veroorzaakt wordt door specifieke genherschikkingen of mutaties die ten grondslag liggen aan de myeloproliferatie. Zo dient bij chronische myeloïde leukemie (CML) altijd het eiwit BCR-ABL1 aanwezig te zijn, terwijl genfusies die aanleiding geven tot abnormale PDGFRA/B-eiwitten een MPN met eosinofilie tot gevolg hebben. Bij juveniele myelomonocyten leukemie komen *RAS*-, *PTPN11*- en *NFI*-mutaties voor. MPNs worden gekenmerkt door proliferatie van 1 of meer myeloïde cellijnen. Initieel is er hypercellulaire effectieve hematopoëse in het beenmerg (BM) met leukocytose, erythrocytose en/of trombocytose. Hepatosplenomegalie is gebruikelijk. Iedere MPN kan evolueren naar ineffektieve hematopoëse (de zogenoemde 'spent'-fase), naar myelofibrose of naar een AML.

De veranderingen in de diagnostische criteria voor polycythaemia vera (PV), essentiële trombocytose (ET) en myelofibrose (MF) zijn gebaseerd op de ontdekking van mutaties in het *JAK2*-gen, waarbij het overgrote deel exon 14 (*V617F*) en een klein deel exon 12 betreft. Daarnaast komen zeldzame mutaties in *c-Mpl* voor. *JAK2*-mutaties worden in bijna alle patiënten met PV aangetroffen en niet bij andere oorzaken van polycythemie, en zijn daarmee dus een sensitieve merker. Aangezien ongeveer de helft van de gevallen van ET en MF ook een *JAK2*-mutatie vertoont, terwijl deze soms ook wordt aangetroffen bij andere myeloïde maligniteiten, is deze mutatie niet specifiek voor PV. De nieuwe diagnostische criteria voor PV, ET en MF zijn weer-

gegeven in *Tabel 2*. Beenmerghistologie en andere klinische en laboratoriummarkers behoren tot de nieuwe 'minor'-diagnostische criteria. Tevens is de drempel voor het aantal trombocyten om de diagnose 'ET' te mogen stellen verlaagd van $600 \times 10^9/l$ tot $450 \times 10^9/l$.

In de WHO 2008 classificatie worden myeloproliferatieve ziekten die gepaard gaan met eosinofilie onder de MPNs geschaard, indien het aantal eosinofielen $>1,5 \times 10^9/l$ is, het aantal blasten in het perifere bloed (PB) en BM $<20\%$ is, en er een klonale myeloïd-gerelateerde cytogenetische of moleculaire afwijking is (niet zijnde *inv(16)* of *t(16;16)*; *BCR-ABL1*; translocatie van *PDGFRA* (op chromosoom 4), *PDGFRB* (op chromosoom 5) of *FGFR1* (op chromosoom 8)) of, indien moleculaire of cytogenetische aanwijzingen voor klonaliteit ontbreken, of als er $>2\%$ blasten in het PB of $>5\%$ in het BM zijn. De WHO-naamgeving is dan: 'chronische eosinofiele leukemie, niet nader gespecificeerd' (CEL, 'not otherwise specified'; NOS). Als er geen tekenen zijn van klonaliteit en er wel tekenen zijn van orgaanaantasting luidt de diagnose 'idiopathisch hypereosinofiel syndroom (HES)' na uitsluiting van oorzaken van reactieve eosinofilie.

Ziekte-entiteiten waarbij *PDGFRA*- of *PDGFRB*-translocaties aanwezig zijn, worden nu, tezamen met de aandoeningen die met *FGFR1*-translocaties geassocieerd zijn, ondergebracht in een aparte categorie genaamd: myeloïde/lymfatische neoplasmata met eosinofilie en herrangschikkingen van *PDGFRA/B* of *FGFR1* (zie volgende paragraaf).

Gezien de rol die abnormale tyrosinekinases spelen in de pathogenese van MPNs, worden ook alle vormen van mastocytose onder de categorie MPNs geclassificeerd, uiteenlopend van de zeer indolente en

Tabel 2. Diagnostische criteria voor PV, ET en MF volgens de WHO 2008 classificatie.

| | PV | ET | MF |
|------------------|--|---|--|
| 'major'-criteria | 1. Hb >11,5 mmol/l (man) Hb >10,3 mmol/l (vrouw) | 1. trombocyten >450 x 10 ⁹ /l | 1. proliferatie van atypische megakaryocyten en reticuline of fibrose* |
| | 2. <i>JAK2V617F</i> of functioneel erop lijkende mutatie | 2. proliferatie en toename van grote, mature megakaryocyten | 2. geen criteria voor andere MPN |
| | | 3. geen criteria voor andere MPN | 3. <i>JAK2V617F</i> of andere klonale merker of geen reactieve fibrose |
| | | 4. <i>JAK2V617F</i> of andere klonale merker of in afwezigheid van <i>JAK2V617F</i> geen reactieve trombocytose | |
| 'minor'-criteria | 1. proliferatie in 3 cellijnen | | 1. leuko-erythroblastose |
| | 2. lage EPO-spiegel | | 2. verhoogd LDH |
| | 3. endogene CFU-E-groei | | 3. anemie |
| | | | 4. palpabele splenomegalie |

* bij afwezigheid van reticuline of fibrose: toename cellulariteit, granulocyttaire proliferatie en afgenomen erythropoëse (pre-fibrotische MF). PV: 2 'major'-criteria en 1 'minor'-criterium of 1 'major'-criterium en 2 'minor'-criteria dienen aanwezig te zijn. ET: alle criteria dienen aanwezig te zijn. MF: alle 'major'-criteria en 2 'minor'-criteria dienen aanwezig te zijn. PV=polycythaemia vera, ET=essentiële trombocytose, MF=primaire myelofibrose, Hb=hemoglobine, MPN=myeloproliferatieve neoplasmata, EPO=erythropoëtin, LDH=lactaatdehydrogenase, CFU-E='colony-forming unit E'.

Tabel 3. Belangrijke veranderingen in de classificatie van myeloproliferatieve neoplasmata (MPN).

- De terminologie 'myeloproliferatieve disorders (MPD)' verandert in 'myeloproliferatieve neoplasmata (MPN)'.
• *JAK2V617F*-mutaties zijn geïntroduceerd in de diagnostiek van PV, ET en MF.
- Het minimale aantal trombocyten vereist voor de diagnose 'ET' is verlaagd van 600 naar 450 x 10⁹/l.
- Men onderscheidt een nieuwe groep ziekte-entiteiten die voorheen onder CEL werd gerangschikt, namelijk 'myeloïde en lymfoïde neoplasmata met eosinofilie en aberranties van *PDGFRA*, *PDGFRB* en *FGFR1*'.
- Systemische mastocytose is toegevoegd.

PV=polycythaemia vera, ET=essentiële trombocytose, MF=primaire myelofibrose, CEL=chronische eosinofiele leukemie, PDGFR='platelet derived growth factor receptor', FGFR1='fibroblast growth factor receptor 1'.

spontaan regredierende cutane mastocytose tot de zeer agressieve mestcèleukemie. Bij systemische vormen van mastocytose is er vrijwel altijd een activerende puntmutatie in de KIT-receptor (*KITD816V*) aantoonbaar, bij de cutane gevallen is dat slechts een derde. Zie Tabel 3 voor een samenvatting van de belangrijke veranderingen in de classificatie van MPN.

II. Myeloïde en lymfatische neoplasmata met eosinofilie en afwijkingen van *PDGFRA*, *PDGFRB* en *FGFR1*

Dit zijn zeldzame MPNs met eosinofilie, allen resulterend in de vorming van een fusie-proteïne met een aberrant tyrosinekinase. De *PDGFRA*-geassocieerde (*FIPIL1-PDGFRA*-fusiegen) MPNs presenteren

Tabel 4. Belangrijke veranderingen in de classificatie van myelodysplastisch syndroom (MDS)/myeloproloferatieve neoplasmata (MPN).

- De diagnose 'atypische CML' wordt nu aangeduid met 'atypische CML, BCR-ABL1-negatief'.
- De criteria van RARS-t, alhoewel nog steeds een voorlopige entiteit, zijn aangescherpt.
- CMML met eosinofilie en aandoeningen met herschikking van de *PDGFR* vallen nu onder MPN.

CML=chronische myeloïde leukemie, RARS-t=refractaire anemie met ringsideroblasten en trombocytose, CMML=chronische myelomonocyten leukemie, PDGFR='platelet derived growth factor receptor'.

Tabel 5. Classificatie van myelodysplastisch syndroom (MDS).

- refractaire cytopenie met dysplasie in 1 cellijn (RCUD)
 - refractaire anemie (RA)
 - refractaire neutropenie (RN)
 - refractaire trombopenie (RT)
- refractaire anemie met ringsideroblasten (RARS)
- refractaire cytopenie met multilineaire dysplasie (RCMD)
- refractaire anemie met een toename van blasten (RAEB-1 en -2)
- MDS met geïsoleerde del5(q)
- MDS, niet te classificeren
- MDS van de kinderleeftijd
 - provisional: 'refractory cytopenia of childhood' (RCC)

zich als een CEL waarbij er ook vaak een beenmerginfiltratie van mestcellen aanwezig is. De *PDGFRB*-gerelateerde MPNs manifesteren zich vaak als een chronische myelomonocyten leukemie (CMML)-achtig beeld met eosinofilie. Klassiek is de translocatie t(5;12), waarbij *PDGFRB* gefuseerd is met *ETV6*, maar inmiddels zijn al veel fusiepartners voor het *PDGFRB* beschreven.⁴ *FGFR1*-geassocieerde ziekten (synoniem: 8p11 myeloproliferatief syndroom) kunnen zich als CEL presenteren, maar ook als AML, T-lymfoblastair lymfoom of als precursor B-lymfoblastair lymfoom/leukemie. In alle verschijningsvormen is er prominente eosinofilie. De CEL die hierbij gezien wordt heeft de neiging tot transformatie naar een meer maligne fenotype, zoals AML of B/T-lymfoblastair lymfoom. De translocatie t(8;13) (*ZNF198-FGFR1*) komt het meest voor, maar ook hier zijn inmiddels al veel andere fusiepartners beschreven, allen leidend tot een aberrant tyrosinekinase.⁴ Hiervoor is nog geen kinaseremmende therapie beschikbaar.

III. Myelodysplastische/myeloproliferatieve neoplasmata (MDS/MPN)

Dit zijn overlapsyndromen met kenmerken van MDS en MPN. Deze groep omvat CMML, atypische CML

(BCR-ABL neg), JMML en MDS/MPN niet nader te specificeren waarin ook nog een voorlopige entiteit is opgenomen, te weten refractaire anemie met ringsideroblasten en trombocytose (RARS-T). Het onderscheid in CMML 1 en 2 (gebaseerd op het percentage blasten en promonocyten: bij CMML 1 <5% in PB en <10% in BM) is klinisch significant gebleken en wordt dus gehandhaafd. *JAK2*-mutaties komen voor maar veel frequenter worden afwijkingen gezien in de eiwitten betrokken in de RAS/MAPK-signaleringsroute: bij bijna 75% van de gevallen van JMML en bij 30-40% van atypische CML (aCML) en CMML. Bij aanwezigheid van eosinofilie en translocatie van bijvoorbeeld *PDGFRB*, wordt CMML geclassificeerd onder II (zie vorige paragraaf). Bij RARS-T (zoals vermeld een voorlopige entiteit) wordt vaak een *JAK2V617F*-mutatie gezien en tevens is er sprake van trombocytose (>450 x 10⁹/l) en dyserythropoëse met ringsideroblasten en proliferatie van grote megakaryocyten zoals ook bij ET gezien wordt. *Tabel 4* geeft een samenvatting van de belangrijke veranderingen in de classificatie van MDS/MPN.

IV. Myelodysplastisch syndroom (MDS)

Het MDS levert doorgaans de meeste problemen op voor morfologische classificatie (zie *Tabel 5*). De

Tabel 6. Diagnosemogelijkheden indien de erytroïde component in het BM > is dan 50%.

| % rode voorlopercellen in BM | % blasten in PB of BM | Overige BM-bevindingen | Classificatie |
|------------------------------|---|---|---|
| ≥50% | <20% in PB, <20% van alle kernhoudende cellen in BM | blasten <20% van alle niet-erytroïde cellen in BM | MDS: classificeren met in achtname van % blasten als % van alle kernhoudende cellen in BM |
| ≥50% | <20% in PB, <20% van alle kernhoudende cellen in BM | blasten >20% van alle niet-erytroïde cellen in BM | acute erytroïde/myeloïde leukemie = erytroleukemie |
| ≥50% | ≥20% in PB of van alle kernhoudende cellen in BM | voldoet aan criteria voor AML met myelodysplasie-gerelateerde veranderingen | AML met myelodysplasie-gerelateerde veranderingen |
| ≥80% | geen tot enkele myeloblasten | geen of amper een granulocytair component | pure erytroïde leukemie |

BM=beenmerg, PB=perifeer bloed, MDS=myelodysplastisch syndroom, AML=acute myeloïde leukemie.

Tabel 7. Frequent optredende chromosomale afwijkingen bij myelodysplastisch syndroom (MDS).

| Ongebalanceerde afwijkingen | | | | Gebalanceerde afwijkingen |
|---------------------------------------|--------------------------------------|---|--------------------------|--|
| 10% | 5-8% | 3% | 1-2% | 1-3% |
| +8* -7 of del(7q) -5 of del(5q) | del(20q)* -Y* i(17q) of t(17p) | -13 of del(13q) del(11q) del(12p) of t(12p) | del (9q) idic(X)(q13) | t(11;16) t(3;21) t(1;3) t(2;11) inv(3) t(6;9) |

** indien deze afwijkingen geïsoleerd voorkomen in afwezigheid van dysplasie worden deze niet als definitief bewijs voor MDS beschouwd.*

ziekte wordt gekenmerkt door een gelijktijdig optreden van proliferatie en verhoogde apoptose leidend tot ineffektieve hematopoëse en een normo- of hypercellulair BM. Een belangrijk discussiepunt is de classificatie van myeloïde maligniteiten als de erytroïde component in het BM meer dan 50% bedraagt en de diagnose 'acute erytroïde leukemie' wordt vermoed. Het is nu wel algemeen geaccepteerd dat wanneer het percentage blasten in het PB <20% van de witte bloedcellen (WBC) is en in het BM minder dan 20% van de niet-erytroïde cellen, er sprake is van MDS. Consensus ontbreekt of in een dergelijk geval de MDS dan geclassificeerd wordt op basis van het percentage blasten van alle kernhoudende cellen of van alleen de niet-erytroïde cellen (lymfocyten en

plasmacellen worden bij de berekening hiervan ook geëxcludeerd) in het BM. In *Tabel 6* worden de verschillende mogelijkheden gegeven indien de erytroïde component groter is dan 50%.

Bij MDS moet er in meer dan 10% van de cellen sprake zijn van dysplasie in tenminste 1 myeloïde cellijn, waarbij secundaire dysplasie door deficiënties, medicatie, toxinen, infecties en congenitale afwijkingen uitgesloten dienen te zijn. Als er geen overtuigende morfologische criteria voor dysplasie bestaan, terwijl er wel een refractaire cytopenie is, dan wordt bij aanwezigheid van specifieke chromosomale afwijkingen (zie *Tabel 7*) de diagnose 'vermoedelijke MDS' gesteld.

Tabel 8. Belangrijke veranderingen in de classificatie van myelodysplastisch syndroom (MDS).

- Indien % blasten in PB 2-4% en toch <5% in BM dan classificeren als RAEB-1.
- RCMD-RS wordt niet meer als aparte entiteit beschouwd.
- MDS van de kinderleeftijd wordt als aparte entiteit geïntroduceerd waarbinnen de voorlopige diagnose 'RCC' wordt gehanteerd.
- Patiënten kunnen toch als MDS (niet te classificeren) gediagnosticeerd worden in aanwezigheid van dysplasie in minder dan 10% van 1 of meer cellijnen en voor MDS-richtinggevende chromosomale afwijkingen.
- Refractaire cytopenie met unilineaire dysplasie wordt gedefinieerd als hetzij: RA, RT of RN indien in de betreffende lijn er sprake is van ten minste 10% dysplasie, <1% blasten in het PB en <5% in het BM, en minder dan 10% dysplasie in de andere 2 lijnen.

PB=perifeer bloed, BM=beenmerg, RAEB=refractaire anemie met een toename van blasten, RCMD-RS=refractaire cytopenie met multilineaire dysplasie en ringsideroblasten, RCC='refractory cytopenia of childhood', RA=refractaire anemie, RT=refractaire trombopenie, RN=refractaire neutropenie.

Patiënten die 1 of meer persisterende cytopeniën hebben in aanwezigheid van deze chromosomale afwijkingen, met daarbij dysplasie in minder dan 10% van de cellen van 1 of meer cellijnen, worden gerangschikt onder de diagnose 'MDS-niet classificeerbaar'. Dit geldt ook voor patiënten met refractaire cytopenie met unilineaire of multilineaire dysplasie, maar met 1% blasten in PB en MDS, en voor patiënten met unilineaire dysplasie, maar met pancytopenie.

In geval van een cytopenie in 1 cellijn zonder de aanwezigheid van een MDS-richtinggevende chromosomale afwijking, dan wordt aanbevolen na een observatieperiode van 6 maanden het BM te herhalen, teneinde te beoordelen of de afwijkingen persisterend zijn. In veel publicaties worden fenotypische afwijkingen, zoals die door flowcytometrie kunnen worden vastgesteld, als karakteristiek voor MDS beoordeeld. Als er in meer dan 3 myeloïde cellijnen dergelijke afwijkingen worden gevonden, gaat de WHO 2008 echter niet verder dan deze als suggestief voor MDS te benoemen, maar in afwezigheid van morfologisch vastgestelde dysplasie niet bewijzend voor de diagnose 'MDS'. Onlangs is er binnen het European LeukemiaNet (ELNet) consensus bereikt over de flowcytometrische analyse van MDS.⁵ De diagnostische en prognostische betekenis van deze techniek wordt momenteel binnen HOVON-studies onderzocht en is onlangs in dit tijdschrift besproken.

Een belangrijke verandering ten opzichte van de WHO 2001 classificatie is de definitie van MDS

met unilineaire dysplasie. Indien er in 1 enkele cellijn tenminste 10% dysplasie bestaat, maar in de andere 2 lijnen <10% dysplasie en <1% blasten in het PB en <5% in BM is, dan luidt de diagnose refractaire anemie (RA) met unilineaire dysplasie en evenzo refractaire neutropenie (RN) en refractaire trombopenie (RT). Patiënten die 2 cytopeniën hebben in het PB, maar slechts 1 dysplastische cellijn in het BM, worden ook in deze categorie geïnclassificeerd.

Ook wordt meer waarde toegekend aan het percentage blasten in het PB: patiënten met 2-4% blasten in het PB worden nu als 'refractory anemia with excess blasts 1' (RAEB-1) geïnclassificeerd, zelfs als het percentage BM-blasten lager is dan 5. Patiënten met een blastenpercentage van 5-19% in het PB of 10-19% in het BM worden als RAEB-2 uitgeboekt.

Indien bij refractaire cytopenie met multilineaire dysplasie (RCMD) het percentage ringsideroblasten (RS) >15% is, dan wordt dit geïnclassificeerd als RCMD en niet meer als RCMD-RS.

In de WHO 2008 vormen door het ontbreken van uniforme definities voor hypoplastische MDS en MDS met myelofibrose geen aparte entiteit. Wel kunnen deze kenmerken toegevoegd worden aan een van de MDS-classificaties, bijvoorbeeld 'hypoplastische RCMD' of 'RAEB met fibrose'.

Tevens wordt een aparte plaats toegekend aan MDS bij kinderen. De MDS op kinderleeftijd met 2-19% blasten in het PB en/of 5-19% blasten in het BM,

worden volgens dezelfde criteria als volwassen MDS geclassificeerd. Daarnaast wordt een aparte voorlopige entiteit toegevoegd in de WHO 2008: refractaire cytopenie van de kinderleeftijd ('refractory cytopenia of childhood'; RCC), gekarakteriseerd door een persisterende cytopenie, <2% blasten in het PB, <5% in het BM en meestal een hypocellulair BM. Het is belangrijk dit te differentiëren van andere oorzaken van verworven en niet verworven beenmergfalen (bijvoorbeeld aplastische anemie, fanconi-anemie, shwachmann-diamondsyndroom, et cetera).

Tabel 8 geeft een samenvatting van de belangrijke veranderingen in de classificatie van myelodysplastisch syndroom (MDS).

Conclusie

Kennis van de WHO 2008 classificatie is noodzakelijk voor iedere specialist werkzaam met patiënten met hematologische ziekten. Het is een uniek document waarin klinische gegevens, morfologische, immuunfenotypische, cytogetische en moleculair biologische kennis gebundeld zijn. Alhoewel over veel details discussie mogelijk is, levert het ons een gemeenschappelijke taal op die belangrijk is voor de behandeling van hematologische patiënten in de dagelijkse praktijk. Het is belangrijk te realiseren dat continue aanvulling van nieuwe gegevens dit document alweer achterhaald doet zijn op het moment dat het gepubliceerd is. Het adagium 'panta rhei' is zeker toepasbaar op deze WHO-classificatie, hetgeen weer eens onderstreept hoe dynamisch het hematologisch metier is.

Referenties

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, fourth edition*. Lyon, IARC 2008.

2. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. *The 2008 revision of the WHO classification myeloid neoplasms and acute leukemia: rational and important changes*. *Blood* 2009;114:937-51.

3. Tefferi A, Vardiman JW. *Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 WHO criteria and point of care diagnostic algorithms*. *Leukemia* 2008;22:14-22.

4. Bain BJ, Fletcher SH. *Chronic eosinophilic leukemia and the myeloproliferative variant of the hypereosinophilic syndrome*. *Allergy Clin North America* 2007;27:377-88.

5. Van de Loosdrecht AA, Alhan C, Béné MC, Della Porta MG, Dräger AM, Feuillard J, et al. *Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: report from the first European LeukemiaNet working conference on flow cytometry in myelodysplastic syndromes*. *Haematologica* 2009;94:1124-34.

Ontvangen 2 september 2009, geaccepteerd 17 september 2009.

Correspondentieadres

Dhr. prof. dr. G.J. Ossenkoppele, internist-hematoloog
Dhr. dr. J.J.W.M. Janssen, internist-hematoloog
Mw. dr. S. Zweegman, internist-hematoloog
Dhr. dr. A.A. van de Loosdrecht, internist-hematoloog

VU medisch centrum
Afdeling Hematologie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Tel.: 020 444 26 04
E-mailadres: g.ossenkoppele@vumc.nl

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.