

Myeloproliferative Neoplasien (MPN) (früher: Chronische Myeloprolifera- tive Erkrankungen (CMPE))

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformationen	2
2.1.1 Klassifikation und Pathogenese	2
2.1.2 Diagnosesicherung	3
2.1.3 Therapieziele	4
9 Literatur	4
15 Anschriften der Verfasser:	4
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	5

Myeloproliferative Neoplasien (MPN) (früher: Chronische Myeloproliferative Erkrankungen (CMPE))

Stand: Oktober 2019

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Eva Lengfelder, Martin Grießhammer, Petro E. Petrides

2 Grundlagen

In der aktuellen WHO-Klassifikation (Revision im Jahre 2016) stellen die chronischen myeloproliferativen Neoplasien (MPN, früher chronische myeloproliferative Erkrankungen) eine Untergruppe der myeloischen Neoplasien dar. Zu den myeloischen Neoplasien zählt eine Reihe von Krankheitsgruppen: Myeloproliferative Neoplasien (MPN), Mastozytose, myeloide/lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und Genrearrangement, myelodysplastische/ myeloproliferative Neoplasien, myelodysplastische Syndrome und akute myeloische Leukämie [1, 2].

Neben dem klinischen Erscheinungsbild, der Knochenmarkmorphologie, dem Immunphänotyp und dem zytogenetischen Befund haben vor allem die Fortschritte in der molekularen Charakterisierung zur besseren Abgrenzbarkeit der verschiedenen myeloischen Erkrankungen beigetragen. Die bessere Kenntnis der Pathogenese und des genetischen Profils erlaubt eine klarere Zuordnung des Einzelfalles und zum Teil eine bereits am molekularen Defekt angreifende Therapie. Dies kennzeichnet auch die Gruppe der myeloproliferativen Neoplasien.

2.1 Definition und Basisinformationen

2.1.1 Klassifikation und Pathogenese

Die Gruppe der MPN umfasst definitionsgemäß folgende Erkrankungen (WHO 2016) [1, 2]

- chronische myeloische Leukämie (CML)
- chronische Neutrophilenleukämie
- Polycythaemia vera (PV)
- primäre Myelofibrose (PMF)
- essentielle Thrombozythämie (ET)
- chronische Eosinophilenleukämie, not otherwise specified (NOS)
- myeloproliferative Neoplasien, unklassifizierbar (MPN,U)

Ursprünglich konnte nur die CML aufgrund ihres klonalen Markers (Philadelphia-Chromosom bzw. *bcr-abl*-Fusionsgen) zweifelsfrei diagnostiziert und von den anderen MPN sicher abgegrenzt werden. Die Entdeckung der erworbenen sogenannten ‚Driver‘ Mutationen, im *JAK2*-(*Janus-Kinase*), *CALR*-(*Calreticulin*) und *MPL*-Gen (Thrombopoietin-Rezeptor) erlaubt auch bei weiteren Entitäten der MPN den eindeutigen Nachweis der Klonalität und damit die sichere Abgrenzung gegenüber reaktiven Zuständen. Im Gegensatz zur CML sind diese Mutationen jedoch nicht spezifisch für einen einzelnen MPN-Subtyp.

Eine Aufstellung der relativen Häufigkeiten des Nachweises der ‚Driver‘-Mutationen bei den häufigsten *bcr-abl* negativen MPN, essentielle Thrombozythämie (ET), Polycythaemia Vera (PV) und primäre Myelofibrose (PMF), sind in [Tabelle 1](#) zusammengestellt. Bei ET und PMF haben 10% bis 15% Fälle keine der drei Mutationen (‘triple negative’), sodass ihre sichere Zuordnung zu den MPN in manchen Fällen Probleme bereiten kann.

Tabelle 1: Klonale, genetische Aberrationen bei Myeloproliferativen Neoplasien

Erkrankung	Mutiertes Gen			Onkopedia Leitlinie
	<i>CALR</i> (%)	<i>JAK2</i> (%)	<i>MPL</i> (%)	
ET	20 bis 30	etwa 60	3 bis 5	Essentielle Thrombozythämie
PV		98		Polycythaemia Vera
PMF	20 bis 30	etwa 60	5 bis 8	Primäre Myelofibrose

Alle in [Tabelle 1](#) gelisteten Mutationen betreffen Gene von Tyrosinkinase, welche über einen gemeinsamen (JAK-STAT-) Signalweg in die Regulation der Zellproliferation eingebunden sind. Die jeweilige Mutation führt zu einer autonomen, vom Bedarf losgelösten Proliferation einer oder mehrerer Zellreihen.

Die *JAK2* V617F-Mutation entspricht einer Punktmutation im Exon 14 des *JAK2*-Gens. Ausschließlich bei PV (2% bis 4%) konnte eine Mutation im Exon 12 des *JAK2*-Gens identifiziert werden. Die bei ET und PMF nachweisbare *MPL*-Mutation entspricht einer Punktmutation im Codon 515 des Gens für den Thrombopoietinrezeptor. Bei den *CALR*-Mutationen handelt es sich um eine Reihe von unterschiedlich lokalisierten Mutationen (Insertionen/Deletionen) im Exon 9 des Calreticulin-Gens, deren genaue Lokalisation wahrscheinlich prognostischen Einfluss hat.

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass bei Patienten mit myeloischen Neoplasien, einschließlich MPN, weitere, die Zellproliferation regulierende Genen mutiert sein können (sog. ‚non-Driver‘- oder Passenger-Mutationen). Beispiele sind Mutationen im den Genen *TET2*, *ASXL1*, *EZH2*, *DNMT3A*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2* u.a., welche die Prognose der Erkrankung unterschiedlich beeinflussen können [3].

Trotz des besseren Verständnisses der Pathogenese bleiben noch viele Fragen unbeantwortet: Es wird angenommen, dass die MPN nicht auf der Basis eines einzelnen molekularen Defektes, sondern im Rahmen eines Mehrschrittprozesses entstehen. Die pathogenetische Bedeutung der einzelnen Mutationen und die zeitliche Sequenz ihres Auftretens sind Gegenstand aktueller Untersuchungen. Unklar ist auch, warum bei derselben Mutation unterschiedliche Krankheitsbilder entstehen. Unklar ist bei der Entstehung der MPN weiterhin das Zusammenspiel von genetischer Prädisposition und erworbenen somatischen Mutationen. Ungeklärt ist auch, ob Mutationen, die mit einem hohen Risiko von genetischer Instabilität und leukämischer Transformation assoziiert sind, bereits vom Beginn der Erkrankung an vorhanden sind oder ob sie erst im Verlauf, ggf. unter Therapieeinfluss, entstehen. [3].

2.1.2 Diagnosesicherung

Im Laufe der Jahre wurde die WHO-Klassifikation mehrfach an die Fortschritte der diagnostischen Möglichkeiten angepasst. Bei allen drei Hauptentitäten der MPN ([PV](#), [ET](#), [PMF](#)) wurde der Nachweis eines klonalen Markers in die Reihe der diagnostischen Hauptkriterien aufgenommen. Die Knochenmarkhistologie hat hinsichtlich ihrer diagnostischen Bedeutung eine zunehmende Aufwertung erfahren und gehört in der WHO-Klassifikation 2016 zu den obligat zu erhebenden primären Diagnoseparametern. Hervorgehoben werden sollte, dass die Knochenmarkhistologie insbesondere bei der Abgrenzung der ET von präfibrotischer PMF (PMF-0) und von der *JAK2*-positiven ET gegenüber der PV für eine sichere diagnostische Zuordnung unverzichtbar ist

[1, 2]. Trotz zunehmender Genauigkeit der Diagnosekriterien ist in einzelnen Fällen auch weiterhin eine exakte diagnostische Zuordnung nur aufgrund des Langzeitverlaufes möglich.

2.1.3 Therapieziele

In den Onkopedia-Leitlinien der drei häufigsten Entitäten PV, ET und PMF wird der aktuelle Stand von Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen ausführlich dargestellt. Hervorzuheben ist, dass es sich bei allen drei Entitäten überwiegend um Erkrankungen des höheren Lebensalters handelt, die aber auch bei jüngeren Menschen auftreten können. Die primären Therapieansätze sind überwiegend palliativ ausgerichtet. Primäre Therapieziele bei PV und ET sind in erster Linie die Reduktion von arteriellen und venösen Thrombosen und die Kontrolle der Krankheitssymptome durch medikamentöse Therapie. Neben Hydroxycarbamid, Interferon-alpha und Anagrelid rücken auch JAK2-Inhibitoren, insbesondere bei PMF und PV in den Vordergrund. Die bislang einzige kurative Therapieform bei MPN ist die allogene Stammzell- bzw. Knochenmarkstransplantation. Zielgruppe hierfür sind Patienten mit PMF mit ungünstiger Risikokonstellation [4, 5].

9 Literatur

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 127:2391-2405, 2016. doi: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544).
2. WHO classification of tumours of haemopoietic and lymphoid tissues. WHO Press 29-79, 2017.
3. Zoi K, Cross NC. Genomics of Myeloproliferative Neoplasms. J Clin Oncol 35:947-954, 2017. doi: [10.1200/JCO.2016.70.7968](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7968)
4. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM et al.: Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia 32:1057-1069, 2018. DOI:[10.1038/s41375-018-0077-1](https://doi.org/10.1038/s41375-018-0077-1)
5. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F et al.: ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Suppl 5:v85-99, 2015. DOI:[10.1093/annonc/mdv203](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv203)

15 Anschriften der Verfasser:

Prof. Dr. med. Eva Lengfelder

Universitätsklinikum Mannheim
Medizinische Fakultät Mannheim d. Uni Heidelberg
III. Medizinische Klinik
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
eva.lengfelder@medma.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Martin Grieshammer

Johannes Wesling Klinikum Minden
Klinik für Hämatologie / Onkologie
Hans-Nolte-Str. 1
32429 Minden
martin.griesshammer@muehlenkreiskliniken.de

Prof. Dr. med. Petro E. Petrides

Hämatologisch-Onkologische Schwerpunktpraxis

am Isartor

Zweibrückenstr. 2

80331 München

petrides@onkologiemuenchen.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen