

## REVISIÓN

# Evaluación sistemática de la biopsia de médula ósea en casos de sospecha de mielofibrosis primaria. Propuesta de informe diagnóstico estandarizado. Consenso de expertos de las SEAP/SEHH



Santiago Montes-Moreno<sup>a,\*</sup>, Agustín Acevedo<sup>b</sup>, Carlos Besses<sup>c</sup>,  
Antonio Ferrández<sup>d</sup>, Máximo Fraga<sup>e</sup>, Juan F. García<sup>f</sup>, Mar García<sup>g</sup>,  
Empar Mayordomo-Aranda<sup>h</sup>, Javier Menárguez<sup>i</sup>, Reyes Calzada<sup>j</sup>,  
José María Raya<sup>k</sup> y María Rozman<sup>l</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Quirón, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Hematología, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico de Valencia, Valencia, España

<sup>e</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

<sup>f</sup> Servicio de Anatomía Patológica, MD Anderson Cancer Center, Madrid, España

<sup>g</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General de Cataluña, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España

<sup>h</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia, España

<sup>i</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>j</sup> Novartis Oncology Spain, Barcelona, España

<sup>k</sup> Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, Tenerife, España

<sup>l</sup> Sección de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico, IDIBAPS, Barcelona, España

Recibido el 16 de abril de 2014; aceptado el 3 de junio de 2014

Disponible en Internet el 16 de septiembre de 2014

### PALABRAS CLAVE

Neoplasias  
mieloproliferativas;  
Mielofibrosis  
primaria;  
Biopsia de médula  
ósea;

**Resumen** Se ha elaborado un consenso aplicando la metodología Delphi para acordar cuál debe ser la sistemática de evaluación e información de las biopsias de médula ósea en las neoplasias mieloproliferativas crónicas, especialmente en casos de mielofibrosis primaria (MFP). Un panel de 10 expertos hematopatólogos ha elaborado un cuestionario que se ha remitido a 37 hematopatólogos con preguntas acerca de los datos clínicos, analíticos y moleculares a conocer en la fase pre-analítica, parámetros histopatológicos a evaluar y contenido del informe diagnóstico final. Se realizaron 2 rondas buscando un consenso mínimo del 70% para los parámetros

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [smontes@humv.es](mailto:smontes@humv.es) (S. Montes-Moreno).

Informe  
histopatológico;  
Reticulina

imprescindibles y recomendables. A partir de los resultados del consenso se elabora y propone un prototipo de informe histopatológico para informar de manera homogénea y reproducible los casos de MFP.

© 2014 SEAP y SEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Myeloproliferative  
neoplasms;  
Primary  
myelofibrosis;  
Bone marrow biopsy;  
Histopathological  
report;  
Reticulin

## Systematic evaluation and standardised reporting of cases with suspicion of primary myelofibrosis. Consensus of SEAP/SEHH hematopathology experts

**Abstract** A consensus based on Delphi methodology was developed to produce a guide for the evaluation and reporting of bone marrow biopsies in patients with a clinical suspicion of myeloproliferative neoplasm with fibrosis. Ten expert haematopathologists formulated a questionnaire including: clinical and laboratory data required before regarding a biopsy suspicious for primary myelofibrosis (PMF), descriptive aspects to be reported and the main histopathological differential diagnoses to be considered. It was circulated among 37 hematopathologists and consensus was defined when more than 70% of the experts 'strongly agreed' or 'agreed' after two rounds. The recommendations gave rise to a proposal for a standardized diagnostic report form to aid in the diagnostic workup and homogeneous reporting of cases with a clinical suspicion of PMF.

© 2014 SEAP y SEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El diagnóstico de las neoplasias mieloproliferativas (NMP) crónicas y cuadros de tipo neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (NMD/NMP) se basa en la combinación de hallazgos de células, morfológicos, fenotípicos y moleculares<sup>1</sup>. La evaluación de los hallazgos morfológicos en la biopsia de médula ósea (MO) es esencial en este proceso diagnóstico, ya que la biopsia cilindro de MO permite evaluar la celularidad y el estroma medular. Esto es especialmente cierto en los casos en los que se asocia fibrosis que limita significativamente la representatividad de la muestra de aspirado de MO. Así, la biopsia es esencial siempre que hay mielofibrosis<sup>1</sup> y la información que proporciona resulta fundamental en la clasificación de varios procesos mieloproliferativos, especialmente en las NMP crónicas, al encontrarse incluida dentro de sus propios criterios diagnósticos.

En este sentido, la fibrosis medular es el evento central en NMP crónicas como la mielofibrosis primaria (MFP)<sup>1</sup> y estadios avanzados de policitemia vera (PV) y trombocitemia esencial (TE). Además de las NMP crónicas, la fibrosis medular está presente en casos de síndrome mielodisplásico (SMD) y NMD/NMP con marcado impacto clínico.

Con el objeto de estandarizar la evaluación de la biopsia medular se han consensado sistemas de gradación de la fibrosis y de la celularidad hematopoyética<sup>2</sup>, y se ha demostrado que la intensidad de la fibrosis medular tiene impacto clínico tanto en la MFP<sup>3,4</sup> como en los SMD<sup>5-7</sup>.

El diagnóstico tradicional de las NMP crónicas se basa en los diferentes patrones histopatológicos que se correlacionan con los diferentes tipos de estas neoplasias. Así, la valoración semicuantitativa y estandarizada de las alteraciones en la megacariopoyesis, contenido en fibras de reticulina, eritropoyesis y granulopoyesis y celularidad

permite discriminar con alta fiabilidad los diferentes tipos de NMP crónicas<sup>8</sup>.

En este sentido, recientemente se han obtenido unas recomendaciones consensuadas por un grupo de hematopatólogos expertos a nivel nacional, que resumen los parámetros clínicos, de laboratorio e histopatológicos a considerar en el estudio diagnóstico de un paciente con sospecha de MFP<sup>9</sup>.

El objetivo del presente trabajo es proponer un modelo de informe estandarizado de la biopsia de MO con MFP que incluya de forma estructurada esas recomendaciones. Asimismo se incorporan consejos sobre la evaluación óptima de la muestra.

La sistematización de los procesos interpretativos y la generación de un informe estandarizado permitirán analizar de forma más homogénea datos procedentes de diversos centros en estudios sobre la dinámica de la enfermedad, cruciales en estos momentos en los que se dispone de nuevos fármacos que modulan significativamente la historia natural de la misma<sup>10-14</sup>.

## Material y métodos

Para elaborar estas recomendaciones sobre el informe diagnóstico estandarizado de la biopsia de MO, se buscó el consenso de un grupo de expertos hematopatólogos a nivel nacional. Se tuvieron en cuenta un conjunto de parámetros clínicos, de laboratorio e histopatológicos a considerar en el estudio de un paciente con sospecha de MFP<sup>9</sup>. Este consenso se generó utilizando el método Delphi. Brevemente, un comité de 10 expertos hematopatólogos elaboró una cuestionario que se envió a 37 expertos en hematopatología a nivel nacional, en una primera ronda del Delphi. Las preguntas se agruparon en 3 temas principales: datos clínicos y de laboratorio mínimos considerados necesarios previamente a abordar una biopsia por sospecha de MFP,

aspectos descriptivos a notificar específicamente y principales diagnósticos histológicos diferenciales a considerar en el informe histopatológico. Las opiniones emitidas en esta primera ronda fueron evaluadas y discutidas por el comité inicial de expertos, que remitió de nuevo el cuestionario al panel de hematopatólogos en una segunda ronda, esta vez con comentarios sobre las respuestas emitidas. La propuesta del contenido final del informe con las recomendaciones de evaluación se basa en el consenso obtenido tras esta segunda ronda del Delphi. Las opiniones se miden utilizando una escala Likert de 4 puntos, oscilando desde «muy de acuerdo» a «muy en desacuerdo». El consenso se definió como el apoyo de más del 70% de los expertos a un elemento del apoyo respondido con «muy de acuerdo» o «de acuerdo».

De este modo se sugirieron los elementos necesarios y deseables en relación con los mínimos datos clínicos y de laboratorio considerados necesarios previamente a evaluar una biopsia por sospecha de MFP, los aspectos descriptivos mínimos considerados necesarios a notificar en el informe de la biopsia de MO y las entidades a considerar en el

diagnóstico histopatológico diferencial antes de realizar el diagnóstico final en el informe histopatológico.

Estos parámetros se han integrado en un informe histopatológico tipo que los resume. Se ha incluido una discusión de cada apartado basada en una revisión crítica de la literatura y en la experiencia del grupo redactor de esta guía.

## Resultados

En la [tabla 1](#) se muestran las recomendaciones finales del estudio de consenso<sup>9</sup>.

De manera resumida en la fase prediagnóstica o preanalítica el panel de expertos considera imprescindible que el patólogo conozca los datos de la edad del paciente, la presencia o no de esplenomegalia palpable, las cifras de hemoglobina, el recuento leucocitario y de plaquetas, la presencia de cuadro leucoeritroblástico, la cuantificación de LDH y el estado mutacional de los genes *BCR-ABL1* y *JAK2*. La nueva evidencia disponible hace imprescindible obtener asimismo información acerca del estado mutacional del gen

**Tabla 1** Recomendaciones finales: datos clínicos y de laboratorio mínimos que se consideran necesarios previamente a abordar una biopsia por sospecha de MFP, mínimos aspectos histopatológicos a notificar específicamente y diagnóstico diferencial histopatológico a considerar al realizar el diagnóstico

Datos imprescindibles	Datos recomendables
<i>Información clínica y de laboratorio (fase prediagnóstica)</i>	
Edad	Síntomas constitucionales
Esplenomegalia palpable	Presencia de dacriocitos en sangre periférica
Cifra de hemoglobina	Estado mutacional de <i>MPL W515K/L</i>
Recuento de leucocitos y recuento diferencial de leucocitos	Estudio citogenético de médula ósea o sangre periférica
Recuento de plaquetas	Presencia de 7-10 áreas intertrabeculares
Cuadro leucoeritroblástico en SP	Tinción inmunohistoquímica para CD34
Cifra de LDH	Tinción tricrómica de Masson
Estado mutacional de <i>BCR-ABL1</i>	
Estado mutacional de <i>JAK2</i>	
Tinción de reticulina	
Control interno de la tinción de reticulina	
Estado mutacional de <i>CALR</i> <sup>a</sup>	
<i>Aspectos histopatológicos (fase diagnóstica o analítica)</i>	
Valoración de la celularidad global	Cantidad y morfología de trabéculas óseas
Presencia o ausencia de osteoesclerosis	Disrupción de celularidad por fibrosis
Morfología de los megacariocitos	Distribución de celularidad granulocítica
Localización de los megacariocitos	Cantidad de celularidad eritroide
Cantidad de precursores de serie granulocítica	Presencia de dilatación sinusoidal
Clasificación de la mielofibrosis de MF0 a MF3 (4 grados) EUMNET/OMS	Presencia de hematopoyesis intrasinusoidal
Propuesta de diagnóstico	
<i>Diagnóstico diferencial histopatológico</i>	
MFP vs PV	MFP vs LMC <i>BCR-ABL1</i> positiva
MFP vs TE	MFP vs LMC atípica <i>BCR-ABL1</i> negativa
MFP prefibrótica vs PV	MFP vs LMMC
MFP prefibrótica vs TE	MFP vs neoplasias mieloides con eosinofilia
	MFP vs mielofibrosis
	MFP vs panmielosis aguda con mielofibrosis

<sup>a</sup> La nueva evidencia disponible hace imprescindible obtener asimismo información acerca del estado mutacional del gen *CALRETICULINA*.

**Tabla 2** Informe histopatológico. Médula ósea: biopsia**Descripción macroscópica**

- Tipo de fijación:
- Tipo de decalcificación:
- Número de cilindros:
- Longitud de los cilindros (cm):

**Descripción microscópica**

- Calidad de la muestra. Número de espacios intertrabeculares evaluables
- Valoración de la celularidad hematopoyética global en relación con la edad del paciente
- Descripción de la celularidad por líneas:
  - Topografía (localización, agregados sí/no, laxos/densos) y morfología de los megacariocitos
  - Cantidad y localización de la celularidad granulocítica
  - Cantidad y localización de la celularidad eritroide
- Presencia de hematopoyesis intrasinusoidal
- Valoración de la fibrosis:
  - Tinción de reticulina (control interno de la tinción)
  - Gradación del depósito de reticulina según escala EUMNET/WHO. Presencia de depósito de colágeno (tricrómico de Masson)
  - Presencia o ausencia de osteoesclerosis y estimación de la cantidad y morfología de las trabéculas óseas
  - Presencia de dilatación sinusoidal
  - Presencia de proliferación vascular (tinción inmunohistoquímica para CD34)

**Diagnóstico histopatológico**

## A) Diagnóstico histopatológico:

- Neoplasia mieloproliferativa crónica de tipo mielofibrosis primaria en fase fibrótica
- Neoplasia mieloproliferativa crónica de tipo mielofibrosis primaria en fase pre fibrótica
- Neoplasia mieloproliferativa crónica de tipo trombocitemia esencial
- Neoplasia mieloproliferativa crónica de tipo policitemia vera
- Neoplasia mieloproliferativa crónica de tipo leucemia crónica *BCR-ABL1* positiva
- Neoplasia mieloproliferativa crónica clasificable
- Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa crónica de tipo leucemia mielomonocítica crónica
- Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa crónica de tipo leucemia mielode crónica atípica (*BCR-ABL1* negativa)
- Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa crónica clasificable (incluye anemia refractaria con sideroblastos en anillo y trombocitosis marcada)
- Cambios concordantes con síndrome mielodisplásico (especificar subtipo según OMS 2008)
- Neoplasias mieloides y linfoides con eosinofilia y alteraciones en *PDGFRA*, *PDGFRB* o *FGFR1*
- Leucemia mielode aguda y neoplasias relacionadas (según OMS 2008)

## B) Grado de fibrosis (según EUMNET/WHO): MF-0 a MF-3

## C) Notas

**CALRETICULINA.** Los datos publicados posteriormente a la generación de este consenso demuestran que las mutaciones en el exón 9 del gen *CALR* se encuentran hasta en el 88% de los casos de MFP sin mutaciones en *JAK2* o *MPL*<sup>15,16</sup>, así como en un porcentaje significativo de casos con TE (67-71%). Durante esta fase de la evaluación se recomienda también obtener información sobre posibles síntomas constitucionales, existencia de dacriocitos en sangre periférica y estado mutacional del gen *MPL*. Para la evaluación de la muestra se recomienda una biopsia que al menos contenga 7 a 10 áreas intertrabeculares como mínimo y la realización de una tinción inmunohistoquímica para CD34 y un tricrómico de Masson para evaluar adecuadamente la muestra.

Los parámetros morfológicos que deben ser evaluados de forma imprescindible en la fase diagnóstica o analítica incluyen la valoración de la celularidad global, la presencia o ausencia de osteoesclerosis, la morfología y localización de

los megacariocitos, la cantidad de precursores de la serie granulocítica, la tinción de reticulina con control interno y la clasificación de la mielofibrosis de MF0 a MF3 (escala de 4 grados propuesta por EUMNET/OMS). Es recomendable en esta fase evaluar la cantidad y morfología de las trabéculas óseas, la disrupción de la celularidad por fibrosis, la distribución de la celularidad granulocítica, la cantidad de eritropoyesis y la presencia de dilatación sinusoidal con o sin hematopoyesis intrasinusoidal.

Por último, el panel de expertos considera que, en el momento de elaborar el diagnóstico, el patólogo debe poner especial atención al diagnóstico diferencial del caso con otras NMP cuyas rasgos pueden llevar a confusión y que pueden asociarse a mielofibrosis, entre las que cabe destacar la PV y la TE evolucionadas, así como poner especial atención en distinguir los casos de MFP en fase pre fibrótica de la TE y de la PV, ya que ambas pueden asociarse a fibrosis leve (MF1). El panel de expertos considera también



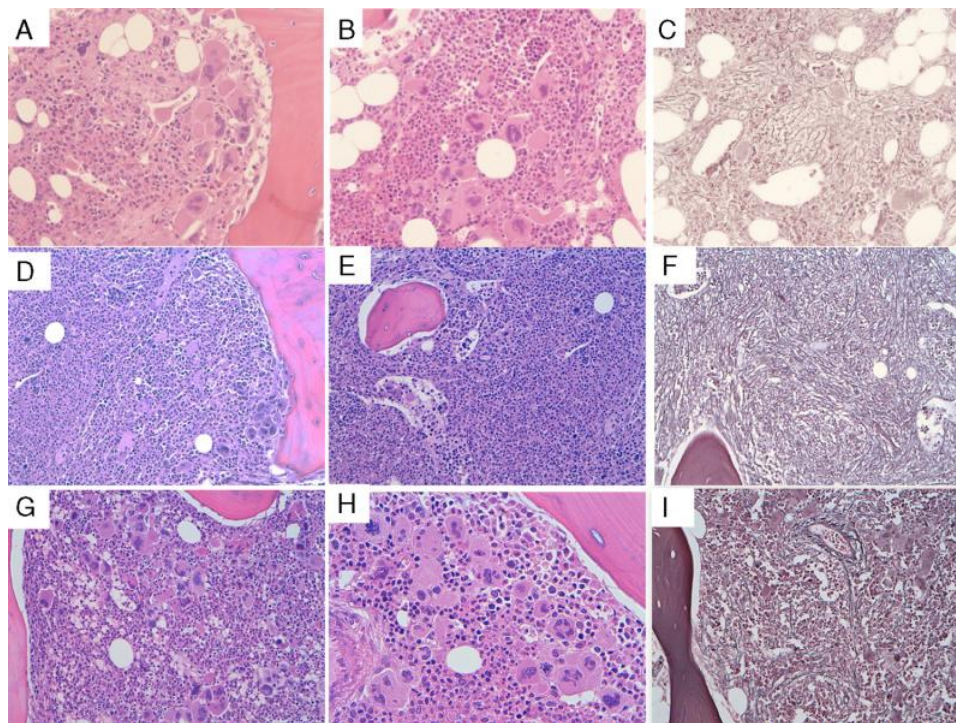
**Tabla 3** Gradación de la fibrosis medular (EUMNET/OMS)

Grado EUMNET/OMS	Descripción
MF0	Reticulina lineal dispersa, sin intersecciones
MF1	Depósito fino de reticulina con varias o frecuentes intersecciones
MF2	Depósito denso y difuso con abundantes intersecciones y focos ocasionales de colágeno
MF3	Depósito denso y difuso con abundantes intersecciones y presencia de haces de colágeno

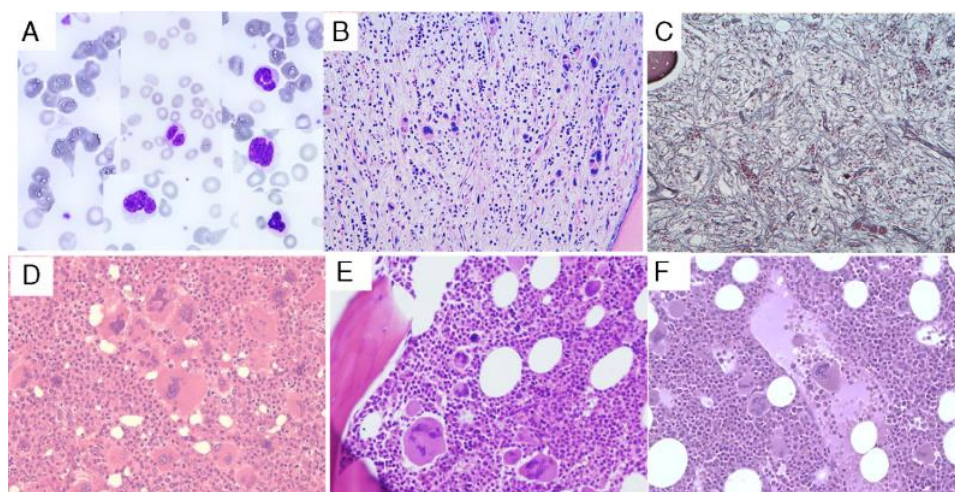
recomendable que el patólogo considere otros diagnósticos diferenciales antes de emitir su informe definitivo, entre los que cabe destacar la leucemia mieloide crónica *BCR-ABL1* positiva, la leucemia mieloide crónica atípica *BCR-ABL1* negativa, la leucemia mielomonocítica crónica, neoplasias mieloides con eosinofilia y mutaciones en *PDGFRA*, *PDGFRB* o *FGFR1*, SMD con mielofibrosis, y la panmielosis aguda con mielofibrosis.

El panel de expertos considera muy importante que el informe anatomopatológico contenga una serie mínima de epígrafes que reflejen la evaluación histopatológica del caso. En la [tabla 2](#) se muestra un informe histopatológico tipo. De forma resumida, en la descripción macroscópica debe incluirse información acerca del tipo de fijación empleada, del tipo de descalcificación y del número y de la

longitud de los cilindros examinados. El informe debe contener además información sobre aspectos histopatológicos que incluyen la calidad de la muestra, la valoración de la celularidad global, la descripción de la celularidad por líneas incluyendo la cantidad y la localización de sus componentes, especialmente en la serie megacariocítica, la presencia o no de hematopoyesis intrasinusoidal y la evaluación de la fibrosis. El informe debe recoger también información acerca de la presencia o ausencia de osteoesclerosis, morfología de las trabéculas óseas y de los sinusoides y cantidad de precursores inmaduros si se realiza tinción para CD34. Por último, el grupo de expertos considera que todo informe debe contener un epígrafe con el diagnóstico histopatológico final elaborado por el patólogo conforme a la denominación de las NMP crónicas recogidas en la clasificación de la OMS y



**Figura 1** A-C) Microfotografías de biopsia de MO en caso representativo de mielofibrosis primaria en fase inicial o celular. Obsérvese la hiper celularidad global acompañada de megacariocitos (A). Se observa disposición paratrabecular de los agregados, así como un foco de hematopoyesis intrasinusoidal (B). La fibrosis reticulínica es incipiente (C) (grado 1 de la EUMNET/OMS). D-F) Microfotografías de biopsia de MO en caso representativo de mielofibrosis primaria en fase avanzada. Obsérvese el aumento en el depósito de reticulina (F) (grado 3 de la EUMNET/OMS). G-I) Microfotografías de biopsia de MO en un caso representativo de mielofibrosis pospolicitemia vera. Hay expansión de las 3 series (panmielosis). Es característica la presencia de serie megacariocítica con agregados laxos en localización paratrabecular. Los núcleos son de características habituales o hipertlobulados, sin displasia significativa. En este caso se observa fibrosis reticulínica significativa (grado 2 de la EUMNET/OMS).



**Figura 2** A-C) Serie de microfotografías que ilustran un caso de síndrome mielodisplásico con fibrosis relevante. A) El examen citológico del frotis de sangre periférica muestra anisocitosis y hematíes en lágrima, serie blanca con rasgos dismórficos e hipogranulación y una figura de pseudopelger-huet. B) La biopsia cilindro de la MO permite identificar displasia en megacariocitos con algunos pequeños e hipolobulados, así como alteraciones en la maduración de la serie granulocítica. Se observa un depósito denso y difuso de fibras de reticulina (fibrosis grado 3 de la EUMNET/OMS). D) Microfotografía de la biopsia de MO de un caso de neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa crónica de tipo anemia refractaria con sideroblastos en anillo y esplenomegalia. En esta entidad se observa característicamente en la MO la proliferación de megacariocitos grandes e hiperlobulados, semejantes a los observados en la trombocitemia esencial. Se debe considerar en el diagnóstico diferencial de un caso con probable mielofibrosis. E,F) Microfotografías que muestran la biopsia de MO de un caso con neoplasia mieloproliferativa crónica de tipo leucemia mielomonocítica crónica con fibrosis. En estos casos destaca la proliferación de serie granulocítica acompañada de alteraciones en los megacariocitos (megacariocitos de núcleo en lobulación y megacariocitos enanos). Hasta el 30% de los casos se pueden acompañar de fibrosis leve a moderada. En F se observa una imagen de hematopoyesis intrasinusoidal, marcador indirecto de la fibrosis medular.

que incluya el grado de fibrosis según la escala EUMNET/OMS (tablas 2 y 3).

## Discusión y comentarios

### Calidad de la biopsia de médula ósea

La biopsia/cilindro de MO permite evaluar la celularidad global y la topografía, la proporción y la maduración de la celularidad hematopoyética. A diferencia del aspirado, permite asimismo la evaluación del estroma medular, por lo que es necesaria en todos los casos con sospecha de fibrosis<sup>1</sup>. La muestra de biopsia debe contener entre 7 y 10 áreas intertrabeculares<sup>9,2</sup>. Es preferible tener en cuenta este criterio en lugar de la longitud del cilindro (al menos 1,5 cm según la OMS), pues la localización subcortical de algunas biopsias o una toma de muestra tangencial a la superficie del hueso pueden limitar la representatividad a pesar de tener una longitud de 1,5 cm.

### Valoración de la celularidad hematopoyética global en relación con la edad del paciente

La proporción de celularidad hematopoyética decae a lo largo de la vida del individuo, de modo que las proporciones entre tejido adiposo y celularidad hematopoyética varían a lo largo del tiempo<sup>17-17</sup>. Como referencia, véase la tabla 4. En los procesos mieloproliferativos crónicos las variaciones en la celularidad global son útiles como marcador

**Tabla 4** Evolución de la celularidad medular con la edad

Edad (años)	% de área hematopoyética
20-30	60-70
40-60	40-50
≥ 70	30-40

Rangos de variación normal de la celularidad hematopoyética en función del grupo etario.

De Thiele et al.<sup>2</sup>, Hartsock et al.<sup>17</sup>, Fong et al.<sup>18</sup> y Hartsock et al.<sup>17</sup>.

diagnóstico. Así, por ejemplo, mientras que las MO con MFP en fase inicial muestran una hiper celularidad global, especialmente a expensas de serie granulocítica y megacariocítica, los casos de TE muestran normocelularidad global o incluso leve hipocelularidad<sup>1,19</sup>.

### Descripción de la celularidad por líneas de diferenciación

Las variaciones en la proporción relativa de las diferentes series (relación mieloeritroide) y las alteraciones morfológicas a nivel citológico y de localización en la serie megacariocítica son claves diagnósticas en las NMP crónicas. Los casos de MFP, especialmente en fase inicial, muestran una marcada proliferación de la serie granulocítica con localización paratrabecular y maduración adecuada y disminución de los precursores eritroides (relación mieloeritroide aumentada)<sup>8,19</sup>. La morfología celular, el agrupamiento y





2. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*. 2005;90:1128–32.
3. Vener C, Fracchiolla NS, Gianelli U, Calori R, Radaelli F, Iurlo A, et al. Prognostic implications of the European consensus for fibrosis. *Blood*. 2008;111:1862–5.
4. Gianelli U, Vener C, Bossi A, Cortinovis I, Iurlo A, Fracchiolla NS, et al. The European Consensus on grading of bone marrow fibrosis allows a better prognostication of patients with primary myelofibrosis. *Mod Pathol*. 2012;25:1193–202.
5. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, Travaglino E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2009;27:754–62.
6. Buesche G, Teoman H, Wilczak W, Ganser A, Hecker H, Wilkens L, et al. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2008;22:313–22.
7. Fu B, Jaso JM, Sargent RL, Goswami M, Verstovsek S, Medeiros LJ, et al. Bone marrow fibrosis in patients with primary myelodysplastic syndromes has prognostic value using current therapies and new risk stratification systems. *Mod Pathol*. 2014;27:681–9.
8. Thiele J, Kvasnicka HM, Diehl V. Standardization of bone marrow features — does it work in hematopathology for histological discrimination of different disease patterns? *Histol Histopathol*. 2005;20:633–44.
9. Raya JM, Montes-Moreno S, Acevedo A, Ferrández A, Fraga M, García JF, et al. Pathology reporting of a marrow biopsy in myelofibrosis. Application of the DelphiConsensus Process to the Development of a Standardised Diagnostic Report. *J Clin Pathol*. 2014;67:620–5.
10. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013;122:4047–53.
11. Wilkins BS, Radia D, Woodley C, Farhi SE, Keohane C, Harrison CN. Resolution of bone marrow fibrosis in a patient receiving JAK1/JAK2 inhibitor treatment with ruxolitinib. *Haematologica*. 2013;98:1872–6.
12. Harrison C, Kiladjian JJ, al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:787–98.
13. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano JV, Deininger MW, Shields AL, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2013;31:1285–92.
14. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. Fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:799–807.
15. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013;369:2391–405.
16. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013;369:2379–90.
17. Hartsock RJ, Smith EB, Petty CS. Normal variations with aging of the amount of hematopoietic tissue in bone marrow from the anterior iliac crest. A study made from 177 cases of sudden death examined by necropsy. *Am J Clin Pathol*. 1965;43:326–31.
18. Fong TP, Okafor LA, Schmitz TH, Thomas W, Westerman MP. An evaluation of cellularity in various types of bone marrow specimens. *Am J Clin Pathol*. 1979;72:812–6.
19. Thiele J, Kvasnicka HM, Müllauer L, Buxhofer-Ausch V, Gisslinger B, Gisslinger H. Essential thrombocythemia versus early primary myelofibrosis: A multicenter study to validate the WHO classification. *Blood*. 2011;117:5710–8.
20. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A. Bone marrow histopathology in myeloproliferative disorders — current diagnostic approach. *Semin Hematol*. 2005;42:184–95.
21. Boiocchi L, Mathew S, Gianelli U, Iurlo A, Radice T, Barouk-Fox S, et al. Morphologic and cytogenetic differences between post-polycythemic myelofibrosis and primary myelofibrosis in fibrotic stage. *Mod Pathol*. 2013;26:1577–85.
22. Rousseau M, Parot-Schinkel E, Moles MP, Boyer F, Hunault M, Rousselet MC. Practical application and clinical impact of the WHO histopathological criteria on bone marrow biopsy for the diagnosis of essential thrombocythemia versus pre-fibrotic primary myelofibrosis. *Histopathology*. 2010;56:758–67.
23. Swerdlow SH, CE HN, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: WHO; 2008.
24. Gianelli U, Iurlo A, Cattaneo D, Lambertenghi-Delilieri G. Cooperation between pathologists and clinicians allows a better diagnosis of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Expert review of hematology*. 2014;7:255–64.