



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

HematoLog

2012: 2 ■ 1

Dr. Sinem Civriz Bozdağ, Dr. Muhit Özcan

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
e-posta: scivriz@hotmail.com
Tel: 0312 595 73 80

Anahtar Sözcükler

Primer miyelofibroz, jak 2, allojenik kök hücre nakli

MİYELOFİBROZ

ÖZET

Primer miyelofibroz, kronik miyeloproliferasyon, atipik megakaryositik hiperplazi ve kemik iliği fibrozisi ile karakterize klonal bir kök hücre hastalığıdır. Hastalığı başlatan mutasyon halen bilinmemekte olup hastaların %50–60'ında JAK2V617F mutasyonu saptanmaktadır. Hastalığın prognozunu belirlemek amacı ile çok sayıda skorlama yöntemi geliştirilmiş olup günümüzde en çok kabul edilenler IPSS ve ardından DIPSS/plus skorlama yöntemleri olmuştur. Tedaviyi belirlerken bu prognostik skorlama yöntemlerine göre karar verilmesi önerilmektedir. Düşük riskli hastalarda konvansiyonel tedavi seçenekleri ve yeni geliştirilen JAK 2 inhibitörleri tercih edilmektedir. Günümüzde halen gösterilebilmiş tek şifa sağlayıcı tedavi seçeneği olan allojenik kök hücre nakli ise yüksek riskli hastalara önerilmektedir.

MİYELOFİBROZ

Miyelofibroz, de novo (primer) veya esansiyel trombositoz, polisitemi vera sonrası (sekonder) gelişen klonal bir miyeloproliferatif hastalıktır. Kronik miyeloproliferatif hastalıklar arasında en az görülenidir. Hastalığın yıllık görülme oranı, Kuzey Avrupa ülkelerinde 0.5 /100000/yıl, Amerika'da ise 1.5/100000/yıl olarak tahmin edilmektedir (1,2). Tanı anında hastaların ortalama yaşı 65–70 civarındadır (1).

TANI

Tanı için Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlemiş olduğu major ölçütlerden üçünün ve minor ölçütlerden ikisinin olması gereklidir (3) (Tablo1).

Tablo 1 ▪ Miyelofibroz Tanısı İçin Gerekli Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması Ölçütleri

Major ölçütler

Retikülin//kollajen varlığında megakaryosit proliferasyonu ve atipisi VEYA anlamlı retikülin olmadığında artan granulositik proliferasyon ve azalan eritropoez ile birlikte artmış kemik iliği sellularitesi.

DSÖ ölçütlerine göre polisitemi vera, kronik miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom ve/veya diğer miyeloid neoplazilerin tanı ölçütlerinin karşılanmaması.

JAK2V617F mutasyonunun veya diğer klonal göstergelerin (MPLW515K/L) varlığı veya klonal gösterge olmadığında kemik iliği fibrozisi yapabilecek altta yatan inflamatuvar veya neoplastik başka bir hastalığın olmadığıın gösterilmesi.

Minor ölçütler

Lökoeritroblastozis
LDH düzeyinde artış
Anemi
Palpabl splenomegali

Hastaların %15–30'u asemptomatiktir ve splenomegali açısından incelenirken tanı alırlar. Bununla birlikte en sık görülen yakınmalar halsizlik, kilo kaybı, gece terlemesi gibi konstitusyonel semptomlar, splenomegalie bağlı karında şişkinlik hissi, erken doyma, karın ağrısı ve kemik ağrısıdır. İnefektif eritropoez ve ekstramedüller hematopoez anemi ve organomegalinin ana sebebidir. Portal hipertansiyona bağlı komplikasyonlar görülebildiği gibi ekstramedüller hematopoezin gerçekleştiği yere göre pulmoner hipertansiyon, plevral efüzyon, asit, kord kompresyonu gibi komplikasyonlara da rastlanabilir.

Laboratuvar tetkiklerinde en sık anemiye rastlanır; bununla birlikte trombositoz, lökositoz veya lökopeni de gözlenebilir. Trombosit agregasyonunda defekt sıklıkla mevcuttur. Laktik asit dehidrogenaz düzeyi hastaların %95'inde yüksektir.

Periferik yaymada tipik lökoeritroblastik tablo bulguları olan çekirdekli eritrositler, granülosit öncülleri, göz yaşı hücreleri izlenebilir. Kemik iliği biyopsisinde retikülin ve trikrom boyası ile saptanan fibrozise ek olarak bozulmuş çekirdek/sitoplazma oranına sahip hiperkromatik, düzensiz katlantılı megakaryositlerin görülmesi beklenir. Retkülin fibrozis görülmediğinde megakaryositik değişikliklere ek olarak granülositik proliferasyonda artış ve eritropoezde azalma saptanabilir.

Ayırıcı tanı yapılırken metastatik kanser, lenfoid veya diğer miyeloid malignitelerde de kemik iliginde fibrozis saptanabileceği akılda tutulmalıdır.

Hastalığı başlatan mutasyon halen bilinmemekte olup hastaların %50–60'ında JAK2V617F mutasyonu saptanmaktadır. Yapılan bir çalışmada JAK2V617F düşük alev yükü bulunduranların daha düşük hemoglobin düzeyi ve daha az splenomegali ile seyrettiği fakat sitopeniye bağılı enfeksiyonlar veya lösemik transformasyon nedeni ile daha kötü sağkalım ile birlikte olduğu gösterilmiştir (4). Hastaların %5–10'unda MPL mutasyonu pozitif bulunmaktadır. Yine bcr-abl(-) diğer miyeloproliferatif hastalıklarda da saptanabilen somatik mutasyonlardan LNK, CBL, TET2, ASXL1, IDH, IKZF1, EZH2 mutasyonları miyelofibroza da bulunabilir. Bu mutasyonların lösemiye dönüşüm ve sağkalım ile ilişkisi bir çok çalışmada irdelenmektedir.

PROGNOZ

Hastalığın prognozunu belirlemek amacı ile çok sayıda skorum yöntemi geliştirilmiş olup günümüzde en çok kabul edilenler IPSS (9) (Tablo 2) ve ardından DIPSS/plus skorum yöntemleri olmuştur.

Tablo 2 ■ Uluslararası Prognostik Skorum Sistemi (IPSS)

Yaş>65 Hb<10gr/dl Lökosit sayısı>25x10 ⁹ /l Periferik kanda dolasan blast yüzdesi>%1 Konstitusyonel semptomlar		
	RİSK FAKTÖRÜ	SAĞKALIM
Düşük risk	0	11.3 yıl
Orta-1 risk	1	7.9 yıl
Orta -2 risk	2	4 yıl
Yüksek	3	2.3 yıl

DIPSS skorunda IPSS'deki aynı parametreler yer almış ancak aneminin sağkalımı etkilediği düşünülerek bu parametre 2 puan olarak hesaplanmıştır (10).DIPSS plus skorum sisteminde ise bu risk faktörlerine eritrosit transfüzyon ihtiyacı, trombosit sayısı <100x10⁹/l ve kötü karyotipin saptanması eklenmiştir (11). Kötü karyotip +8, -7/7q-, i(17q), inv3, -5/5q, 12p-veya 11q23 yeniden düzenlenmesi olarak tanımlanmıştır. Kötü karyotipe sahip olan hastaların ortanca sağkalımı 2 yıl iken, normal karyotip veya kötü karyotipler dışındaki anomalilere sahip olanlarda sağkalım 5.2 yıl olarak bulunmuştur. Yeni bir çalışmada ise 2 yılda %80 üzerinde mortalite ile birlikte olan risk faktörleri monozomal karyotip, inv(3)/(17q) anomalileri olarak bulunmuştur. Bu iki kromozomal anomalinin olmaması durumunda >%9 dolasan blast, lökosit sayısının >40x10⁹/l olması kötü prognostik

olarak saptanmıştır (12). Primer miyelofibroz hastalarında sağkalım üzerine olumsuz prognostik etkileri saptanan diğer faktörler düşük V617F alel yükü (<%25)(2), JAK2 46/1 nullizigot veya 'GGCC' haplotipi (13,14), plazma sitokin düzeylerinin (IL2,IL2R,IL-8,IL-15) yüksekliği (15) ve monozomal karyotip varlığıdır (16).

Lösemiye dönüşüm riskinin trombosit sayısı düşük olan ve kötü karyotipin saptandığı hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Mayo klinikten yapılan 1000 hastanın sonuçlarının verildiği çalışmada, 5 yıllık lösemiye dönüşüm riski DIPPS plus yöntemine göre düşük riskli olan grupta % 6 iken, yüksek riskli grupta %21'e çıkmaktadır (17).

TEDAVİ

Miyelofibroz hastalarının tedavisini belirlerken prognostik skorlama yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir.

Miyelofibrozda konvansiyonel tedavi seçenekleri sadece palyatif kalmaktadır. Günümüzde miyelofibroz hastalarında gösterilebilmiş tek şifa sağlayıcı tedavi seçeneği allojeneik kök hücre naklidir. Ancak, hazırlık rejimine bağlı olarak %10-30 arasında değişen nakile bağlı ölüm ile %85'e varan kronik graft versus host hastalığı oranları ve hastaların genellikle ileri yaşta olmaları bu tedavi seçeneğinin kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca düşük riskli hastalarda allojeneik nakilin başarısı konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Ancak fikir birliği sağlanan nokta bu hastaların tedavisinin risk gruplarına göre belirlenmesi gerektiğidir.

a) düşük veya orta 1 risk grubu hastalar:

Asemptomatik düşük veya orta 1 risk faktörü olan hastalarda tedavisiz izlem seçilebilir. Anemi, splenomegali, konstitusyonel semptomların varlığı gibi durumlarda bu hastaların tedavi edilmesi gerekmektedir. Nakile bağlı ölüm ve graft versus host hastalığı oranlarının yüksekliği nedenleri ile bu hasta grubunda konvansiyonel tedavi seçenekleri ve allojeneik kök hücre nakli konusunda her hasta için ayrı ayrı karar verilmelidir. Özellikle genç yaşta tanı alan hastalarda nakilin tedavi seçenekleri arasında yer alabileceği akılda tutulmalıdır. Scott ve arkadaşları, düşük riskli hasta grubunda allojeneik nakil sonrası 5 yıllık sürede ortalama sağkalıma ulaşamadığını göstermişlerdir. Hem nakile bağlı ölüm hem de hastalık tekrarlaması dışındaki nedenlere bağlı ölüm oranları-ileri evre hastalık ile nakil olanlara göre-daha düşük bulunmuştur (18).

b) orta-2 veya yüksek risk grubu hastalar:

Hasta yaşı ve komorbid durumları değerlendirilerek öncelikle allojeneik nakil, uygun değilse konvansiyonel tedavi seçenekleri, splenektomi hastalara önerilebilir. Allojeneik nakil yapılmayacak hasta gruplarının deneysel klinik çalışmalara girmeleri teşvik edilmelidir.

A - KONVANSİYONEL TEDAVİ SEÇENEKLERİ:

1-Eritropoetin: Anemisi olup splenomegalisi olmayan hasta grubu eritropoetinden fayda görebilir. Anemisi olan hastaların transfüzyon bağımlı olmaması ve EPO düzeyinin 125 U/L altında olması durumunda eritropoetin tedavisinden daha fazla fayda gördükleri saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada hastaların %60'ının eritropoetin tedavisine cevap verdiği, 12 hafta içinde hemogloblin değerinin 2 gr/dl arttığı veya transfüzyon ihtiyacında %50 azalma sağlandığı gösterilmiştir (19). Ancak Tefferi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bu sonuçlar tekrarlanamamış ve genel cevap oranı %20 olarak bulunurken, transfüzyon bağımlı olan hastaların hiçbirinde yanıt alınmadığı gözlenmiştir (20). Önerilen eritropoetin dozu haftada 3 kez 10 bin ünite, darbepoetin dozu ise haftada 150 mcg'dır.

2-Androjenler: Anemisi olan hasta grubunun faydalandığı bir diğer tedavi seçeneği androjenlerdir. Bu tedaviye, %57'e varan yanıt oranları bildirilmektedir. Normal karyotipe sahip hastaların yanıtları kromozomal anomalisi olanlardan daha iyidir (21). Bu tedavi sırasında karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir. Fluoksimesteron 10mg 8 saat ara ile, testostereone enanthate ise 400 to 600 mg/hafta olacak şekilde verilir.

3-Kortikosteroid: Kortikosteroidler, tek başlarına veya androjen ve imid tedavilerine ek olarak kullanılabilir.

4-Splenektomi: İlaçlara dirençli splenomegali, transfüzyon bağımlı anemi, splenektomi endikasyonları arasında yer alır. Transfüzyon bağımlı trombositopeni lösemik transformasyonun belirleyicilerinden olduğu için splenektominin faydası tartışmalıdır. Splenektominin perioperatif mortalitesi %5 -10 civarında olmakla birlikte splenektomi sonrası dönemde komplikasyon oranı %50'lere kadar çıkabilir. Splenektomi öncesi sitoreduksiyon ve profilaktik antikoagulan postoperatif tromboz riskini azaltabilir.

5-Hidroksiüre: Dalak boyutlarında ve lökositöz, trombositöz gibi kan parametrelerinde düzelme sağlar. Ost ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hidroksiürenin kemik iliği fibrozisinde de gerileme yaptığı gösterilmiştir (22). İspanya'dan yapılan primer ve sekonder miyelofibroz tanılarıyla takip edilen 40 hastanın incelendiği bir çalışmada ise hidroksiürenin uluslararası miyelofibroz araştırma ve tedavi çalışma grubu tarafından belirlenen ölçütlere göre %40 oranında klinik düzelme sağladığı gösterilmiştir. Kemik ağrısında %100, konstitüsyonel semptomlarda %82, kaşıntıda %50, splenomegalide %40 ve anemide %12 oranlarında yanıt elde edilmiştir. Ortanca yanıt süresi ise 13 ay olarak belirlenmiştir (23). Tedaviye bağlı gelişebilecek yan etkiler miyelosupresyon ve mukokutanöz ülserlerdir.

6-Talidomid: Dalak boyutlarında küçülme, kan parametrelerinde düzelme, konstitüsyonel semptomlarda gerileme sağladığı gösterilmiştir;

ancak tromboz eğilimini arttırması, nöropati gibi yan etkiler kullanımını kısıtlamaktadır. IWG–MRT grubunun 50 hastada talidomid ve steroid kombinasyonu ile yaptığı bir çalışmada, genel yanıt oranı %28 ve yanıt süresi 8.5 ay olarak belirlenmiştir (24). Önerilen talidomid dozu 50–100 mg/gundur.

7–Lenalidomid: Mayo klinik grubunun lenalidomid ile yaptığı bir çalışmada tek başına lenalidomid ile anemi, splenomegali ve trombositopenideki yanıt oranları sırasıyla %22, %33 ve %50 olarak bulunmuştur (25). Steroid eklenmesi ile bu oranların arttığı gözlenmiştir.

MD Anderson grubunun yaptığı çalışmada steroid ve lenalidomid kombinasyonu ile anemide %30, splenomegalide ise %42 yanıt elde edilmiş; yanıt alınan 11 hastanın 10’unda kemik iliği fibrozisinde de düzelme olduğunu saptamıştır (26).

Bu sonuçların tersine, çok merkezli bir Faz II çalışmada ise anemiye bağlı klinik bulgularda sadece %19 ve splenomegalide %10 oranında yanıt elde edilmiş; kemik iliği değerlendirmesi yapılan hastaların hiçbirinde hipersellülarite, fibrozis ve anjiogenezde düzelme gözlenmemiştir. Hastaların %50’sinde grade 3–4 nötropeni ve %17’sinde grade 3–4 trombositopeni gelişmiştir. Üç hastada trombotik olay gelişirken hematolojik olmayan yan etkiler hematolojik yan etkilere göre daha seyrek gözlenmiştir (27).

MD Anderson grubu, talidomid ve lenalidomid bazlı tedavileri karşılaştırdıkları çalışmalarında; talidomid ile 3–5 hafta içerisinde yanıt alınırken, lenalidomid bazlı tedavilerde yanıtın 45. haftaya kadar uzayabildiği gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada, lenalidomid ve prednizon tedavisi ile tek başına lenalidomid veya talidomid tedavisine göre daha uzun yanıt süreleri elde edilmiştir (28). Lenalidomidin 25 mg’a kadar verildiği hastalar olmuşa da steroid ile kombinasyonunda önerilen doz yan etkileri de göz önüne alınarak 10 mgdır.

8–Pomalidomid: Yapılan faz II çalışmalarda, transfüzyon bağımlı anemisi olan hastalara verildiğinde sadece Jak2 mutasyonu olan hastalarda ve %25 oranında yanıt alınabildiği gösterilebilmiştir. Dalak boyutları üzerine belirgin bir etkisi gösterilememiştir. Trombosit sayılarında %58’e varan oranlarda yanıt gözlenmiştir (29). En yeni imid ajanı olan pomalidomid 2 mg /gün dozunda tek başına veya 0.5–2 mg/gün dozunda steroid ile kombine edilerek kullanılmaktadır.

8–JAK2 İnhibitörleri:

–Ruxolitinib, hem Jak1 hem de Jak2 inhibisyonu yapan potent, oral bir ajandır. Bu endikasyonda FDA onayı almıştır. Bu ilaç splenomegalide hızlı ve kalıcı yanıt, konstitüsyonel semptomlarda, egzersiz kapasitesinde ve performans durumunda düzelme sağlamaktadır. Yapılan bir çalışmada, abdominal ağrı, halsizlik, kemik ağrısında sırasıyla %66, %53, %46 oranlarında düzelme sağladığı gösterilmiştir. Splenomegalide %50’lere varan

oranlarda ve kalıcı (>1 yıl) yanıt oranları sağlanabilmektedir. Yanıt oranları Jak2 mutasyonundan ve miyelofibrozun primer veya sekonder olmasından bağımsızdır. İlacın kemik iliğindeki fibrozis üzerine histolojik etkisi gösterilememiştir (30). Önerilen doz trombosit sayısına bağlı olarak başlama dozu günde iki defa 5- 20 mg, maksimum doz günde 25 mg x iki defa. 12 saat ara 25 mg. Jakafi'nin FDA'den onay aldığı gibi. Doz kısıtlayıcı etkisi trombositopeni ve anemidir. İlaç kesildiğinde gelişebilecek sitokin boşalması nedeni ile birden kesilmemesi - doz azaltılarak kesilmesi - önerilmektedir.

-TG1013486: Bir başka JAK2/fms-benzeri tirozin kinaz 3 inhibitörü olan TG1013486 ile yapılan çalışmada 6 aylık tedavi sonrası hastaların %39'unda dalak boyutlarında ve Jak 2 mutant alelinde %50'den fazla küçülme sağlandığı gösterilmiştir (31). Trombositoz ve lökositozu olan hastaların çoğunun kan tablosunda düzelme sağlamıştır. INC BO18424'un aksine pro-inflamatuvar sitokinlerde azalma sağlamamaktadır. Yan etkileri arasında gastrointestinal toksisite, anemi, trombositopeni mevcuttur. Her ne kadar 680 mg en iyi yanıt alınan doz olsa da yan etkilerinin fazla olması nedeni ile 500 mg ile başlayıp dinamik doz artırımı yapılması önerilmektedir.

-XL019 potent ve oldukça selektif bir JAK2 inhibitörüdür. Diğerleri gibi bu ajan da splenomegalide, sistemik semptomlarda, anemi ve lökositozda düzelme sağlar. Önemli yan etkisi nörolojik toksisitedir.

-CEP701, SB1518, CYT 387, LY2784544 gibi diğer Jak2 inhibitörleri ile çalışmalar devam etmektedir.

B - ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Miyelofibrozu hastalarında kök hücre nakli kararı hasta için fayda zarar oranı tartılarak verilmelidir. Genel sağkalım oranları, %30 ile %60 arasında değişse de en geniş seri olan IBMTR serisinin sonuçları hastaların 1/3'ünde uzun süreli hastaliksiz sağkalımı ortaya koymuştur. Yine IBMTR verilerine göre 1 yıllık nakile bağlı ölüm oranı %27'dir (32). Kerbauy ve arkadaşları miyeloablatif rejimlerle nakil yaptıkları 104 hastada 7 yıllık genel sağkalımı %61 olarak bulmuşlardır (33). Kröger ve arkadaşlarının 103 hastada indirgenmiş yoğunlukta rejimlerle yapılan nakil sonrası % 67 oranında 5 yıllık genel sağkalıma ulaşmışlardır (34) (Tablo 3). Biz de kendi ünitemizde yaptığımız nakillerde 1 yıllık sağkalımın %53, nakil ilişkili ölümün %42 olduğunu gördük (35).

Kronik GVHH önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Yüzde 30 ile 49 arasında değişen oranlarda kronik graft versus host hastalığı gözlemlenmektedir. Nakil öncesi splenektominin engraftman ve genel sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğunu savunan yazarlar olduğu gibi buna katılmayanlar da vardır. Jak 2 mutasyon varlığının nakil sonrası sağkalıma pozitif etkisi olmağı görülmüştür.

Genç hastalarda (<45 yaş) orta-2 ve yüksek riskli hasta grubunda miye-loablatif, yaşlı (>45yaş) veya komorbiditesi olan hasta grubunda ise HLA tam uyumlu akraba verici bulunduğu indirgenmiş yoğunlukta rejim ile APKHN önerilebilir.

Tablo 3 ■ Miyelofibroзда Allojeneik Kök Hücre Nakil Sonuçları

	Hazırlık rejimi	Nakile Bağlı ölüm	Genel sağkalım
Ballen ve ark. (32)	MA	%22-42(100 gün)	5 yıl %31-39
Deeg ve ark. (36)	MA	%20(1 yıl)	3 yıl %58
Kerbaui ve ark. (33)	MA,IYH	%34(5yıl)	7 yıl %61
Kröger ve ark. (34)	IYH	%16(1 yıl)	5 yıl %63
Patriarca ve ark. (39)	MA,IYH	%43(3 yıl)	3 yıl %42
Gupta ve ark. (37)	MA,IYH	%39,%23	3 yıl%48, %68?
Stewart ve ark. (38)	MA,IYH	%41,%32	3 yıl %44,%31?
Robin ve ark. (40)	MA,IYH	4 yıl%39	4 yıl %39

MA: Miyeoloablatif hazırlık rejimi, IYH:İndirgenmiş yoğunlukta hazırlık rejimi.

Kaynaklar

1. Mesa A, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. Am J Hematol. 1999;61(1):10
2. Johansson P, Kutti J, Andréasson B, Safai-Kutti S, Vilén L, Wedel H, Ridell B. Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Göteborg, Sweden, during 1983-99. J Intern Med. 2004 Aug;256(2):161-5.
3. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, Barosi G, Verstovsek S, Birgegard G, Mesa R, Reilly JT, Gisslinger H, Vannucchi AM, Cervantes F, Finazzi G, Hoffman R, Gilliland DG, Bloomfield CD, Vardiman JW. 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 Aug 15;110(4):1092-7.
4. Tefferi A, Lasho TL, Huang J, Finke C, Mesa RA, Li CY, Wu W, Hanson CA, Pardanani A. Low JAK2V617F allele burden in primary myelofibrosis, compared to either a higher allele burden or unmutated status, is associated with inferior overall and leukemia-free survival. Leukemia. 2008 Apr;22(4):756-61.
5. Kilpivaara O, Levine RL. JAK2 and MPL mutations in myeloproliferative neoplasms: discovery and science. Leukemia. 2008 Oct;22(10):1813-7.
6. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. Leukemia. 2010 Jun;24(6):1128-38.
7. Tefferi A, Lasho TL, Abdel-Wahab O, Guglielmelli P, Patel J, Caramazza D, Pieri L, Finke CM, Kilpivaara O, Wadleigh M, Mai M, McClure RF, Gilliland DG, Levine RL,

- Pardanani A, Vannucchi AM. IDH1 and IDH2 mutation studies in 1473 patients with chronic-, fibrotic- or blast-phase essential thrombocythemia, polycythemia vera or myelofibrosis. *Leukemia*. 2010 Jul;24(7):1302–9.
8. Pardanani A, Guglielmelli P, Lasho TL, Pancrazzi A, Finke CM, Vannucchi AM, Tefferi A. Primary myelofibrosis with or without mutant MPL: comparison of survival and clinical features involving 603 patients. *Leukemia*. 2011 Dec;25(12):1834–9.
 9. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113(13):2895–2901.
 10. Pasamonti F, Cervantes F, Vanucchi AM. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis. *Blood* 2010;115(9):1703–1708.
 11. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, Van Dyke D, Hanson C, Wu W, Pardanani A, Cervantes F, Passamonti F, Tefferi A. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 1;29(4):392–7.
 12. Tefferi A, Jimma T, Gangat N, Vaidya R, Begna KH, Hanson CA, Van Dyke DL, Caramazza D, Pardanani A. Predictors of greater than 80% two-year mortality in primary myelofibrosis: A Mayo Clinic study of 884 karyotypically annotated patients. *Blood* 2011 Oct 27;118(17):4595–8.
 13. Guglielmelli P, Barosi G, Specchia G. Identification of patients with poorer survival in primary myelofibrosis based on the burden of JAK2V617F mutated allele. *Blood* 2009;114(8):1477–1483.
 14. Tefferi A, Lasho TL, Patnaik MM. JAK2 germline genetic variation affects disease susceptibility in primary myelofibrosis regardless of V617F mutation status. *Leukemia* 2010;24(1):105–109.
 15. Tefferi A, Vaidya R, Caramazza D, Finke C, Lasho T, Pardanani A. Circulating interleukin IL-8, IL2R, IL-12, IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1356–1363.
 16. Vaidya R, Caramazza D, Begna KH, Gangat N, Van Dyke DL, Hanson CA, Pardanani A, Tefferi A. Monosomal karyotype in primary myelofibrosis is detrimental to both overall and leukemia free survival. *Blood* 2011;117(21):5612–5615.
 17. Tefferi A, Lasho L, Jimma T, Finke C, Gangat G, Vaidya R, Begna K, Ketterling R, Curtis H, Pardanani A. One Thousand Patients With Primary Myelofibrosis: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(1):25–33
 18. Scott BL, Gooley TA, Sorrow ML, Rezvani AR, Linenberger ML, Grim J, Sandmaier BM, Myerson D, Chauncey TR, Storb R, Buxhofer-Ausch V, Radich JP, Appelbaum FR, Deeg HJ. The dynamic International prognostic scoring system for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2012 Jan 10.
 19. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda JC, Sureda A, Torrealba M, Montserrat E. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br J Haematol*. 2004;127(4):399–403.

20. Huang J, Tefferi A. Erythropoiesis stimulating agents have limited therapeutic activity in transfusion-dependent patients with primary myelofibrosis regardless of serum erythropoietin level. *Eur J Haematol*. 2009;83(2):154–155.
21. Besa EC, Nowell PC, Geller NL, Gardner FH. Analysis of the androgen response of 23 patients with agnogenic myeloid metaplasia: the value of chromosomal studies in predicting response and survival. *Cancer*. 1982;49(2):308–313.
22. Löfvenberg E, Wahlin A, Roos G, Ost A. Reversal of myelofibrosis by hydroxyurea. *Eur J Haematol*. 1990 Jan;44(1):33–8.
23. Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Díaz-Beyá M, Cervantes F. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol*. 2010 Dec;89(12):1233–7.
24. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li CY, Elliott M, Kaufmann SH, Wiseman G, Gray LA, Schroeder G, Reeder T, Zeldis JB, Tefferi A. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2003;101(7):2534–2541.
25. Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, Mesa RA, Thomas D, Lasho TL, Hogan WJ, Litzow MR, Allred JB, Jones D, Byrne C, Zeldis JB, Ketterling RP, McClure RF, Giles F, Kantarjian HM. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2006;108(4):1158–1164.
26. Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Manshoury T, Thomas D, Cortes J, Ravandi F, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Bueso-Ramos C, Verstovsek S. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4760–4766.
27. Mesa RA, Yao X, Cripe LD, Chin L, Litzow M, Paietta E, Rowe J, Tefferi A, Talmann M. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood*. 2010;116(22):4436–4438.
28. Jaboor E, Thomas D, Kantarjian H, Zhou L, Pierce S, Cortes J, Vertostek S. Comparison of thalidomide and lenalidomide as therapy for myelofibrosis. *Blood* 2011 118: 899–902.
29. Begna KH, Mesa RA, Pardanani A. A phase-2 trial of low-dose pomalidomide in myelofibrosis with anemia. *Leukemia*. 2011;25(2):301–304.
30. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA. Safety and Efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 Inhibitor, in Myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1117–1127.
31. Pardanani A, Gotlib JR, Jamieson C. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2011;29:789–796.
32. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:358–367.
33. Kerbauy DM, Gooley TA, Sale GE, Flowers ME, Doney KC, Georges GE, Greene JE, Linenberger M, Petersdorf E, Sandmaier BM, Scott BL, Sorrow M, Stirewalt DL, Stewart FM, Witherspoon RP, Storb R, Appelbaum FR, Deeg HJ. Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis, advanced polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(3):355–365.
34. Kröger N, Holler E, Kobbe G, Bornhäuser M, Schwerdtfeger R, Baumann H, Nagler A, Bethge W, Stelljes M, Uharek L, Wandt H, Burchert A, Corradini P,

- Schubert J, Kaufmann M, Dreger P, Wulf GG, Einsele H, Zabelina T, Kvasnicka HM, Thiele J, Brand R, Zander AR, Niederwieser D, de Witte TM. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2009;114:5264-5270.
35. Bozdogan SC, Bakanay S, Topcuoglu P, Arat M, Beksaç M, İlhan O, Özcan M. Myelofibrosis hastalarında Allojenik Hematopoietik Kök hücre nakli: AÜTF Deneyimi. 36. Ulusal Hematoloji kongresi.
36. Deeg HJ, Gooley TA, Flowers ME, Sale GE, Slattery JT, Anasetti C, Chauncey TR, Doney K, Georges GE, Kiem HP, Martin PJ, Petersdorf EW, Radich J, Sanders JE, Sandmaier BM, Warren EH, Witherspoon RP, Storb R, Appelbaum FR. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* 2003;102(12): 3912-3918.
37. Gupta, V., Kroger, N., Aschan, J., Xu, W., Leber, B., Dalley, C., Sabloff, M., Lipton, J.H., Messner, H. & Brune, M. A retrospective comparison of conventional intensity conditioning and reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation in myelofibrosis. *Bone Marrow Transplantation* 2009; 44, 317-320.
38. Stewart WA, Pearce R, Kirkland KE, Bloor A, Thomson K, Apperley J, McQuaker G, Marks DI, Craddock C, Mc Cann S, Russell N, Cook G, Kottaridis PD, British Society for Blood and Marrow Transplantation. *BMT* 2010;45(11):1587-93.
39. Patriarca, F., Bacigalupo, A., Sperotto, A., Isola, M., Soldano, F., Bruno, B., van Lint, M.T., Iori, A.P., Santarone, S., Porretto, F., Pioltelli, P., Visani, G., Iacopino, P., Fanin, R. & Bosi, A. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: the 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica*;2008: 93, 1514-1522.
40. Robin M, Tabrizi R, Mohty M, Furst S, Michallet M, Bay JO, Cahn JY, De Coninck E, Dhedin N, Bernard M, Rio B, Buzyn A, Huynh A, Bilger K, Bordignon P, Contentin N, Porcher R, Socié G, Milpied N. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *BJH* 2010; British Journal of Haematology, 2010;152: 331-339.