

# Myelofibros i ny belysning

## Ny klassifikation introducerad, nya behandlingsprinciper på väg



**MATS MERUP**, docent, överläkare mats.merup@ki.se  
**JAN PALMBLAD**, professor emeritus

tus; båda Hematologiskt centrum, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

I Läkartidningen nr 3/2009 publicerades två artiklar om aktuell diagnostik och behandling av polycythaemia vera (PV) och essentiell trombocytemi (ET) [1]. Nu vill vi belysa primär myelofibros, som är den tredje sjukdomen i denna grupp kallad kroniska myeloproliferativa sjukdomar, MPD (eller, med senaste benämningen, kroniska myeloproliferativa neoplasier, MPN). Vi diskuterar här viktiga nyheter inom diagnostik och klassifikation samt de nya behandlingsmöjligheter som är på väg och som ger hopp om bättre omhändertagande av patienter med myelofibros. Myelofibros har av hävd ansetts vara den svåraste av de tre sjukdomarna, utan bra behandling och med kort överlevnad. Att så inte är fallet för alla är en viktig ny information.

Primär myelofibros uppfattas oftast som mindre vanlig än PV och ET, men sporadiska populationsbaserade studier har rapporterat stora skillnader i incidens. Enligt en ny klassifikation kommer många fall som tidigare klassificerats som ET att nu i stället klassificeras som primär myelofibros. Det är inte svårt att gissa att detta leder till en ökning av antalet fall av myelofibros men även till att många patienter kan uppfattas ha en betydligt allvarligare sjukdom än ET. Det är därför viktigt att vi kan förmedla kunskap om sjukdomens heterogena karaktär till våra kolleger och till patienter som får diagnosen primär myelofibros.

### Terminologi

Vid primär myelofibros saknar patienterna tecken på föregående blodsjukdom. Hälften av dem har en mutation i JAK2-genen, samma mutation som vid PV. Med noggrann anamnes och grävande i gamla journaler kan man dock ofta spåra en tyst, icke-diagnostiserad PV (eller ET) hos många. Patienterna kan ha haft den för PV så typiska akvatiska klådan, eller så har de fått höra att de har haft »fina blodvärden«, något som vid senare analys visar sig vara ett förhöjt hemoglobinvärde, inte dramatiskt förhöjt men klart ovanför referensvärdena. Dessa fall benämns ibland post-PV- (eller post-ET)-myelofibros. Kliniskt skiljer sig inte dessa patienter från dem med primär myelofibros, och vi gör i denna artikel fortsättningsvis inte skillnad på dem.

Fibros i benmärgen ses någon gång som del av en annan sjukdom, t ex systemisk skleros, Sjögrens sjukdom, primär biliär cirros [2], infektionssjukdomar, pulmonell hypertension [3] eller cancermetastaser. Vid vissa former av myelodysplastiskt syndrom och lymfom ses också benmärgsfibros, som kan leda till differentialdiagnostiska resonemang.

### Incidens

I en studie från Göteborgsområdet diagnostiserades åren 1983–1999 totalt 43 fall av primär myelofibros, varav 20 män och 14 kvinnor i åldrarna 49–90 år. I denna studie beräknades incidensen till 0,3 per 100 000 invånare och år [4]. Sjukdomen är vanligast hos äldre men förekommer även sällsynt hos unga

och barn. Som nämnts ses myelofibros även som slutstadium till PV och ET, som ofta behandlas enligt samma principer som gäller för primär myelofibros.

### Klinisk bild och diagnostiska kriterier

Primär myelofibros karakteriseras av benmärgsfibros, förekomst av omogna vita blodkroppar i perifert blod och splenomegali. Den senare kan vara uttalad. Blodutstryket uppvisar en karakteristisk bild, med representation av flertalet förstadiet till neutrofiler och avvikande morfologi hos erythrocyter. Typiskt är fyndet av tårformade erythrocyter (dakrocyter). Typiskt är också anemi och förhöjt laktatdehydrogenas, som ingår i de diagnostiska kriterierna (Fakta 1). Antalet trombocyter och leukocyter kan vara kraftigt förhöjt vid diagnostillfället, men med progredierande sjukdom brukar det sjunka, och speciellt grav trombocytopeni kan bli ett uttalat problem i slutstadiet av sjukdomen.

Begreppet benmärgsfibros är således centralt och innebär att blodbildande benmarg ersätts av bindväv, främst retikuliner och kollagenfibrer. Samtidigt sker dock en dramatisk ökning av antalet blodkärl i benmärgen [5]. Denna intensiva angiogenes har lockat till funderingar om huruvida den är en motsvarighet till tumörformande maligniteters täta men oorganiserade kärlnätverk, som är nödvändigt för att försörja tumören med syre och näring. Det är även möjligt att se den intensiva kärlnybildningen vid myelofibros som ett sätt att försöka motverka, läka, en skada.

### Prognos och riskbedömning

Primär myelofibros har betydligt sämre prognos än PV och ET. Medianöverlevnaden anges till 4–5,5 år. Vanliga dödsorsaker är transformation till akut leukemi, infektioner, trombos eller blödning och komplikationer till portal hypertension [6]. Flera studier har dock kunnat visa att en grupp patienter med primär myelofibros har betydligt bättre prognos, och för att identifiera dem har ett flertal prognostiska system konstruerats genom åren [7, 8].

Nyligen publicerades resultatet av ett stort internationellt samarbete, där data från över 1 000 nydiagnostiserade patienter från sju olika centra användes för att identifiera de starkaste prognostiska faktorerna vid det tillfälle då diagnosen primär myelofibros ställdes. Fem faktorer som innebär hög risk identifierades (Fakta 2). Detta poängsystem kallas Inter-

### SAMMANFATTAT

**Med nya prognostiska kriterier** kan man bättre identifiera patienter med myelofibros och god prognos.

**Prefibrotisk myelofibros** är ett nytt begrepp, som är grundat på morfologi och som avser att identifiera patienter med tidig myelofibros. Dessa sjukdomsfall klassifi-

cerades tidigare som essentiell trombocytemi (ET).

**Allogen** benmärgstransplantation kan vara en möjlighet till botande behandling för patienter med myelofibros och dålig prognos.

**Nya JAK2-inhibitorer** är på väg, och studier pågår i Sverige.



national Prognostic Scoring System (IPSS) och identifierar fyra riskgrupper med en medianöverlevnad som varierar mellan 27 och 135 månader. IPSS utgör således en god grund för att bedöma förväntad prognos och kan vara till hjälp vid terapi, tex vid bedömning om patienten bör genomgå allogen benmärgstransplantation [9].

## Genetiska förändringar vid primär myelofibros

Mutation i JAK2-genen, V617F, som beskrevs 2005, förekommer hos ungefär hälften av patienterna med primär myelofibros och kan utgöra en diagnostisk hjälp för att särskilja sjukdomen från andra sjukdomar med benmärgsfibros [10]. JAK2-mutationen förekommer även vid ET och PV och hos så gott som alla patienter med post-PV-myelofibros. Vid primär myelofibros har en funktionellt liknande mutation hittats i trombopoietinreceptorgen MPL, och denna har rapporterats förekomma hos 5 procent av patienterna. Nyligen har också mutationer i TET2-genen på kromosom 4q24 beskrivits hos knappt 15 procent av patienterna med både JAK2-muterad och -omuterad myeloproliferativ sjukdom [11, 12].

Cytogenetiska aberrationer kan påvisas hos ca 30 procent av patienterna med primär myelofibros [4]. I fall där diagnosen inte är klar kan påvisande av cytogenetiska aberrationer vara till diagnostisk hjälp, men i IPSS utföll dock inte cytogenetik som en oberoende prognostisk variabel. Helt nyligen publicerades data från Mayokliniken som visar att cytogenetik kan ge additiv prognostisk information om man exkluderar de cytogenetiska aberrationer som indikerar bättre prognos, nämligen 13q- och 20q- och bara studerar övriga klonala avvikelser [13]. JAK2-mutation gav däremot ingen prognostisk information i denna studie.

## Prefibrotisk myelofibros

Ett signum för primär myelofibros är ökningen av bindväv i benmärgen. Benmärgsfibros kan dock förekomma vid ett flertal andra tillstånd, som tidigare nämnts. Att korrekt ställa diagnosen primär myelofibros är ofta komplicerat, och moderna diagnoskriterier är baserade inte bara på benmärgsmorfologi utan på hela den kliniska presentationen av sjukdomen. Likaså varierar graden av fibros vid primär myelofibros: från diskret retikelökning till manifest osteoskleros. Man uppfattar i dag att benmärgsförändringarna vid primär myelofibros utvecklas gradvis och att det även finns ett prefibrotiskt stadium där benmärgsfibrosen ännu är obefintlig eller diskret.

Begreppet prefibrotisk myelofibros infördes i WHO-klassifikationen redan 2001 och återkommer i den nya upplagan från 2008 [14]. Prefibrotisk myelofibros definierar ett tidigt stadium av sjukdomen utan eller med mycket lätt retikulinfibros i benmärgen. Diagnosen är en utmaning för patologen och baseras på morfologi och distribution av megakaryocyter. Kliniskt är dessa patienters sjukdom ofta i en proliferativ fas, med högt antal trombocyter, normalt eller lätt förhöjt leukocytantal och lätt anemi. I tidigare klassifikationer, som baserats på kriterier från Polycythemia Vera Study Group (PVSG), fick dessa patienter diagnosen ET. Patienter med prefibrotisk myelofibros anses ha betydligt större risk att senare utveckla manifest myelofibros än de patienter med förhöjda trombocyter som i dag får diagnosen ET.

Det är dock viktigt att påpeka att bra prospektiva studier som visar detta ännu saknas. Det är också viktigt att betona att flertalet av patienterna som får diagnosen prefibrotisk myelofibros har betydligt bättre förväntad överlevnad än vad konventionella överlevnadssiffror för primär myelofibros visar. Behandlingen av prefibrotisk myelofibros bör rimligen

## FAKTA 1. Diagnostiska kriterier för primär myelofibros

### Huvudkriterier

- Proliferation och atypi hos megakaryocyter, vanligen i kombination med retikulinoch/eller kollagenfibros. I avsaknad av fibros måste avvikelserna i megakaryocytormfologi åtföljas av ökad benmärgscellularitet med proliferation av främst granulocyter (prefibrotisk fas).
- Kriterier för PV, bcr-abl-positiv kronisk myeloisk leukemi, myelodysplastiskt syndrom eller andra myeloida neoplasier ska inte vara uppfyllda.
- Vid förekomst av JAK2 V617F eller annan klonal markör (tex MPL W515K/L) eller om klonal markör sak-

nas måste annan orsak till benmärgsfibros uteslutas, tex infektion, autoimmuna och lymfoida sjukdomar eller toxisk påverkan på benmärgen.

### Underkriterier

- Leukoerytroblastos, dvs förekomst av förstadier till leukocyter och erythrocyter i perifert blod.
  - Ökning av serumhalten av laktatdehydrogenas.
  - Anemi.
  - Splenomegali.
- För diagnos** krävs att alla huvudkriterierna och två underkriterier är uppfyllda.

Anpassat efter WHO:s nya klassifikation [14].

## FAKTA 2. Poängsystem för prognostisering av myelofibros

### Prognostiska variabler som indikerar förkortad överlevnad

- ålder >65 år
- förekomst av konstitutionella symtom
- hemoglobin <100 g/l
- leukocyter >25 × 10<sup>9</sup>/l
- ≥1 procent cirkulerande blaster i perifert blod

### Förväntad överlevnad i månader enligt originalpublikationen [9]

Riskgrupp	Antal faktorer	Förväntad överlevnad
Låg risk	0	135
Intermediär-1	1	95
Intermediär-2	2	48
Hög risk	≥3	27

inriktas på att motverka progress av myelofibros och övergång till avancerad primär myelofibros [13].

Begreppet prefibrotisk myelofibros är kontroversiellt och har resulterat i omfattande diskussioner. I en engelsk retrospektiv studie, där tre erfarna hematopatologer blindat fick ställa diagnos enligt WHO-klassifikationen på 370 patienter med ET enligt gamla kriterier baserade på PVSG, visades reproducerbarheten mellan patologerna vara dålig. I gruppen patienter som fått diagnosen prefibrotisk myelofibros var det ingen vars sjukdom progredierade till manifest primär myelofibros under uppföljningstiden på 68 månader [15]. Begreppet prefibrotisk myelofibros kommer dock att finnas kvar även i den nya WHO-klassifikationen från 2008, och det är viktigt att öka kunskapen bland patologer i Sverige kring denna diagnostik.

## Konventionell behandling

Behandlingsmöjligheterna vid myelofibros har länge varit mycket begränsade och huvudsakligen inriktats på att lindra symtomen. Fortfarande saknas tydlig evidens för att farmakologisk terapi kan ändra sjukdomens progress. I sjukdomens proliferativa fas syftar behandlingen till att minska de tromboemboliska komplikationerna. Sporadiska data antyder att

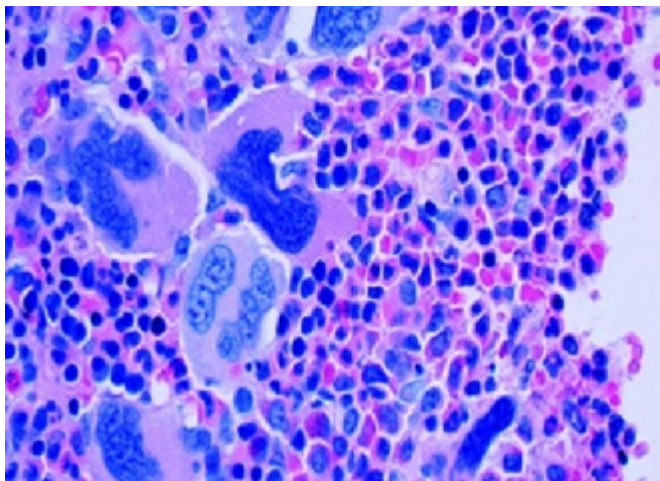


Foto: Birgitta Sander

**Figur 1.** Benmärg från patient med prefibrotisk myelofibros. Man ser flera megakaryocyter som ligger i ett kluster eller till och med rygg mot rygg, vilket är ett patologiskt fynd. Till skillnad från normala megakaryocyter och megakaryocyter vid essentiell trombocytopeni, som uppvisar djupt lobarade kärnor, har megakaryocyterna på bilden kärnor med få eller inga lobuli. De är hypolobarade/monolobarade och har beskrivits som »molnlika«. Vissa av megakaryocyterna har också hyperkromatiska, mörka kärnor. Denna typ av dysplasi associeras främst med primär myelofibros.

cytoreduktion i detta skede kan minska fibrosprogressen, men här saknas prospektiva studier [16, 17]. I första hand rekommenderas hydroxiurea och till enstaka patienter busulfan. Interferon kan vara ett alternativ, speciellt till yngre patienter, och detta är intressant eftersom det finns flera sporadiska rapporter om fibrosregress efter tidigt insatt interferonbehandling [18].

I senare faser av sjukdomen kan cytopenier och uttalade konstitutionella symtom vara huvudproblem. Erytropoetin kan minska anemin, speciellt i de fall där serumerytropoetin ligger under 125 U/l [19, 20]. Talidomid i kombination med steroider [21] eller anabola steroider [19] kan vara ett alternativ. Splenektomi innebär betydande peroperativa risker – och komplikationer hos mer än 25 procent av opererade patienter har rapporterats [22] – men kan innebära lindring för patienter med besvär av en förstörd mjälte och ibland också för patienter med cytopenier. Det nordiska vårdprogrammet för MPD, som kan hittas via <<http://www.sfhem.se>>, ger en utmärkt översikt över konventionella behandlingsalternativ vid primär myelofibros.

## Benmärgstransplantation

Den enda botande behandling som finns i dag vid primär myelofibros är allogen benmärgstransplantation. Tidigare studier av myeloablätiv benmärgstransplantation har dock visat betydande mortalitet, speciellt hos patienter över 45 år. Under senare år har dock flera grupper, inklusive den svenska MPD-gruppen, publicerat studier av icke-myeloablätiv transplantation vid primär och sekundär myelofibros med betydligt bättre sjukdomsfri överlevnad och lägre terapiinducerad mortalitet.

Icke-myeloablätiv transplantation har kunnat genomföras framgångsrikt på äldre patienter, upp mot 65–70 år, där andra komplicerande sjukdomar inte förelegat. Resultaten har varit lika bra med obesläktad som med besläktad stamcellsdonator. I den svenska studien identifierades 27 patienter som transplanterats 1982–2004, varav tio genomgått icke-myeloablätiv transplantation. Nio av tio patienter var långtidsöverlevande och uppvisade gradvis reversering av benmärgsfibrosen och

mjältförstoringen samt i det närmaste en normalisering av blodvärdena [23]. I det nordiska vårdprogrammet rekommenderas att överväga benmärgstransplantation på högriskpatienter upp mot 65 års ålder med primär myelofibros. Nyligen publicerades en retrospektiv genomgång från tre stora centra för MPD som visade att icke-transplanterade patienter under 60 år inte hade sämre överlevnad än transplanterade. Fortfarande saknas randomiserade studier som visar värdet av transplantation vid myelofibros, och i väntan på dessa finns inga data som ger grund för att rekommendera transplantation till lågriskpatienter [24].

## JAK2-inhibitorer

Upptäckten av en specifik mutation i JAK2-genen V617F hos mer än 95 procent av patienterna med PV och ca 50 procent av patienterna med ET och primär myelofibros har skapat nya möjligheter för diagnostik och behandling av MPD. Mutationen i JAK2-genen resulterar i en autonom överaktivitet av tyrosinkinaset Jak-2, som är en viktig länk i signaleringen från receptorerna för erytropoetin, trombopoetin och den granulocytkolonistimulerande faktorn. Intresset är således stort när data från nya JAK2-inhibitorer börjar komma. Ännu finns inga publicerade data, men uppgifter från prekliniska och kliniska studier har presenterats vid flera internationella möten.

Det preparat som kommit längst kallas INCB18424. Studier pågår även i Sverige. Preparatet är en oral JAK2-inhibitor som också har betydande effekt på Jak-1 och andra tyrosinkinaser. In vitro inhiberar läkemedlet bildningen av cytokinoberoende erytroida kolonier från patienter med PV. Preparatet eliminerar neoplastiska celler och ger förlängd överlevnad i försöksdjursmodeller med JAK2 V617F. I humana studier har preparatet visats ha en dramatisk effekt på förstörd mjälte, och patienter med betydande splenomegali har rapporterats få en snabb och bestående minskning eller normalisering av mjältens storlek. Effekten kan uppfattas som farmakologisk splenektomi. Sätts preparatet ut växer mjälten snabbt. Läkemedlet har också en dramatisk effekt på sk B-symtom, där framför allt kakexi kan vara ett stort problem för patienten. Den dosbegränsande toxiciteten visar sig, trots effekten på mjältstorleken, vara trombocytopeni.

TG10134 är en oralt tillgänglig selektiv JAK2-inhibitor, som utvecklas av TargeGen, San Diego, USA. På ett möte i Berlin rapporterades nyligen data från en fas I-studie från Mayokliniken i USA. Även detta preparat tycks minska mjältstorleken och B-symtomen men också reducera andelen omogna celler i perifert blod. Det som gör detta preparat extra intressant är att studien också visade reduktion av andelen celler med JAK2 V617F. Om detta också innebär en påverkan på progressen av primär myelofibros återstår dock att visa.

CEP-701 är en inhibitor av FLT3, som också inhiberar både muterad och omuterad JAK2. Prövningar pågår på primär myelofibros men även på PV och ET [25].

## Epigenetiska substanser

Epigenetisk modifiering av geners aktivitet har visat sig vara en viktig mekanism för många hematologiska maligniteters utveckling och progress. Vi vet föga om metyleringen av gener vid primär myelofibros, men mekanismen har visats förekomma hos enstaka patienter. Hypometylerande läkemedel såsom 5-azacytidin, som har visat mycket intressanta effekter vid myelodysplastiska syndrom, har tyvärr visat mer måttlig aktivitet vid primär myelofibros. Däremot kan histondeacetylasinhibitorer vara intressanta eftersom histondeacetylasaktiviteten har visats vara ökad vid primär myelofibros [26], och studier av dessa substanser pågår. I Sverige planeras en studie



där vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) kommer att provas kliniskt på patienter med PV eller ET.

## Kvalitetsregistrering

Populationsbaserad kunskap om epidemiologin och prognosen vid myeloproliferativa sjukdomar är fortfarande ganska begränsad. I det nationella blodcancerregistret som startade 2007 ingår sedan 1 januari 2008 även myeloproliferativa sjukdomar inklusive primär myelofibros. Blodcancerregistret sköts av landets åtta onkologiska centra. Registret för MPD har utformats av den svenska gruppen, och en styrgrupp för registret med representanter för samtliga regioner har bildats. Registret ger möjlighet att studera incidensen av MPD i Sverige och att identifiera patienter för uppföljningar och kliniska studier. Det kan också ge insyn i hur diagnostiken av MPD går till runt om i landet, vilket är viktigt, eftersom den ibland kan vara komplicerad.

För att registreringen ska få framgång är det viktigt att kunskap om registret sprids till alla enheter där myeloproliferativa sjukdomar diagnostiseras i Sverige. Samtliga patienter diagnostiserade efter 1 januari 2008 ska registreras i första hand elektroniskt i IT-plattformen, som sköts av Informationsnätverket för cancervården (INCA), men formulär kan också skickas in till regionala onkologiska centra, och blanketter kan fås via varje centrums webbplats. Varje klinik har möjlighet att se sin egen registrering i Blodcancerregistret, och nationella sammanställningar av data planeras vartannat år. Vi tror att detta register ska kunna ge unik och värdefull kunskap om epidemiologin vid primär myelofibros och ge möjlighet för bättre rekrytering av patienter till kliniska studier.

## Orsaker till myelofibros

Avslutningsvis vill vi ge några synpunkter på hur myelofibros uppstår. I vår tidigare artikel i Läkartidningen [1] redogjorde vi för genetiskt modifierade möss som utvecklar myelofibros. Det finns (minst) tre djurmodeller transgena för JAK2 V617F som uppvisar en klassisk PV-fenotyp. Med tiden utvecklar djuren även alla klassiska tecken på myelofibros, vilket be-

kräftar att mutationen kan ge upphov till myelofibros. Vad är det då som triggar igång fibrosutvecklingen och angiogenesen och får blodbildande CD34-positiva celler att lossa från benmärgen och försöka starta blodbildning i mjälten (och sannolikt i andra organ)? Vi vet inte svaret, men några mekanismer träder fram tydligare än andra.

Den första frågan är om fibros i benmärg är annorlunda än fibros i lever eller lunga. Om inte, varför förekommer då inte lung- och leverfibros oftare parallellt med myelofibros? Ett intressant fynd är att megakaryocyter kan påträffas i lungcirkulationen [2, 3, 27]. Kan vi lära av kunskapsutvecklingen i fråga om lungfibros för att bättre förstå myelofibros? Är abnorm fibros i ärrvävnad, som vid keloid, besläktad med myelofibros i sina mekanismer? Här finns gott om frågetecken och få svar.

Den andra frågan rör mediatorerna för fibrosutveckling. Det är alldeles klart att överproduktion av trombopoetin i en av djurmodellerna för MPD räcker för att skapa myelofibros. Om det är trombopoetinet självt eller om myelofibrosen uppstår via sekundära reaktioner, tex inverkan på andra tillväxtfaktorer, är oklart. Intressant är att myelofibros setts i enstaka fall vid behandling med de nya trombopoetinliknande substanserna, som nu finns för behandling av immunologisk trombocytopen purpura (IIP). Störst intresse har ägnats transformering growth factor- $\beta$  (TGF $\beta$ ) och platelet derived growth factors (PDGF) som klassiska mediatorer för bindvävsnybildning [27]. Men inget definitivt, eller så sjukligt att man kan rikta specifik behandling mot det, har hittills upptäckts i deras signalsystem vid myelofibros. Så vi står fortfarande med en rad frågetecken.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Mats Merup och Jan Palmblad har deltagit i advisory board för Incyte. Mats Merup är nationell koordinator för studie från Incyte.*

■ *Birgitta Sander, docent och överläkare, institutionen för laboratoriemedicin, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, har bidragit med bild och text.*

## REFERENSER

- Merup M, Löfvenberg E, Palmblad J. Nya rekommendationer om kroniska myeloproliferativa sjukdomar. Ny kunskap måste ge ny praxis. Läkartidningen. 2009;106:98-9.
- Johansson P, Kutti J, Andreasson B, Safai-Kutti S, Vilén L, Wedel H, et al. Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Göteborg, Sweden, during 1983-99. J Int Med. 2004;256:161-5.
- Zetterberg E, Vannucchi AM, Migliaccio AR, Vainchenker W, Tulliez M, Dickie R, et al. Pericyte coverage of abnormal vessels in myelofibrotic bone marrows. Haematologica. 2007;92:597-604.
- Cervantes F, Pereira A, Esteve J, Rafel M, Cobo F, Rozman C, et al. Identification of »short-lived« and »long-lived« patients at presentation of idiopathic myelofibrosis. Br J Haematol. 1997;97:635-40.
- Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2009;113:2895-901.
- James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. Nature. 2005;434:1144-8.
- Delhommeau F, Dupont S, James C, Masse A, Le Couedic JP, Valle VD, et al. TET2 is a novel tumor suppressor gene inactivated in myeloproliferative neoplasms: identification of a pre-JAK2 V617F event. ASH Annu Meet Abstr. 2008;112:1b1-3.
- Tefferi A, Pardanani A, Lim KH, Abdel-Wahab O, Lasho TL, Patel J, et al. TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. Leukemia. 2009;23:905-11.
- Hussein K, Huang J, Lasho T, Pardanani A, Mesa F, Williamson C, et al. Karyotype complements the International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis. Eur J Haematol. 2009;82:255-9.
- Swedlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Geneva: WHO Press; 2008.
- Wilkins BS, Erber WN, Bareford D, Buck G, Wheatley K, East CL, et al. Bone marrow pathology in essential thrombocythemia: interobserver reliability and utility for identifying disease subtypes. Blood. 2008;111:60-70.
- Thiele J, Kvasnicka HM, Schmitt-Graeff A, Spohr M, Diehl V, Zankovitch R, et al. Effects of interferon and hydroxyurea on bone marrow fibrosis in chronic myelogenous leukaemia: a comparative retrospective multicentre histological and clinical study. Br J Haematol. 2000;108:64-71.
- Retter A, Radia DH, Harrison CN. Improvement of fibrosis in a patient with chronic myeloproliferative disease. Br J Haematol. 2007;139:350.
- Cervantes F. Modern management of myelofibrosis. Br J Haematol. 2004;128:583-92.
- Hasselbalch HC, Clausen NT, Jensen BA. Successful treatment of anemia in idiopathic myelofibrosis with recombinant human erythropoietin. Am J Hematol. 2002;70:92-9.
- Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S, Allred J. Palliative goals, patient selection, and perioperative plate-
- let management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. Cancer. 2006;107:361-70.
- Merup M, Lazarevic V, Nahi H, Andreasson B, Malm C, Nilsson L, et al. Swedish Group for Myeloproliferative Disorders. Different outcome of allogeneic transplantation in myelofibrosis using conventional or reduced-intensity conditioning regimens. Br J Haematol. 2006;135:367-73.
- Siragusa S, Passamonti F, Cervantes F, Tefferi A. Survival in young patients with intermediate-/high-risk myelofibrosis: Estimates derived from databases for non transplant patients. Am J Hematol. 2008;84:140-3.
- Rambaldi A, Barbui T, Barosi G. From palliation to epigenetic therapy in myelofibrosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:83-91.
- Le Bousse-Kerdiles MC, Martyré MC, Samson M. Cellular and molecular mechanisms underlying bone marrow and liver fibrosis: a review. Eur Cytokine Netw. 2008;19:69-80.