

# Allogene stamceltransplantatie bij myelofibrose

## Allogeneic stem cell transplantation and myelofibrosis

P.A. von dem Borne

### Samenvatting

Primaire myelofibrose en myelofibrose optredend secundair aan andere myeloproliferatieve ziekten kunnen curatief worden behandeld met een allogene stamceltransplantatie. De non-myeloablatieve conditionering geeft de mogelijkheid om myelofibrosepatiënten tot de leeftijd van 70-75 jaar te transplanten met een goede kans op overleving en beperkte kans op non-relapsmortaliteit. De laatste jaren zijn verbeterde prognostische scoresystemen ontwikkeld die inzicht kunnen geven welke patiënten met myelofibrose een goede indicatie voor transplantatie hebben. Veel myelofibrosepatiënten hebben een vergrote milt die potentieel de 'engraftment' van het transplantaat negatief kan beïnvloeden. Het nut van pre-transplantatiesplenectomie blijft echter onduidelijk. (*Ned Tijdschr Hematol 2012;9:233-8*)

### Summary

Primary myelofibrosis and myelofibrosis secondary to other myeloproliferative disorders can be cured with allogeneic stem cell transplantation. Non-myeloablative conditioning allows myelofibrosis patients up to 70-75 years to be transplanted with a good chance of survival and limited non-relapse mortality. Improved prognostic scoring systems have been developed that can determine patients with an indication for transplantation. Many myelofibrosis patients have enlarged spleens that might compromise engraftment after transplantation. However, the value of pre-transplantation splenectomy remains unclear.

### Inleiding

Primaire myelofibrose (PMF) is een myeloproliferatieve maligne ziekte veroorzaakt door een klonale stamcelaandoening.<sup>1</sup> De ziekte wordt gekenmerkt door een progressieve anemie, extramedullaire hematopoëse met een leuko-erythroblastair bloedbeeld en splenomegalie/hepatomegalie. Pathogenetisch speelt waarschijnlijk een klonale proliferatie van megakaryocyten een belangrijke rol, die een abnormale productie van cytokines veroorzaakt (met name VEGF, TGF, PDGF en FGF) resulterend in een toenemende vervezeling van het beenmerg met verdringing van de normale hematopoëse. Klinische symptomen zijn klachten gerelateerd aan anemie, cachexie met constitutionele symptomen (moeheid, nachtzweeten, gewichtsverlies,

temperatuurverhoging) en klachten van een vergrote milt (buikpijn, snel vol gevoel bij eten). De diagnose wordt door middel van beenmerghistologie gesteld, waarbij megakaryocyttaire hyperplasie en atypie, meestal gepaard gaande met reticuline en/of collageenfibrose worden gevonden. Hierbij dienen andere myeloproliferatieve ziekten en secundaire oorzaken van beenmergfibrose te worden uitgesloten. In de gereviseerde 'World Health Organization' (WHO)-criteria van 2008 dienen 'major' en 'minor' criteria aanwezig te zijn voor de diagnose 'PMF'. Ook wordt er een prefibrotische celrijke fase onderscheiden.<sup>2</sup> Bij een gedeelte van de patiënten worden JAK2- of MPL-mutaties gevonden (respectievelijk ongeveer 50% en 5%). Ongeveer eenderde van patiënten heeft bij

**Auteur:** dhr. dr. P.A. von dem Borne, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, C2-R, Leids Universitair Medisch Centrum, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, tel.: 071 526 22 61, e-mailadres: p.a.von\_dem\_borne@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** allogene stamceltransplantatie, myelofibrose, PMF

**Key words:** allogeneic stem cell transplantation, myelofibrosis, PMF

**Tabel 1.** Studies naar allogene stamceltransplantatie bij myelofibrose.

Studie	Periode studie	n	MA/RIC	V/ONV	Leeftijd Mediaan + 'range'	Totale overleving	Non-relaps-mortaliteit	'Engraftment'-neutrofielen
Guardiola <sup>6</sup>	1979-1997	55	MA 100%	52/3	42 (4-53)	47% (5 jaar)	27% (1 jaar)	82%
Deeg <sup>7</sup>	1980-2002	56	MA 100%	36/20	43 (10-66)	58% (3 jaar)	n.a.	95%
Kerbouy <sup>8</sup>	1980-2006	104	MA 91%, RIC 9%	59/45	49 (18-70)	61% (5 jaar)	34% (5 jaar)	n.a.
Stewart <sup>9</sup>	1989-2005	51	MA 53%, RIC 47%	33/18	49 (19-64)	MA: 44% (3 jaar) RIC: 31% (3 jaar)	MA: 41 (2 jaar) RIC: 32 (2 jaar)	91%
Ballen <sup>10</sup>	1989-2002	263	MA 78%, RIC 22%	162/101	V: 45 (18-73) ONV: 49 (18-70)	V: 37% (5 jaar) ONV: 30% (5 jaar)	V: 27% (1 jaar) ONV: 43% (1 jaar)	V: 95% ONV: 85%
Robin <sup>11</sup>	1997-2008	147	MA 32%, RIC 68%	90/57	53 (20-68)	39% (4 jaar)	39% (4 jaar)	V: 92% ONV: 83%
Bacigalupo <sup>12</sup>	1994-2007	46	RIC 100%	32/14	51 (24-67)	45% (5 jaar)	24% (5 jaar)	n.a.
Samuelson <sup>13</sup>	1999-2007	30	RIC 100%	15/15	65 (60-78)	45% (3 jaar)	30% (3 jaar)	93%
Kroger <sup>14</sup>	2002-2007	103	RIC 100%	33/70	55 (32-68)	67% (5 jaar)	16% (1 jaar)	98%

MA=myeloablatieve conditioning, RIC='reduced intensity' conditioning, V=verwante donor, ONV=onverwante donor, n.a.=niet aanwezig.

diagnose cytogenetische afwijkingen (met name del (20q), del(13q), trisomie 8 of 9, afwijkingen in chromosoom 1). Afwijkende mutaties of cytogenetica ondersteunen de diagnose, maar zijn hiervoor niet vereist.

Secundaire myelofibrose is in het verleden omschreven als beenmergfibrose die ontwikkelt in het kader van andere myeloproliferatieve ziekten (polycytemia vera (PV), essentiële trombocytose (ET), chronische myeloïde leukemie (CML)), andere maligne ziekten, auto-immuunziekten of infecties. In de huidige WHO-classificatie is dit geen entiteit. Klinisch gezien is de grootste groep de post-PV- en post-ET-myelofibrose, waarvoor recentelijk diagnostische en therapiecriteria zijn opgesteld.<sup>3</sup>

Myelofibrose is een ziekte van de ouderen, de mediane leeftijd bij diagnose is 65 jaar.<sup>4</sup> De mediane overleving is 6 jaar, sommigen overleven langer dan 20 jaar, anderen overlijden snel na diagnose. De standaardbehandeling is ondersteunend, de enige manier om te genezen is met een allogene stamceltransplantatie (allo-SCT).

### Allogene stamceltransplantatie voor myelofibrose

In de begintijd van de allo-SCT is de aanwezigheid van beenmergfibrose gezien als een contra-indicatie voor transplantatie in verband met angst voor non-'engraftment' en afstoting.<sup>5</sup> Kleine aantallen patiënten zijn uiteindelijk toch getransplanteerd, waarbij de resultaten niet slecht waren en de fibrose in het beenmerg zelfs reversibel bleek. Dit heeft geleid tot succesvolle transplantatieresultaten bij grotere patiëntengroepen, in eerste instantie met myeloablatieve voorbehandeling bij jonge patiënten en later met lichtere non-myeloablatieve voorbehandeling ('reduced intensity conditioning') bij oudere patiënten. De belangrijkste studies van enige omvang staan beschreven in Tabel 1.<sup>6-14</sup> Non-'engraftment' of afstoting zijn geen groot probleem en worden bij minder dan 10% van de patiënten gezien. Bij de myeloablatieve studies in de jaren 90 van de vorige eeuw was de non-relaps-mortaliteit (overlijden na de transplantatie anders dan aan een recidief) nog hoog met waarden tussen 30 en 40%. De laatste studies met non-myeloablatieve conditioning laten een non-relapsmortaliteit zien die onder 20% komt, gecombineerd met een vijfjaars-

**Tabel 2.** Risicostratificatie volgens IPSS en DIPSS-plus.

Voor elk criterium wordt een punt verkregen. Het totaal aantal punten bepaalt de risicocategorie met de bijbehorende overleving.

Risicoscore	IPSS		DIPSS plus	
	puntentotaal	overleving (jaren)	puntentotaal	overleving (jaren)
Laag	0	11,3	0	15,4
Intermediair 1	1	7,9	1	6,5
Intermediair 2	2	4	2-3	2,9
Hoog	3-5	2,3	4-8	1,3

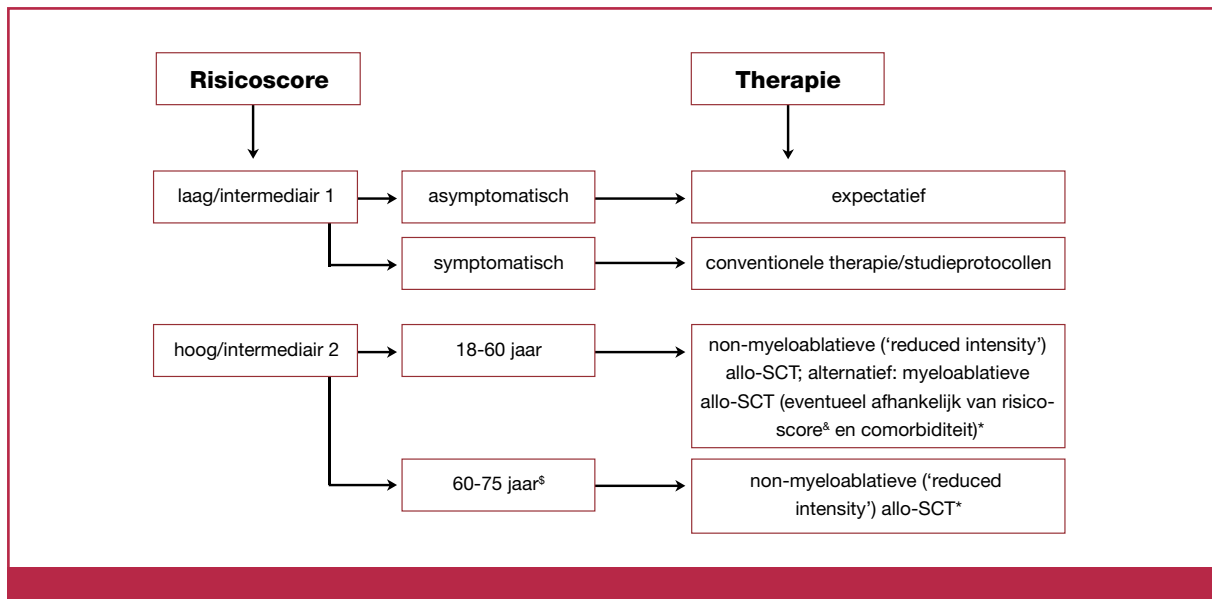
Criteria 'International Prognostic Scoring System' (IPSS): leeftijd >65 jaar, hemoglobine <6,2 mmol/l, leukocytenaantal >25 x 10<sup>9</sup>/l, circulerende blasten ≥1%, aanwezigheid constitutionele symptomen. Criteria 'Dynamic International Prognostic Scoring System plus' (DIPSS-plus): criteria IPSS + trombocyten <100 x 10<sup>9</sup>/l, transfusiebehoefte, slecht prognostische cytogenetica (complex ≥3 afwijkingen of +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p- of 11q23 rearrangement).

overleving van 60%. Slechts 1 studie laat specifiek resultaten zien van allo-SCT bij oudere myelofibrosepatiënten tussen 60 en 75 jaar. Deze leeftijdsgroep blijkt ook succesvol te kunnen worden getransplanteerd met een driejaars-non-relapsmortaliteit van 30% en driejaarsoverleving van 45%.<sup>13</sup> Dit zijn zeer belangrijke resultaten aangezien een groot gedeelte van de myelofibrosepatiënten ouder dan 60 jaar is. Bij patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) en myelodysplastisch syndroom (MDS) zijn met allo-SCT ook gunstige resultaten verkregen bij oudere patiënten. Hogere leeftijd dient dan ook niet meer als een contra-indicatie voor allo-SCT te worden gezien.<sup>15</sup> De leeftijd tot wanneer kan worden getransplanteerd is nog niet goed uitgekristalliseerd. In studies met oudere patiënten zit een beperkt aantal met een leeftijd boven 70 jaar; totdat meer gegevens beschikbaar komen over deze groep in experimentele studies lijkt het verstandig bij patiënten boven 70 jaar te selecteren op comorbiditeit en 'performance'. Recentelijk is beschreven dat ook allo-SCT met navelstrengbloed mogelijk is bij volwassen patiënten met uitgebreide beenmergfibrose, resulterend in een hoog percentage 'engraftment' (93% 'engraftment' van de neutrofiële granulocyten).<sup>16</sup>

**Indicatie voor transplanteren: prognostische scores**

Het nemen van de beslissing op welk moment patiën-

ten met een hematologische ziekte te gaan transplanteren kan lastig zijn, vooral bij chronische ziekten zoals myelofibroze. Om het nemen van deze beslissingen te vereenvoudigen kan gebruik worden gemaakt van risicostratificatiemodellen waarmee de overleving van de patiënt kan worden bepaald. Op basis van al langer bestaande prognostische scores van Cervantes en Dupriez heeft de 'International Working Group for Myelofibrosis Diagnosis and Therapy' een 'International Prognostic Scoring System' (IPSS) ontwikkeld dat de overleving weergeeft vanaf het moment van diagnose van PMF.<sup>17</sup> Dit scoresysteem blijkt ook te werken als het wordt gebruikt om de overleving te berekenen op ieder moment in de loop van de ziekte.<sup>18</sup> De IPSS gebruikt de volgende 5 criteria als voorspellers van een slechte prognose: leeftijd >65 jaar, hemoglobine <10 g/dl (=6,2 mmol/l), leukocytenaantal >25 x 10<sup>9</sup>/l, ≥1% circulerende blasten en aanwezigheid van constitutionele symptomen (gewichtsverlies >10% ten opzichte van het lichaamsgewicht in het jaar voor het stellen van de diagnose en/of onverklaarde koorts of excessief zweeten gedurende langer dan 1 maand). Recentelijk zijn er nog 3 andere onafhankelijke criteria vastgesteld die een slechte prognose voorspellen: trombocytenaantal <100 x 10<sup>9</sup>/l, transfusiebehoefte en aanwezigheid van slecht prognostische cytogenetische afwijkingen (complex ≥3 afwijkingen of +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p- of 11q23 rearrangement). Deze criteria zijn toegevoegd aan de IPSS en worden de DIPSS-plus ('Dynamic



**Figuur 1. Therapieschema primaire myelofibrose.**

<sup>§</sup> Bij zeer hoge risicoscore: overweeg myeloablatieve allogene stamceltransplantatie (allo-SCT).

\* Bij afwezigheid standaard donor en leeftijd van maximaal 65 jaar: overweeg dubbelcord-allo-SCT.

<sup>§</sup> Overweeg boven 70 jaar bij patiënten met lage comorbiditeit en goede 'performance'.

International Prognostic Scoring System plus') genoemd.<sup>19</sup> In Tabel 2, pagina 235, worden de IPSS en DIPSS-plus vergeleken.

Er is ook een groep patiënten met zeer hoog risico geïdentificeerd met een hoge tweejaarsmortaliteit van 80%. Dit zijn patiënten die een monosomaal karyotype hebben, of inv(3)/i(17q)-afwijkingen, of 2 van de 3 volgende factoren hebben: >9% circulerende blasten, leukocytenaantal >40 x 10<sup>9</sup>/l, aanwezigheid van de hierboven beschreven slecht prognostische cytogenetica anders dan inv(3)/i(17q).<sup>20</sup>

Uitkomsten van prognostische stratificatie kunnen worden gebruikt om een transplantatie-indicatie te stellen (zie Figuur 1). Risicoscores van intermediair 2 of hoger zijn een indicatie voor allo-SCT.<sup>21-22</sup> Non-myeloablatieve allo-SCT is de standaardbehandeling geworden, aangezien recente publicaties van transplantaties met non-myeloablatieve schema's een overleving laten zien die vergelijkbaar of zelfs beter is dan resultaten die eerder zijn bereikt met myeloablatieve schema's.<sup>10,11,14,20,21</sup> Een degelijke prospectieve vergelijking van myeloablatieve en non-myeloablatieve schema's heeft echter nooit plaatsgevonden. Verschillen in conditionering kunnen resultaten ook beïnvloeden. Myeloablatieve schema's met T-celdepletie zijn bijvoorbeeld minder toxisch en worden beter verdragen. In de praktijk is het grootste deel van de myelofibrose-

patiënten ouder dan 60 jaar, waardoor zij automatisch een non-myeloablatieve conditionering krijgen. Bij veel patiënten jonger dan 60 jaar wordt ook voor een non-myeloablatieve conditionering gekozen.

Myeloablatieve transplantaties kunnen van belang blijven bij jonge patiënten met grote kans op een leukemische transformatie. Patiënten met een zeer hoge risicoscore hebben een zeer beperkte overleving en grote kans op transformatie naar acute leukemie op de korte termijn, vergelijkbaar met die van hoog-risicomyelodysplasiepatiënten. Bij deze patiënten wordt aangeraden om indien mogelijk myeloablatief te transplanteren, alhoewel er geen resultaten bekend zijn of deze aanpak effectief is.<sup>20,21</sup>

### Alternatieven voor transplanteren: nieuwe middelen?

Recentelijk zijn er verschillende nieuwe therapeutische behandelmogelijkheden gekomen voor de behandeling van myelofibrose, waaronder pomalidomide, JAK-remmers en mTOR-remmers.<sup>21</sup> Deze middelen zijn op dit moment in Nederland nog niet geregistreerd voor de behandeling van myelofibrose. Alhoewel deze middelen de transfusiebehoefte, constitutionele symptomen en miltgrootte kunnen verminderen, lijken ze op dit moment geen effect op het natuurlijke beloop

### Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij myelofibrose is allogene stamceltransplantatie de enige curatieve behandeling die tot op hoge leeftijd kan worden uitgevoerd (tot 70-75 jaar).
2. Indicatiestelling vindt plaats met behulp van prognostische risicoscores (IPSS of DPSS-plus); intermediair 2, hoog en zeer hoog risico zijn goede indicaties voor allogene stamceltransplantatie.
3. De nieuwe middelen die binnenkort voor myelofibrose beschikbaar komen, lijken de noodzaak voor allogene stamceltransplantatie nog niet te veranderen.
4. De standaardconditionering is non-myeloablatief ('reduced-intensity'), bij patiënten met zeer hoog risico moet een myeloablatieve conditionering worden overwogen.
5. Het nut van splenectomie voor transplantatie blijft onduidelijk.

van de ziekte te kunnen hebben en blijven de hierboven beschreven transplantatie-indicaties onveranderd bestaan.

#### Transplanteren met of zonder milt

Splenomegalie is vaak opvallend aanwezig bij myelofibrose door de extramedullaire hematopoëse. Omdat patiënten meestal laat in het traject van hun ziekte worden getransplanteerd is bij veel patiënten een forse splenomegalie aanwezig. Splenectomie kan bij myelofibrose palliatief worden uitgevoerd als er sprake is van mechanische klachten ten gevolge van de splenomegalie, om constitutionele symptomen te verminderen of om transfusieafhankelijkheid te verminderen. Splenectomie bij myelofibrose is echter niet ongevaarlijk; het gaat gepaard met een mortaliteit van 5-10%.<sup>23</sup>

Patiënten met myelofibrose die worden getransplanteerd na splenectomie laten sneller hematologisch herstel zien dan patiënten die deze ingreep niet hebben ondergaan, waarschijnlijk doordat wordt voorkomen dat getransplanteerde voorlopercellen worden gesequestreerd in de milt.<sup>6,7</sup> Pretransplantatiesplenectomie is wel gepromoveerd als een manier om de ziektelast voor de transplantatie te verminderen en de kans op succesvolle 'engraftment' te verbeteren. Alhoewel er een klein verschil van enkele procenten wat betreft 'engraftment' wordt gezien tussen patiënten getransplanteerd met splenomegalie en patiënten zonder splenomegalie of na splenectomie, is er geen verschil op de overleving.<sup>11</sup> Gezien de mortaliteit geassocieerd

met de splenectomie zou dit pleiten tegen pretransplantatiesplenomegalie. Probleem bij deze analyses is echter dat ze retrospectief zijn. Patiënten die een splenectomie hebben ondergaan zijn meestal verder in de ontwikkeling van hun ziekte met een grotere kans op snelle ziekteprogressie en transformatie naar AML dan de patiënten met milde splenomegalie die geen splenomegalie hebben ondergaan; deze groepen kunnen niet direct worden vergeleken. Om het nog ingewikkelder te maken is beschreven dat myelofibrosepatiënten na splenectomie een toegenomen kans op transformatie naar AML hebben, die echter door anderen niet wordt bevestigd.<sup>11,14,23,24</sup> Interessant is een recent gepubliceerde studie die laat zien dat bij patiënten met een miltgrootte van meer dan 22 centimeter, bij wie een pretransplantatiesplenectomie wordt uitgevoerd, de kans op recidiefgerelateerd overlijden posttransplantatie sterk vermindert (van 56 naar 13%) met een niet-significante trend naar een verbeterde overleving (11 naar 36%).<sup>12</sup> Dit zou juist wel pleiten voor een pretransplantatiesplenectomie. Opvallend was dat de mortaliteit na splenectomie in deze studie 0% was. De vraag of er moet worden getransplanteerd met of zonder milt blijft dus open en kan alleen worden beantwoord met een grote prospectieve studie.

Een alternatief voor splenectomie is het gebruik van cytoreductieve therapie (bijvoorbeeld met hydroxyureum) om de miltgrootte pretransplantatie te verminderen.<sup>21</sup> Als JAK-remmers in de toekomst voor behandeling beschikbaar komen, zouden deze hiervoor kunnen worden gebruikt. Of het gebruik van

medicamenteuze miltverkleinende therapie effect heeft op de kans op snelle progressie na transplantatie of op de overleving na transplantatie is onbekend.

## Conclusie

De prognostische scoresystemen (IPSS, DPSS-plus) die de laatste jaren zijn ontwikkeld kunnen myelofibrosepatiënten identificeren die een goede indicatie hebben om een allo-SCT te ondergaan. De non-myeloablatieve allo-SCT geeft een groot gedeelte van de myelofibrosepatiënten een kans op genezing. Prospectieve studies zijn nodig om de allo-SCT bij myelofibrose te optimaliseren voor de verschillende risicogroepen en om belangrijke vragen, zoals het nut van pretransplantatiemiltverwijdering of -miltverkleining te beantwoorden.

## Referenties

1. Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol* 2011;29:573-82.
2. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008;22:14-22.
3. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008;22:437-8.
4. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2012;87:25-33.
5. Papageorgiou SG, Castleton A, Bloor A, et al. Allogeneic stem cell transplantation as treatment for myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:721-7.
6. Guardiola P, Anderson JE, Bandini G, et al. Allogeneic stem cell transplantation for agnogenic myeloid metaplasia: a European Group for Blood and Marrow Transplantation, Société Française de Greffe de Moelle, Gruppo Italiano per il Trapianto del Midollo Osseo, and Fred Hutchinson Cancer Research Center Collaborative Study. *Blood* 1999;93:2831-8.
7. Deeg HJ, Gooley TA, Flowers ME, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* 2003;102:3912-8.
8. Kerbaui DM, Gooley TA, Sale GE, et al. Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis, advanced polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:355-65.
9. Stewart WA, Pearce R, Kirkland KE, et al. The role of allogeneic SCT in primary myelofibrosis: a British Society for Blood and Marrow Transplantation study. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1587-93.
10. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, et al. Outcome of transplantation

for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:358-67.

11. Robin M, Tabrizi R, Mohty M, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *Br J Haematol* 2011;152:331-9.
12. Bacigalupo A, Soraru M, Dominietto A, et al. Allogeneic hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:458-63.
13. Samuelson S, Sandmaier BM, Heslop HE, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in 30 patients 60-78 years of age. *Br J Haematol* 2011;153:76-82.
14. Kröger N, Holler E, Kobbe G, et al. 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;114:5264-70.
15. McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2010;28:1878-87.
16. Takagi S, Ota Y, Uchida N, et al. Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for myelofibrosis. *Blood* 2010;116:649-52.
17. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. A new prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113:2895-901.
18. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010;115:1703-8.
19. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. 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;29:392-7.
20. Tefferi A, Jimma T, Gangat N, et al. Predictors of greater than 80% 2-year mortality in primary myelofibrosis: a Mayo Clinic study of 884 karyotypically annotated patients. *Blood* 2011;118:4595-8.
21. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2011;86:1017-26.
22. Rondelli D. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica* 2008;93:1449-50.
23. Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S, et al. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. *Cancer* 2006;107:361-70.
24. Barosi G, Ambrosetti A, Centra A, et al. Splenectomy and risk of blast transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Italian Cooperative Study Group on Myeloid with Myeloid Metaplasia. *Blood* 1998;91:3630-6.

*Ontvangen 15 maart 2012, geaccepteerd 18 juli 2012.*