

MILOFIBROZA PRIMARĂ

Introducere

Precedată uneori cu o fază evolutivă proliferativă, mielofibroza primară (MP) se caracterizează pe termen lung prin fibroză medulară progresivă, cu scăderea producției medulare și având ca și consecință mai degrabă citopenii decât hipercitoze.

Etiologie

Expunerea la solvenți și radiații au fost incriminate ca și cauze, însă fără date epidemiologice consistente care să susțină această asociere. Există date despre agregări familiale ale bolii, sugerând o anumită predispoziție genetică.

Epidemiologie

MP este o boală rară, având cea mai mică incidență dintre neoplasmele mieloproliferative clasice, estimată într-un studiu epidemiologic recent (Moulard *EJH* 2014) la 0.1-1 cazuri la 100.000 locuitori/an. Este, de asemenea, și cea mai letală dintre acestea, cu o mediană a supraviețuirii situată în jur de 5 ani. Vârsta mediană la diagnostic este peste 60 de ani și variază în diferite țări: 69 de ani în Marea Britanie, 76 în Suedia. Barbații sunt mai frecvent diagnosticați cu MP decât femeile.

Prezentarea clinică

Mielofibroza are ca rezultat scăderea funcției medulare tradusă prin citopenii. Stadiul prefibrotic al MP este însă asociat cu un aspect proliferativ, putându-se întâlni trombocitoză și leucocitoză. La circa 20% dintre pacienți diagnosticul este unul fortuit, prin descoperirea de anomalii hematologice sau hepatosplenomegalie în cursul unor investigații făcute pentru alte patologii sau la cerere. Prevalența diferitelor semne și simptome prezentate mai jos este preluată dintr-un studiu retrospectiv recent publicat care aplică criteriile de diagnostic OMS 2016 la 661 pacienți din 5 centre italiene mari de hematologie (Guglielmelli *Blood* 2017). 42% dintre pacienți au fost încadrați ca MP în stadiu prefibrotic, și 58% ca MP patent în stadiul fibrotic. Splenomegalia și anemia sunt cel mai frecvent cele care generează simptomele care duc la diagnosticul bolii, însă pot fi prezente și semnele generale (scădere în greutate, febra, transpirații, dar și prurit, astenie etc.).

- splenomegalia este cea mai frecventă manifestare de debut, prezentă la peste 80% dintre pacienții cu MP patent și la peste 60% dintre pacienții în stadiul prefibrotic
- semnele generale sunt observate la circa o treime dintre pacienții în stadiu fibrotic, față de o cincime la cei în stadiu prefibrotic
- anemia la diagnostic este mai rară (13,3% sub 10 g/dl) în stadiul prefibrotic decât în stadiul fibrotic (35,5% sub 10 g/dl) și cauzează mai rar simptomele de prezentare
- leucocitoza peste 25.000/mm³ este prezentă la sub 10% dintre pacienți
- leucopenia sub 4000/mm³ a fost prezentă la 3,6% dintre pacienții în stadiu prefibrotic față de 14,9% dintre cei în stadiul fibrotic
- trombocitopenia sub 100.000/mm³, prezentă la sub 20% dintre pacienți la diagnostic, nu este în general simptomatică

Examinări paraclinice

- hemograma poate regăsi anemie, precum și modificări ale numărului de leucocite (leucocitoză/leucopenie) sau trombocite (trombocitoză/trombocitopenie)
- tabloul sanguin este sugestiv. Se remarcă un tablou leucoeritroblastic. Poikilocitoza este de obicei marcată, dominată de prezența dacriocitelor care sunt interpretate ca o consecință a mielofibrozei.

- LDH sunt foarte frecvent crescute (95,5% în stadiul fibrotic, 81,7% în cel prefibrotic)
- hiperuricemia poate fi prezentă, și sunt raportate cazuri acute de gută în acest context
- medulograma este frecvent tentată cu ocazia prelevării biopsiei osteomedulare, însă datorită fibrozei medulare grunții de țesut medular sunt de cele mai multe ori imposibil de obținut. Când recoltarea este tehnic posibilă, ea nu aduce informații esențiale, frotiul medular nefiind inclus între criteriile diagnostice. Poate însă ajuta la excluderea altor hemopatii ca sindromul mielodisplazic și poate aduce informații despre o eventuală cauză supraadăugată de anemie (deficitul de fier).
- BOM este o investigație esențială pentru diagnostic (vezi criteriile OMS în tabelele 1 și 2). BOM permite aprecierea gradului de fibroză reticulică și colagenă (dacă este cazul). În stadiul fibrotic se descrie fibroză de grad 2 sau 3 și hipocelularitate mergând până la neosificare. În stadiul prefibrotic măduva poate fi hipercelulară, cu proliferare și atipii megakariocitare, iar fibroza reticulică nu depășește gradul 1. Poate fi prezentă o proliferare pe linia granulocitară și o linie roșie mai slab reprezentată.

Examinările de biologie moleculară

Biologia moleculară este o componentă esențială a diagnosticului MP. Peste jumătate dintre pacienți au mutația JAK2 pozitivă. Dintre cazurile JAK2 negative, până la circa 60% prezintă mutația CALR, și până la 20% mutația MPL. Prezența unor mutații de acompaniament mai rare ca ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SF3B1, SRSF2 poate ajuta la demonstrarea clonalității în cazurile în care nu se regăsește niciuna dintre cele trei mutații majore, pentru care se folosește sintagma de triplu negative.

Examinările citogenetice

Examinările citogenetice nu reprezintă un criteriu diagnostic în MP. Ele pot avea însă un rol prognostic. La circa 50% din cazurile la care se poate practica prelevare de măduvă pentru cariotip se regăsesc anomalii cromozomiale ca 13q-, 20q-, 5q-, trisomii, etc. Cromozomul Philadelphia trebuie să fie absent.

Examinările imagistice

- ecografia abdominală permite cuantificarea și urmărirea spleno- și hepatomegaliei
- examenul RMN și/sau PET-CT pot descrie prezența fibrozei sau celularității medulare, nu sunt o practică de rutină în țara noastră
- radiografiile osoase pot și ele decela osteoscleroza în stadiul fibrotic

Examinările imunologice

Imunofenotiparea din sângele periferic poate aprecia numărul de celule circulante CD34 pozitive. Acest marker este specific progenitorilor hematopoietici și este descrisă prezența în număr crescut (peste 10/mm³) a celulelor CD34+ la pacienții cu MP. Acestor progenitori circulanți li se atribuie un rol esențial în apariția hematopoezei extramedulare (metaplazia mieloidă). Nu este practică de rutină.

Diagnosticul pozitiv

Revizuirea OMS din 2016 clarifică noțiunea de mielofibroză și introduce criterii clare de diagnostic atât pentru stadiul prefibrotic (tabelul 1) cât și pentru cel de boală patentă (tabelul 2). Diagnosticul MP se bazează pe hemogramă, examenul citologic din sângele periferic, biochimie și, esențial, histologie medulară pe BOM și investigații de biologie moleculară.

Table 1. Criterii de diagnostic pentru stadiul prefibrotic al PM revizuite de OMS în 2016 (Arber Blood 2016). Diagnosticul pozitiv se bazează pe prezența tuturor celor 3 criterii majore și a minim unuia dintre cele minore.

Criterii majore:

- 1, Proliferare și atipii megakariocitare, fără ca fibroza reticulinică să depășească gradul 1, însoțite de celularitate crescută medulară, proliferare granulocitară și, frecvent, de o eritropoieză scăzută.
- 2, Neîndeplinirea criteriilor OMS pentru LMC BCR-ABL-pozitivă, PV, TE, SMD sau alt neoplasm mieloid.
- 3, Prezența mutației JAK2, CALR sau MPL sau, în absența lor, prezența altui marker de clonalitate, sau* absența unei fibroze reticulinice medulare minore reactive**

Criterii minore: prezența a cel puțin unuia dintre elementele următoare, confirmată prin două determinări consecutive:

- a, anemie neatribuibilă altei cauze
- b, leucocitoză la peste 11.000/mm³
- c, splenomegalie palpabilă
- d, LDH crescute

*in absența tuturor celor trei mutații clonale majore, poate fi contributivă pentru demonstrarea clonalității căutarea mutațiilor de acompaniament mai rare ca: ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SF3B1, SRSF2

**fibroză reticulinică minoră (de grad I) secundară unor infecții, boli autoimune, sau altor inflamații cronice, leucemie cu celule păroase, sau altă neoplazie limfoidă, cancer metastatic, sau mielopatii toxice (cronice).

Tabel 2. Criterii de diagnostic pentru MP constituită, patentă, revizuite de OMS în 2016 (Arber Blood 2016). Diagnosticul pozitiv se bazează pe prezența tuturor celor 3 criterii majore, și a minim unuia dintre cele minore.

Criterii majore:

- 1, Proliferare și atipii megakariocitare, acompaniate de fibroză reticulinică de grad 2 sau 3
- 2, Neîndeplinirea criteriilor OMS pentru LMC BCR-ABL-pozitivă, PV, TE, SMD sau alt neoplasm mieloid
- 3, Prezența mutației JAK2, CALR sau MPL sau, în absența lor, prezența altui marker de clonalitate, sau* absența unei fibroze medulare reactive**

Criterii minore: prezența a cel puțin unuia dintre elementele următoare, confirmată prin două determinări consecutive:

- a, anemie neatribuibilă altei cauze
- b, leucocitoză la peste 11.000/mm³
- c, splenomegalie palpabilă
- d, LDH crescute
- e, tablou leucoeritroblastic

*in absența tuturor celor trei mutații clonale majore, poate fi contributivă pentru demonstrarea clonalității căutarea mutațiilor de acompaniament mai rare ca: ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SF3B1, SRSF2

**fibroză medulară secundară unor infecții, boli autoimune, sau altor inflamații cronice, leucemie cu celule păroase, sau altă neoplazie limfoidă, cancer metastatic, sau mielopatii toxice (cronice).

Opțiuni terapeutice în MP

- tratamentul citoreductor se bazează pe aceeași agenți utilizați în alte mieloproliferări Ph negative, cel mai folosit fiind hidroxicareta (hidroxicarbamida, HXU). Permite un control al hiperleucocitozei și/sau trombocitozei dacă e cazul, dar are un efect și asupra splenomegaliei. 6-mercaptopurina este și ea un agent citoreductor folosit mai mult pentru controlul trombocitozei. Cladribina, off label, este de

- asemenea o opțiune citoreductoare cu care au fost raportate efecte asupra splenomegaliei. Mai rar sunt utilizați melfalanul, busulfanul, sau citarabina.
- **transfuziile de masă eritrocitară** sunt utilizate pentru a corecta anemia până la un nivel de confort pentru pacient. Necesarul transfuzional și nivelul de Hb de confort sunt diferite de la pacient la pacient. Supraîncărcarea cu fier este unul dintre efectele secundare ale transfuziilor. Se pot utiliza chelatori de fier, deferasiroxul, preparat oral, comod de administrat, fiind o opțiune disponibilă și în țara noastră
 - agenții stimulanți ai eritropoezei pot fi și ei utili în gestionarea sindromului anemic. Eritropoetinele sunt utilizate *off label* pentru acest scop, și sunt benefice la pacienții cu anemie moderată, de obicei peste 8g/dl. Danazolul este un steroid androgenic oral care poate stimula hematopoeza. Are ca efect secundar masculinizarea. Nu este utilizat curent în țara noastră.
 - **interferonii alfa** sunt activi în majoritatea neoplasmelor mieloproliferative, și pot aduce un control al sindromului proliferativ, iar pe termen mai îndelungat, al anemiei.
 - **medicamentele imunomodulatoare** (immunomodulatory drugs, IMiDs)* ca talidomida ** și succesorii săi cu eficiență terapeutică și profil de siguranță clinică mai bune, lenalidomida** și pomalidomida**, pot reduce necesarul transfuzional și splenomegalia. Talidomida are ca efect secundar limitant neuropatia periferică, frecvent ireversibilă.
 - **inhibitorii de JAK2** Eficacitatea ruxolitinibului, primul agent din această clasă aprobat în MP este observată în special asupra splenomegaliei. De asemenea, se pare că ameliorează speranța de viață pentru pacienții cu risc înalt. Sunt în curs trialuri cu noi agenți din această clasă. Ruxolitinibul este aprobat și rambursat în țara noastră pentru tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienți adulți cu mielofibroză primară (mielofibroză idiopatică cronică), și mielofibroza post-policitemia vera sau post-trombocitemie esențială.
 - **radioterapia** pe splină a fost utilizată pentru controlul splenomegaliei. Nu este un tratament utilizat curent în țara noastră.
 - **splenectomia** este rar utilizată, fiind indicată în cazul splenomegaliilor masive, simptomatice, care nu răspund la alt tratament. Este asociată cu o morbiditate și mortalitate ridicate legate de procedură, explicate prin fragilitatea acestor pacienți.
 - **transplantul alogenic** este singura modalitate potențial curativă în prezent. Ca și în cazul altor mieloproliferări cronice, utilizarea transplantului este limitată de vârsta înaintată, fragilitatea și comorbiditățile pacienților cu MP. Este asociat cu o mortalitate foarte mare legată de procedură, de ordinul câtorva zeci de procente în cazul opțiunii mieloablative, iar rezultatele nu sunt spectaculoase. Este rezervat pentru rarii pacienți tineri și cu status de performanță bun.

Conduita terapeutică în MP

În absența unor modalități terapeutice care să modifice semnificativ speranța de viață a pacienților diagnosticați cu MP, tratamentul țintește mai degrabă simptomele bolii, urmărind ameliorarea calității vieții. Progresele în tratamentul suportiv, prin transfuzii, antibiotice, agenți de stimulare a eritropoezei, tratamentul chelator de fier etc. sunt creditate cu îmbunătățirea supraviețuirii globale din cursul ultimelor decade (vezi mai jos prognosticul MP).

La pacienții tineri cu stare generală bună se poate tenta singura opțiune curativă, transplantul alogenic. Aceste cazuri sunt însă rare. La polul opus din punct de vedere al intensității tratamentului se poate opta pentru expectativă (*watch and wait*) la pacienții asimptomatici cu risc scăzut. La ceilalți pacienți tratamentul este simptomatic și se adaptează la starea pacientului și disponibilitatea diferitelor tipuri de intervenții terapeutice.

- pentru controlul splenomegaliei se poate încerca tratament citoreductor cu hidroxiuree. Foarte eficient este în acest scop și ruxolitinibul, însă cu un cost incomparabil mai mare. Radioterapia pe splină are

efect de scurtă durată și, alături de splenectomie, este rezervată cazurilor cu splenomegalie simptomatică, după epuizarea celorlalte opțiuni terapeutice.

- pentru ameliorarea anemiei moderate se pot folosi agenții stimulanți ai eritropoiezei- eritropoetinele. Pentru cei cu anemie severă sau care nu răspunde la eritropoetină, transfuziile de masă eritrocitară sunt frecvent utilizate.
- pentru un control simultan al mieloproliferării și anemiei se pot încerca agenții imunomodulatori (IMiDs), folosiți off label. Nu sunt rambursați în țara noastră.
- Interferonul alfa este și el o opțiune. Forma pegylată nu este rambursată în țara noastră.
- transplantul alogenic trebuie luat în discuție la pacienții eligibili.

Prognosticul MP

Prognosticul este unul rezervat, MP fiind la ora aceasta neoplasmul mieloproliferativ cu cea mai mică mediană de supraviețuire. Un studiu retrospectiv pe 802 pacienți diagnosticați între 1980 și 2007 a arătat o mediană de supraviețuire pentru cei diagnosticați între 1996 și 2007 de 6.5 ani, ameliorată față de 4,6 ani la pacienții diagnosticați între 1980 și 1995 (Cervantes *JCO* 2012). Această ameliorare, în epoca dinaintea apariției inhibitorilor de JAK2, este atribuită mai degrabă îmbunătățirii tratamentului suportiv al pacienților cu MP, în lipsa apariției unor măsuri terapeutice semnificativ mai eficiente în acea perioadă. Sunt utilizate mai multe scoruri prognostice:

Scorul Lille a fost propus în 1996 de către un grup francez reunit în orașul omonim, pe o analiză a 195 pacienți cu MP diagnosticați între 1962 și 1992, cu o supraviețuire mediană de 42 de luni. El este simplu și discriminativ. Utilizează doi parametri: nivelul hemoglobinei și numărul de leucocite (tabelul 3)

Tabel 3. Scorul prognostic Lille (Dupriez *Blood* 1996)

Factori:

- 1, Hb sub 10 g/dl
- 2, Leucocite <4000 sau >30.000/mmc.

Numarul factorilor prezenți	Grup de risc	Mediana speranței de viață
0	scăzut	93 de luni
1	intermediar	26 de luni
2	înalt	13 luni

Scorul IPSS (*international prognostic scoring system*) a fost publicat în 2009 ca rod al colaborării internaționale sub tutela *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*. Este bazat pe datele a 1131 de pacienți diagnosticați cu MP între 1980 și 2007 de către 7 instituții participante. Supraviețuirea mediană globală a fost de 69 de luni, mult ameliorată față de pacienții grupului din Lille. Scorul se bazează pe 5 parametri simpli: vârsta, nivelul Hb, leucocitoza, plăștii circulante și prezența semnelor generale și împarte pacienții în 4 grupuri prognostice (tabelul 4).

Tabel 4. Scorul prognostic IPSS (International Prognostic Scoring System) pentru MP (Cervantes *Blood* 2009) utilizează următoarele 5 criterii:

- 1, Vârsta peste 65 de ani
- 2, Simptome constituționale (semne generale)
- 3, Hb sub 10 g/dl (datorată bolii, nu altor cauze)
- 4, Leucocitoză peste 25.000/mmc

5, Procent de blaști în sângele periferic peste 1%

IPSS propune următoarele categorii de risc:

Numarul factorilor prezenți	Grup de risc	Mediana speranței de viață
0	scăzut	11,3 ani
1	intermediar 1	7,9 ani
2	intermediar 2	4 ani
3 sau peste	înalt	2,3 ani

Scorul D-IPSS (Dynamic IPSS) a fost publicat în 2010 și ameliorat sub forma D-IPSS plus un an mai târziu, adăugând criteriilor IPSS trombocitopenia, necesarul transfuzional și anomaliile citogenetice. Spre deosebire de scorurile precedente, scorurile dinamice au fost dezvoltate pentru a putea fi aplicate nu doar la momentul diagnosticului, ci oricând în cursul bolii (tabelul 5).

Tabel 5. Scorul prognostic D-IPSS plus (Dynamic IPSS plus) pentru MP dezvoltat pentru evaluarea atât pre- cât și intraterapeutică (Passamonti *Blood* 2010, Gangat *JCO* 2011) utilizează trei criterii suplimentare față de IPSS, notate cu 0 (prezent) sau 1 (absent).

Puncte	0	1
Vârsta (ani)	până la 65 inclusiv	peste 65
Leucocite	până la 25.000/mm ³ inclusiv	peste 25.000/mm ³
Hemoglobina	10 g/dl sau peste	sub 10 g/dl
Blaști (% în sânge)	sub 1%	1% sau peste
Semne generale	fără	prezente
Necesar transfuzional (MER)	fără	cu
Trombociți	100.000/mm ³ sau peste	sub 100.000/mm ³
Cariotip nefavorabil	fără	prezent

Cariotipul nefavorabil: cariotip complex sau cel puțin una dintre anomaliile: +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p- sau rearanjament 11q23

Scor	Grup de risc	Mediana speranței de viață
0	scăzut	15,4 ani
1	intermediar 1	6,5 ani
2 sau 3	intermediar 2	2,9 ani
4 sau peste	înalt	1,3 ani

Scorul Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis (MIPSS-70) este un scor prognostic pentru pacienții cu MP cu vârsta sub 70 ani care ajută la selecția pacienților pentru transplant allogen (Guglielmelli *JCO* 2018). Este completat de o versiune care include cariotipul și mutațiile de risc înalt high-risk (ASXL1, SRSF2, EZH2, și IDH1/IDH2), Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis (MIPSS70+ Version 2.0, Tabel 7, Tefferi *JCO* 2018)

Tabel 6. Scor prognostic MIPSS-70

Variable	Puncte
----------	--------

Hemoglobina <10 g/dl	1
Leucocite > 25 000 mmc	2
Trombocite <100 000 mmc	2
Blaști circulanți ≥2%	1
Fibroză medulară gr. ≥2	1
Simptome constituționale	1
CALR nemutat	1
Mutații cu risc crescut	1
≥2 mutații cu risc crescut	2

<i>Grupa de risc</i>	<i>Puncte</i>
Scăzut	0-1
Intermediar	2-4
Crescut	≥5

Tabel 7. MIPSS-70+ Version 2.0

<i>Variabile</i>	<i>Puncte</i>
Anemie severă (Hemoglobina <8 g/dl – femei, hemoglobina <9 g/dl – bărbați)	2
Anemie moderată (Hemoglobina <8-9.9 g/dl – femei, hemoglobina <9-10.9 g/dl – bărbați)	1
Blaști circulanți ≥2%	1
Simptome constituționale	2
CALR nemutat	2
Mutații cu risc crescut	2
≥2 mutații cu risc crescut	3
Cariotip complex*	3
Cariotip cu risc foarte înalt**	4

*Cariotip complex sau una sau două dintre următoarele: +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, rearanjamente 11q23 (+21,+19)

** Cariotip cu risc foarte înalt, una sau mai multe dintre anomalitățile: -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23 sau alte trisomii autozomale care nu includ +8/+9,

<i>Grupa de risc</i>	<i>Puncte</i>
Foarte scăzut	0
Scăzut	1-2
Intermediar	3-4
Crescut	5-8
Foarte înalt	≥9

Pentru stratificarea riscului la pacienții cu MP secundară PV sau TE a fost dezvoltat scorul MYSEC-PM. Parametrii evaluați sunt vârsta, valoare hemoglobinei, numărul de trombocite, de blaști circulanți, absența/prezența mutației CALR și simptomele constituționale (tabelul 8, Passamonti Leukemia 2017).

Tabel 8. Scorul MYSEC-PM

<i>Variabile</i>	<i>Puncte</i>
Vârsta la diagnostic	0.15 x vârsta pacientului
Hemoglobina ≤11 g/dl	2
Blaști circulanți ≥3%	2
Absența mutație CALR	1
Trombocite <150 000 mmc	1
Simptome constituționale	

<i>Grupa de risc</i>	<i>Puncte</i>
Scăzut	<11
Intermediar – 1	≥11
Intermediar – 2	≥14 dar <16
Crescut	≥16

Datorită lipsei unui tratament care să influențeze semnificativ speranța de viață pentru majoritatea pacienților, contribuția scorurilor prognostice la decizia terapeutică este mică în prezent. Ele pot fi utile pentru a permite pacientului și medicului o alegere informată în cazurile la limită unde riscurile redutabile ale unui transplant allogen sunt contrabalansate de un potențial avantaj de supraviețuire.

Bibliografie:

1. Williams Hematology. 9th ed: McGraw Hill; 2016.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
3. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018 May;32(5):1057-69.
4. Bose P, Verstovsek S. Myelofibrosis: an update on drug therapy in 2016. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(18):2375-2389.
5. Cervantes F, Dupriez B, Passamonti F, et al. Improving survival trends in primary myelofibrosis: an international study. *J Clin Oncol*. 2012;30(24):2981-2987.
6. Cucuianu A. *Protocoale de Diagnostic si Tratament in Hematologie*. Cluj-Napoca: Casa Cartii de Stiinta; 2014.
7. Dupriez B, Morel P, Demory JL, et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood*. 1996;88(3):1013-1018.
8. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(4):392-397.
9. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):310-318.
10. Guglielmelli P, Pacilli A, Rotunno G, et al. Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis. *Blood*. 2017;28:2017-2001.
11. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *European Journal of Haematology*. 2014;92(4):289-297.
12. NCCN. National Comprehensive Cancer Network Guidelines For Treatment of Cancer by Site. 2020; www.nccn.org.
13. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood*. 2010;116(15):2857-2858.
14. Passamonti F, Giorgino T, Mora B, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia*. 2017;31(12):2726-2731.
15. Shantzer L, Berger K, Pu JJ. Primary myelofibrosis and its targeted therapy. *Ann Hematol*. 2017;96(4):531-535.
16. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *American Journal of Hematology*. 2016;91(1):50-58.
17. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1769-1770.
18. Zdrenghea M et al.. Neoplasmele Mieloproliferative. Casa Cărții de Știință; 2017.