

# Características clínicas y epidemiológicas de las neoplasias mieloproliferativas Philadelphia negativas en el sistema público de salud de Chile

XIMENA VALLADARES<sup>1</sup>, RAFAEL BENAVENTE<sup>1</sup>,  
CHRISTINE ROJAS<sup>2</sup>, CAMILA PEÑA<sup>1</sup>, RODRIGO VALENZUELA<sup>3</sup>,  
VIRGINIA MONARDES<sup>3</sup>, HERNÁN LÓPEZ<sup>4</sup>, MARCELO ABARCA<sup>5</sup>,  
PILAR LEÓN<sup>6</sup>, ROCÍO OSORIO<sup>7</sup>, ERIKA PÉREZ<sup>8</sup>, PABLO SOTO<sup>9</sup>,  
GABRIEL LA ROCCA<sup>10</sup>, DANIELA CARDEMIL<sup>11</sup>,  
VIVIANNE TORRES<sup>12</sup>, MARVILA INTRIAGO<sup>13</sup>,  
MARÍA ELENA CABRERA<sup>1,14,§</sup>, MARÍA SOLEDAD UNDURRAGA<sup>1,§</sup>

## Clinical and epidemiological characteristics of the Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms in Chile

**Background:** Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms (Ph-MPN) are chronic hematological disorders characterized by the overproduction of one or more mature myeloid blood cell lineages. Classical Ph-MPN are polycythemia vera (PV), essential thrombocytopenia (ET) and primary myelofibrosis (PMF). **Aim:** To assess the epidemiological, clinical and diagnostic characteristics of Ph-MPN in Chile. **Material and Methods:** Retrospective review of medical records of all patients referred as MPN from 2012 to 2017. Patients with (9;21) translocation were excluded. **Results:** Data of 462 cases with a median age of 69 years from 10 public hospitals was reviewed. ET was the most frequently Ph-MNP found. The incidence of Ph-MPN was 1.5 x 100.000 cases. The JAK2 V617F mutation study was performed in 96% of patients and only 30% had a bone marrow biopsy. Thrombotic events were observed in 29% of patients. Bleeding events were observed in 7%. Five-year overall survival was 87%. **Conclusions:** ET is the most frequent Ph-MPN. The mean incidence was lower than reported in the literature, in part because of a sub diagnosis.

(Rev Med Chile 2021; 149: 1687-1693)

**Keywords:** Janus Kinase 2; Polycythemia Vera; Primary Myelofibrosis; Thrombocythemia, Essential.

<sup>1</sup>Sección Hematología, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Sección Hematología, Hospital Gustavo Fricke. Viña del Mar, Chile.

<sup>3</sup>Laboratorio de Biología Molecular, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Sección Hematología, Hospital Barros Luco Trudeau. Santiago, Chile.

<sup>5</sup>Sección Hematología, Hospital Sótero del Río. Santiago, Chile.

<sup>6</sup>Sección Hematología, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

<sup>7</sup>Sección Hematología, Hospital Juan Noé. Arica, Chile.

<sup>8</sup>Sección Hematología, Hospital Regional Vallesneros-Huasco. Vallesneros, Chile.

<sup>9</sup>Sección Hematología, Hospital Puerto Montt. Puerto Montt, Chile.

<sup>10</sup>Sección Hematología, Hospital Regional Coyhaique. Coyhaique, Chile.

<sup>11</sup>Sección Hematología, Hospital Clínico de Magallanes. Punta Arenas, Chile.

<sup>12</sup>Sección Hematología, Hospital Regional de Valdivia. Valdivia, Chile.

<sup>13</sup>Sección Hematología, Hospital de La Serena. La Serena, Chile.

<sup>14</sup>Profesor Titular, Depto. Medicina Interna Oriente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

§Ambas autoras contribuyeron de igual forma a este trabajo.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 9 de mayo de 2021, aceptado el 8 de septiembre de 2021.

Correspondencia a:  
Ximena Valladares Ticona  
Hospital del Salvador  
Avenida Salvador 364, Providencia,  
Santiago, Chile.  
Postal code: 75500000  
xvalladares@hsalvador.cl

Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) Philadelphia negativo (Ph-) representan un grupo heterogéneo de desórdenes clonales hematopoyéticos, caracterizados por una sobreproducción celular en una o más líneas mieloides

en ausencia de la traslocación t(9;22)<sup>1</sup>. Clásicamente se incluyen en este grupo a tres entidades principales: policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP). En un metanálisis que incluyó 34 estudios epidemio-

lógicos de Europa, Norteamérica, Asia y Australia realizados entre 1950 y 2013, se describió una incidencia de 1,15-4,99 por 100.000 hab/año para todas las NMP Ph-, sin diferencias entre hombres y mujeres. Entre ellas, TE es la más frecuente, con una incidencia estimada de 1,03 por 100.000 hab/año, seguida por PV (0,84 por 100.000 hab/año) y MFP (0,47 por 100.000 hab/año)<sup>2</sup>.

Este grupo de enfermedades se presenta en adultos, alrededor de la 6<sup>o</sup>-7<sup>o</sup> década de la vida. La mediana de edad reportada para cada una de las NMP Ph- fluctúa entre 65-74 años para PV, 64-73 años para TE y 69-76 años para MFP<sup>3</sup>.

La mayoría de las NMP Ph- se asocian a la mutación JAK2V617F, descrita en 2005<sup>4</sup>. Esta mutación se encuentra presente en  $\geq 95\%$  en PV, 50%-70% en TE y 40%-50% en MFP<sup>5</sup>, y se le atribuye un rol patogénico. Es por este motivo que, a partir del 2008, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye la presencia de esta mutación como criterio mayor para el diagnóstico de cada una de estas entidades.

Entre las complicaciones observadas en este grupo de patologías, se encuentra la evolución a leucemia aguda o mielofibrosis secundaria, lo que les confiere peor pronóstico<sup>6</sup>. Estos pacientes tienen además un mayor riesgo de desarrollar eventos tromboticos (10-29% en TE y 34-39% en PV)<sup>4</sup> y eventos hemorrágicos. Estos últimos principalmente ocurren en el contexto de trombocitosis extrema ( $> 1.000 \times 10^3$  plaquetas/ul), por desarrollo de Síndrome de von Willebrand adquirido<sup>7,8</sup>.

En Chile no existen datos que permitan caracterizar estas neoplasias en términos epidemiológicos o clínicos. Nuestro objetivo es conocer la realidad local de las NMP Ph-, en cuanto a incidencia, presentación clínica, diagnóstico y evolución.

## Materiales y Métodos

Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico. Se incorporaron inicialmente todos los pacientes derivados desde hospitales de la red pública con sospecha de NMP al Laboratorio de Referencia Nacional de Biología Molecular del Hospital del Salvador, entre los años 2012 y 2017.

El diagnóstico de NMP Ph- se confirmó mediante la revisión de datos clínicos, de laboratorio y de anatomía patológica, de acuerdo a los criterios OMS 2008.

Se excluyeron todos aquellos pacientes portadores de t (9;22).

Se registró sexo, edad al diagnóstico, laboratorio básico al diagnóstico (hemograma y deshidrogenasa láctica), presencia de JAK2V617F, realización de BMO (BMO) y citogenética, eventos tromboticos y/o hemorrágicos durante la evolución y comorbilidades.

Con el fin de estimar la incidencia promedio nacional, se incluyeron finalmente sólo aquellos hospitales en que se rescataron los datos básicos de todos los pacientes diagnosticados durante el período señalado. La población beneficiaria para cada hospital se obtuvo de datos oficiales del Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) del Ministerio de Salud.

Los estudios de laboratorio básico y de anatomía patológica se realizaron en cada hospital de base según práctica local. Los estudios de biología molecular y citogenética se realizaron de manera centralizada en los laboratorios respectivos del Hospital del Salvador. Para el estudio de mutaciones JAK2V617F, BCR/ABL1 p190, p210 se utilizó la técnica de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR). Para el análisis citogenético convencional se usó bandejo G; no se realizó hibridización in situ fluorescente (FISH) de rutina.

Se calculó la sobrevida global (SG) desde la fecha del diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa o hasta el 31 de julio de 2018 (fin del seguimiento).

Las variables continuas se expresan en mediana y rango intercuartílico (RI), y las categóricas, en frecuencia y porcentajes. Para la estimación de la SG y su comparación entre las principales NMP Ph- se utilizó el método de Kaplan-Meier y la prueba de Log-rank, respectivamente.

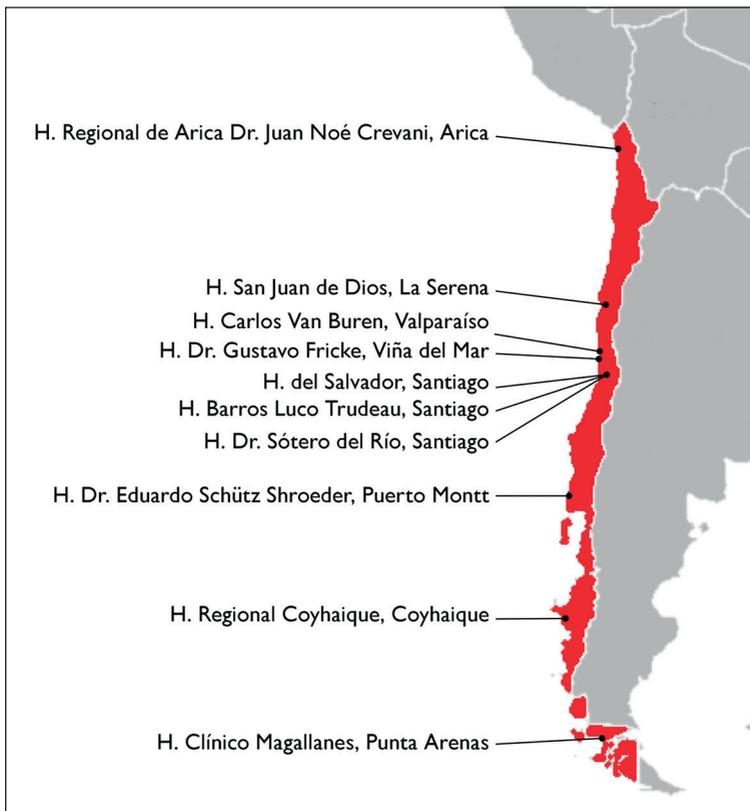
El análisis estadístico se realizó con el software STATA11.

Se mantuvo la confidencialidad de los datos. Este estudio fue autorizado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Oriente.

## Resultados

### Epidemiología

Se obtuvo datos de 462 pacientes provenientes de 10 hospitales públicos de Chile, que corresponden a una población estimada de 5.058.389 habitantes (Figura 1). Las principales caracteris-



**Figura 1.** Hospitales Públicos participantes en el estudio.

tics demográficas y clínicas se muestran en la Tabla 1. La mediana de edad al diagnóstico fue 69 años, con una relación M:H = 1,15:1. La NMP Ph- más frecuente fue TE (49,4%), seguido de PV (36,6%) y MFP (9,6%). No hubo diferencias significativas entre ellas en cuanto a la edad media de presentación. En 302 pacientes hubo registro de comorbilidades. El 67,5% presentaron alguna comorbilidad, siendo la más frecuente (63%) hipertensión arterial. TE fue la NMP Ph- con más comorbilidades (55%), seguido por PV (32%) y MFP (8%).

Se estimó una incidencia promedio de NMP Ph- de 1,5/100.000 hab, para el período 2012-2017. Respecto a los tipos principales, la incidencia de TE fue de 0,8/100.000 hab, de PV 0,6/100.000 hab y de MFP 0,1/100.000 hab.

### Diagnóstico

En cuanto a los métodos diagnósticos utilizados, se realizó estudio de la mutación JAK2 V617F en 96,2% de los pacientes. La BMO se realizó en

33,1%, y el estudio citogenético solo en 7,6% de los casos. La mayoría de los casos con estudio de biopsia ósea (56,8%) y citogenética (22,2%), correspondió a pacientes con diagnóstico de MFP.

### Complicaciones hemostáticas

En 315 (68%) pacientes, se dispuso de datos sobre eventos vasculares. De éstos, 29% (n = 91) tuvo algún evento trombótico, de los cuales 58,2% (n = 53) fueron trombosis arteriales y 41,8% (n = 38) trombosis venosas. En TE hubo 54 casos de trombosis, que equivale a 33%. De estos eventos, 56,6% fue arterial, la mayoría accidentes cerebro-vasculares. Para PV se reportaron 25 casos de trombosis (24,7%), de los cuales 77,7% fueron eventos isquémicos arteriales, también mayoritariamente accidentes cerebro-vasculares. En MFP, siete pacientes (23,3%) presentaron un evento isquémico, cuatro de ellos con trombosis arterial y tres pacientes con trombosis venosa.

Solo en 7,4% (n = 34) del total de casos se

**Tabla 1. Características clínicas y demográficas al diagnóstico de las NMP Ph- clásicas**

	<b>TE</b> <b>n = 229 (49,5%)</b>	<b>PV</b> <b>n = 168 (36,3%)</b>	<b>MFP</b> <b>n = 44 (9,5%)</b>
Edad (años) p50 (RI)	69 (16)	70 (17)	71 (16)
Género n (%)			
Hombre	80 (34,9)	103 (61,3)	19 (43,2)
Mujer	149 (65,1)	65 (38,7)	25 (56,8)
Hemoglobina (g/dL) p50 (RI)	13,5 (2,5)	18,3(2,7)	9,1 (3,7)
Leucocitos (x10 <sup>9</sup> /L) p50 (RI)	10,4 (5,6)	12,7 (8,7)	9,2 (16 2)
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L) p50 (RI)	840 (397)	522 (465)	125 (603)
Esplenomegalia n (%)	19 (8,6)	48 (30)	35 (79,6)
JAK2V617F n (%)			
Positivo	151 (65,9)	145 (86,3)	27 (61,4)
Negativo	64 (28)	21 (12,5)	16 (36,3)
No realizado	14 (6,1)	2 (1,2)	1 (2,3)
Biopsia de médula ósea n (%)	80 (34,9)	42 (25)	25 (56,8)
Estudio citogenético n (%)	18 (7,9)	7 (4,2)	10 (22,2)

TE: Trombocitemia esencial. PV: Policitemia Vera. MFP: Mielofibrosis primaria . p50: percentil 50 (mediana). RI: rango intercuantílico.

reportó alguna complicación hemorrágica. De éstos, la mayoría se produjo en pacientes con PV, principalmente como complicación del uso de aspirina o anticoagulante oral. En 9 pacientes con TE se reportaron eventos hemorrágicos (5,5%), siete de los cuales tenían trombocitosis extrema.

### **Sobrevida**

La mediana de seguimiento fue de 33 meses (rango 0-78 meses). Durante el período analizado se registraron 47 defunciones. La SG a 5 años para todas las NMP Ph- fue 87%, 96% para PV, 87% para TE y 75% para MFP, diferencias estadísticamente significativas (Figura 2).

### **Discusión**

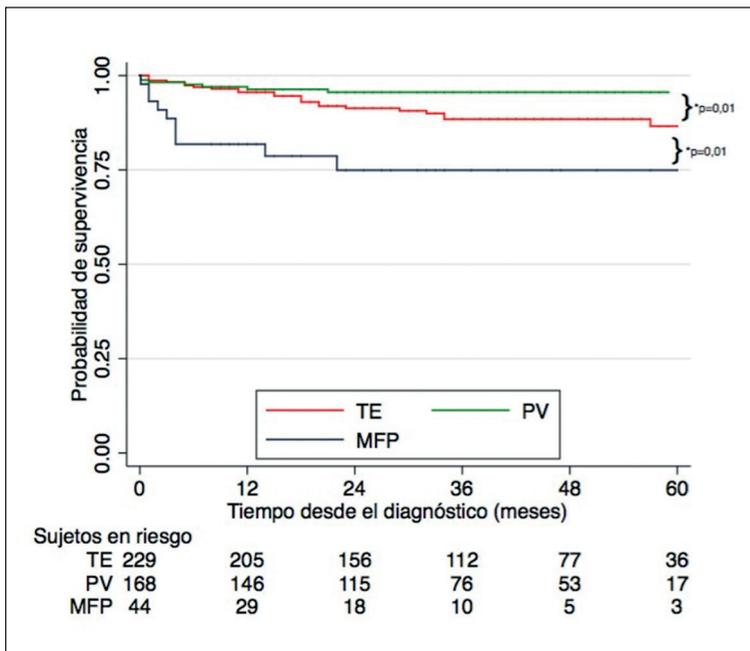
Reportamos la primera serie chilena de NMP Ph-, con pacientes a lo largo de todo el país.

Con los datos presentados, puede estimarse una incidencia de 263 casos nuevos/año en nuestro país, cifra inferior a lo esperado según los datos internacionales, los cuales en promedio muestran una incidencia de 3/100.000 hab<sup>2</sup>, que correspondería a 550 casos nuevos/año en Chile. La frecuencia de cada una de las NMP Ph- se mantiene según

lo publicado siendo TE la más frecuente, seguido de PV y por último MFP. La causa de la menor incidencia de estas patologías no se conoce, pero podría deberse más bien al subdiagnóstico que a una real menor incidencia en nuestro país. La falta de sospecha y la dificultad para hacer estudio diagnóstico, contribuyen a este subdiagnóstico.

No hay datos chilenos y existen muy pocos datos de NMP Ph- en Latinoamérica, siendo la única excepción un reciente reporte de autores brasileños<sup>9</sup>. Salles et al revisaron de manera retrospectiva 334 casos de NMP tratados en un hospital de referencia en Sao Paulo. TE fue la NMP Ph- más frecuente y reportaron mayor tasa de trombosis en pacientes < 60 años.

En relación al diagnóstico de las NMP Ph-, destaca que se realizó BMO sólo en 30%, lo que podría explicar en parte el subdiagnóstico en nuestra población. Una de las causas del bajo número de realización de este procedimiento, es que la cohorte estudiada comprende dos períodos con criterios diagnósticos distintos. Los criterios WHO 2008<sup>10</sup>, al menos para PV, no incorporaban la biopsia como criterio mayor y consideraban un umbral de hemoglobina mayor para sospecharla si lo comparamos con los criterios actuales<sup>11</sup>. Cabe destacar que en nuestra cohorte encontramos 179



**Figura 2.** Sobrevida global de las NMP Ph- clásicas. TE: Trombocitemia esencial. PV: Policitemia Vera. MFP: Mielofibrosis primaria.

pacientes con nivel de hemoglobina  $> 16$  g/dl al diagnóstico, de los cuales 20 tienen diagnóstico de TE y 4 se clasificaron como NMP no especificada. En este contexto, algunos autores han mostrado que al aplicar los criterios WHO 2016, se consigue disminuir el porcentaje de casos “no especificados” al reclasificarlos en alguna de las entidades más frecuentes<sup>12</sup>. Más aún, Barbui et al.<sup>13</sup> plantean que este cambio en los criterios permite diferenciar mejor entre PV y TE y entre TE y MFP prefibrótica al incluir la BMO y la presencia de las mutaciones en CALR y MPL (aparte de la mutación JAK2V617F) como criterios mayores para el diagnóstico de las tres entidades. Esto se puede traducir en que algunos de los diagnósticos de nuestra cohorte podrían cambiar al aplicar los nuevos criterios o al realizar BMO.

Respecto a frecuencia de la mutación JAK2V617F en nuestra cohorte, los pacientes con PV tuvieron una menor proporción de JAK2V617F positivo (87%) comparado con lo que se ha reportado históricamente en la literatura<sup>1</sup>. No fue posible realizar en estos pacientes la mutación JAK2 exon 12, por lo que no pudimos establecer si esta menor proporción de JAK2V617F positivo de las PV se debe a una mayor frecuencia de JAK2 exon 12 en nuestra población o a la falta de estudio

diagnóstico en los pacientes con sospecha de PV. El resto de las NMP Ph- clásicas (TE y MFP) tienen una frecuencia de JAK2V617F similar a lo descrito.

En las NMP Ph-, las complicaciones trombóticas son más frecuentes que en la población general, con frecuencias que fluctúan entre 30% y 40%, pero su incidencia varía dependiendo del subtipo<sup>14</sup>. Del total de nuestros pacientes, 29% tuvo algún evento trombótico, lo que se asemeja a la frecuencia reportada en otros estudios. Hubo un mayor número de eventos trombóticos en pacientes con TE, que en pacientes con PV, a diferencia de la descripción de la literatura. La trombosis en las NMP Ph- pueden ser arteriales o venosas. Diversos estudios han mostrado que la trombosis arterial es más frecuente en PV y en TE<sup>15,16</sup>, similar a reportado nuestro trabajo.

En cuanto a eventos hemorrágicos, la frecuencia reportada en el total de las NMP Ph-, es de un 13% y son más frecuentes en TE y en PV asociada a uso de anticoagulante o trombocitosis<sup>14,17</sup>. En nuestro estudio observamos menor número de eventos hemorrágicos (7,4%), pero las causas asociadas al sangrado son similares.

En una cohorte de 826 pacientes de la Mayo Clinic, Tefferi et al. reportaron una SG media para TE de 19,8 años (semejante a la población

general), 13,5 años para PV y 5,9 años para MFP<sup>18</sup>. Sin embargo, en nuestro trabajo la sobrevida fue mayor en PV que en TE. Esta diferencia puede ser explicada por el hecho que los pacientes con TE tenían más comorbilidades crónicas que los pacientes con PV, y la mayoría de las causas de muerte fueron debidas a ellas (EPOC, cáncer, enfermedad renal crónica, cirrosis hepática y Enfermedad de Parkinson). No fue posible estimar el tiempo de progresión a leucemia aguda ni de transformación a mielofibrosis, debido a un seguimiento relativamente corto en nuestro estudio.

A pesar de las limitantes y sesgos propios de un diseño observacional y retrospectivo, el presente estudio nos proporciona la primera descripción de la situación de las NMP Ph- en Chile, lo que permitirá tener una mirada más global de este problema de salud a nivel país. Por ejemplo, es posible estimar que se diagnosticarán aproximadamente 260 casos nuevos al año en Chile, al menos en el sistema público de salud. Este conocimiento podría permitir una mejor planificación de los recursos.

Por otro lado, podemos explicarnos en parte, que la menor incidencia de estas patologías en Chile, se debe al bajo número de BMO que se realiza rutinariamente en el estudio diagnóstico y a la brecha existente en el sistema público para realizar técnicas moleculares que permitan detectar otras mutaciones. Esta falencia podría resolverse a corto plazo con una mayor dotación de médicos especialistas en hematología y anatomía patológica y con la implementación de tecnologías que nos permitan conocer otras mutaciones que ayudan en el diagnóstico (CALR, MPL, JAK2 exón 12) y en el pronóstico (ASXL1, SRSF2, TP53, RUNX1, entre otras) de estas neoplasias.

## Conclusión

En conclusión, este primer estudio publicado en Chile, con un número representativo de pacientes con NMP Ph-, demuestra que estas patologías se presentan en similar proporción y grupo etario que en la literatura. La menor incidencia observada, podría explicarse por un menor número de procedimientos diagnósticos como la biopsia de médula ósea y otras mutaciones como CALR y MPL.

Estos resultados pueden ser de utilidad para

generar nuevas estrategias de manejo de las NMP Ph- en Chile. Sin embargo, se hace necesario realizar más estudios que incorporen a todos los centros públicos y privados de salud que diagnostiquen y traten este tipo de neoplasias para tener una visión más general del comportamiento de éstas en nuestro país.

**Agradecimientos:** Los autores quisieran agradecer a todos los hematólogos de la Red de Salud Pública de Chile que contribuyeron a este trabajo, entregando información de sus registros locales.

## Referencias

1. Vainchenker W and Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017; 129 (6): 667-79.
2. Titmarsh G, Duncombe AS, McMullin MF, O'Rourke M, Mesa R, De Vocht F, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2014; 89: 581-7.
3. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol*. 2014; 92: 289-97.
4. Geyer H, Mesa RA. Therapy for myeloproliferative neoplasms: when, which agent and how? *Blood* 2014; 124 (24): 3529-37.
5. Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN, Bernard OA. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011; 118 (7): 1723-35.
6. Björkholm M, Derolf AR, Hultcrantz M, Kristinsson SY, Ekstrand C, Goldin LR, et al. Treatment - related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 2410-5.
7. McMahon B, Stein BL. Thrombotic and bleeding complications in classical myeloproliferative neoplasms. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39 (1): 101-11.
8. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2015; 90: 163-73.
9. Seguro FS, Teixeira LLC, da Rosa LI, da Silva WF, Nardinelli L, Bendit I, et al. Risk factors and incidence of thrombosis in a Brazilian cohort of patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 49 (4): 667-72.
10. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD,

- Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114 (5): 937-51.
11. 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): 2391-405.
  12. Iurlo A, Gianelli U, Cattaneo D, Thiele J, Orazi A. Impact of the 2016 revised WHO criteria for myeloproliferative neoplasms, unclassifiable: Comparison with the 2008 version. *Am J Hematol.* 2017; 92 (4): E48-E51.
  13. Tiziano Barbui, Jürgen Thiele, Heinz Gisslinger, Hans Michael Kvasnicka, Alessandro Vannucchi, Paola Guglielmelli, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and indepth discussion. *Blood Cancer Journal* 2018; 8: 15.
  14. Mufide Okay, Umit Yavuz Malkan, Ertugrul Cagri Bolek, Nilgun Sayinalp, Yahya Buyukasik, Ibrahim Haznedaroglu. Thrombosis and Bleeding in Philadelphia Negative Myeloproliferative Neoplasia: Incidences and Risk Factors. *Acta Medica* 2019; 50 (2): 1-7.
  15. Ball S, Thein KZ, Maiti A, Nugent K. Thrombosis in Philadelphia negative classical myeloproliferative neoplasms: a narrative review on epidemiology, risk assessment and pathophysiologic mechanisms. *J Thromb Thrombolysis* 2018 May; 45 (4): 516-28.
  16. Arachchillage DR, Laffan M. Pathogenesis and Management of Thrombotic Disease in Myeloproliferative Neoplasms. *Semin Thromb Hemost.* 2019; 45 (6): 604-11.
  17. De Stefano V, Finazzi G, Barbui T. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism in myeloproliferative Neoplasms. *Blood Cancer J.* 2018; 8 (7): 65.
  18. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. *Blood.* 2014; 124 (16): 2507-13.