

9

Capítulo

Neoplasias mieloproliferativas crónicas y sistema hemostático

Francisca Ferrer Marín y Vicente Vicente García

PUNTOS CLAVE

- Las complicaciones vasculares, trombóticas y en menor medida hemorrágicas son frecuentes en pacientes con neoplasias mieloproliferativas Ph negativas (NMP) y representan la principal causa de morbilidad en estos enfermos.
 - La patogenia de la trombosis en estas enfermedades es compleja y multifactorial y se deriva de anomalías cuantitativas y cualitativas de las células sanguíneas circulantes, así como de una disfunción de las células endoteliales. La interacción de estos factores celulares con factores plasmáticos (aumento de las micropartículas, resistencia a la proteína C activada) les confiere un fenotipo procoagulante.
 - Los pacientes con NMP y mutación *JAK2V617F* presentan aumento de los parámetros de activación plaquetaria, leucocitaria y endotelial, así como de marcadores plasmáticos de la coagulación en comparación con los *JAK2V617F* negativos.
 - El principal objetivo del manejo de los enfermos con NMP es la prevención de los eventos vasculares (trombosis y hemorragias).
- Basándose en los factores de riesgo trombóticos y hemorrágicos, se ha propuesto un sistema de estratificación del riesgo con el fin de guiar el manejo de estos enfermos.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMP) son trastornos clonales de las células madre hematopoyéticas que se caracterizan por una proliferación en la médula ósea (MO) de una o más líneas mieloides (granulocítica, eritroide o megacariocítica). Dentro de estas se incluyen, entre otras, la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis (MF), las cuales se conocen como NMP Philadelphia negativas (a partir de aquí, NMP) debido a que comparten características clínicas (esplenomegalia, complicaciones trombóticas y riesgo de transformación leucémica) y una base molecular común. Así, el 75 % de los enfermos con NMP portan la mutación *JAK2 p.Val617Phe (JAK2V617F)* presente en el 95 % de los pacientes con PV y en el 60-65 % de los pacientes con TE y MF primaria. Los enfermos con TE o MF *JAK2V617F* no mutados presentan mutaciones en

los genes *CALR* (20-30 %), *MPL* (≤ 5 %) y el restante 10-15 % son los llamados "triples negativos" (1). Independientemente del gen iniciador, se produce una disregulación de la vía JAK2/STAT, que confiere una hipersensibilidad de las células madre hematopoyéticas a la acción de factores de crecimiento y citocinas, y como resultado, una hiperproducción de células sanguíneas que son maduras y funcionales (1). Dichas anomalías no son solo cuantitativas, sino también cualitativas, al producirse cambios que confieren un fenotipo procoagulante. En este capítulo revisaremos la incidencia, patogenia y factores de riesgo de las complicaciones vasculares (trombóticas y en menor medida hemorrágicas) asociadas a las NMP.

COMPLICACIONES VASCULARES EN NMP: EPIDEMIOLOGÍA

Las manifestaciones clínicas trombóticas en NMP pueden variar desde alteraciones en la microcirculación (eritromelalgia, migraña, vértigo, amaurosis fugaz) a complicaciones serias que incluyen trombosis en territorio arterial (accidente cerebrovascular, angor, infarto, trombosis arterial periférica) o venoso (trombosis viscerales, de los senos venosos, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar). Con frecuencia, los eventos trombóticos ocurren en el momento del diagnóstico (11-25 % de las TE y 12-39 % de las PV). En general, las trombosis más frecuentes son las arteriales, particularmente los accidentes cerebrovasculares, mientras que los síndromes coronarios agudos son la causa más frecuente de muerte (1).

En el estudio ECLAP (European Collaboration on low-dose Aspirin), en pacientes con PV, la incidencia de trombosis no fatales fue de 3,8 % pacientes/año (2), mientras que en un estudio prospectivo posterior (CYTO-PV), el riesgo global fue aproximadamente de la mitad (3), posiblemente por el mejor control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y el mejor uso de los citorreductores. En TE, el rango estimado de trombosis es de 2-4 % paciente/año, y la frecuencia de las trombosis arteriales es el doble que las venosas (4). En MF primaria, la incidencia es semejante a la de la TE (2,33 eventos-persona-año).

Entre las trombosis venosas, las intraabdominales y las trombosis de las venas cerebrales son muy características. Así, las NMP son la causa más frecuente de trombosis de la vena esplénica, que justifican el 50 % de los casos de síndrome de Budd-Chiari (trombosis venosa hepática) y el 25 % de las trombosis venosas portales (5).

Las complicaciones vasculares de los pacientes con NMP no se circunscriben solo a las trombosis. El tratamiento anticoagulante o antiplaquetario que con frecuencia reciben estos pacientes, junto con otros factores (como la presencia de varices esofágicas por hipertensión portal), aumentan el riesgo de hemorragias. Así, el rango de hemorragias mayores varía entre el 1 al 8 % según las series (6,7).

PATOGENIA DE LA TROMBOSIS

La patogenia de la trombosis en NMP es compleja y multifactorial y resulta de la interacción de factores dependientes del enfermo (edad, historia de trombosis previa, factores de riesgo cardiovascular –FRCV–) y de la propia enfermedad. En relación con estos últimos, el proceso de trombogénesis parece derivarse de la interacción de factores celulares (cuantitativos y cualitativos de las células sanguíneas y endoteliales) y plasmáticos (micropartículas, resistencia a la proteína C activada) con la respuesta inflamatoria de las células endoteliales del huésped a las citocinas y mediadores liberados por las células neoplásicas. Estas últimas (elastasa, mieloperoxidasa, cathepsina-G derivadas de los leucocitos) provocan un aumento de expresión de los receptores de adhesión endoteliales, lo que favorece la adhesión de las células sanguíneas al vaso dañado (5).

Componente celular

Glóbulos rojos

Un hematocrito elevado incrementa el riesgo trombótico por varios mecanismos:

- Por hiperviscosidad, la cual produce una disminución del flujo sanguíneo, especialmente en condiciones de flujo lento como el sistema venoso.
- Por desplazamiento de las plaquetas hacia la pared del vaso, lo que conlleva activación y agregación de estas al aumentar las interacciones plaqueta-plaqueta.

Además de la eritrocitosis, los pacientes con NMP presentan cambios en la membrana y en el contenido de los eritrocitos que conducen a la formación de agregados eritrocitarios. Así, se ha descrito un aumento de la adhesión de los hematíes a la laminina del subendotelio por el aumento de la fosforilación del receptor de adhesión de eritrocitos Lu/BCAM por una vía activada por JAK2V617F (8).

Plaquetas

Defectos en el metabolismo de las plaquetas y en la secreción de sus gránulos han sido los principales defectos plaquetarios descritos clásicamente en pacientes con NMP (5,9). En la última década, varios estudios han mostrado que las plaquetas de pacientes con NMP circulan en un estado de hiperreactividad, como lo demuestra la expresión incrementada de P-selectina y factor tisular (FT) (10) o los niveles aumentados de productos de activación plaquetaria en plasma (PF4/trombomodulina)

y en orina (tromboxano A₂) (5). Las plaquetas activadas, además, proporcionan una superficie catalítica para la generación de trombina que amplifica aún más la activación plaquetaria, especialmente en portadores de la mutación *JAK2V617F* (11). Así, plaquetas de pacientes *JAK2V617F* positivo expresan más P-selectina y FT que la de los *JAK2* no mutados (10). Además de hiperreactivas, las plaquetas de estos pacientes tienen una mayor capacidad adhesiva, consecuencia de la sobreexpresión de lysyl oxidase (LOX) que convierte lisina en aldehído, incrementa las interacciones del colágeno con la elastina y, con ello, la adhesión de las plaquetas por el colágeno (12). La proporción de plaquetas inmaduras, comparativamente más reactivas, está también aumentada en pacientes *JAK2V617F* mutados y disminuye bajo el tratamiento citorreductor con hidroxiurea (13).

Leucocitos

Además de la leucocitosis, los pacientes con NMP presentan una activación de los neutrófilos, como lo demuestra el aumento en la membrana de CD11b y el incremento de las concentraciones en plasma de proteasas leucocitarias (elastasa, mieloperoxidasa) (5,9). Los leucocitos activados interactúan con las plaquetas para formar agregados leucocito-plaqueta, cuyas interacciones parecen estar inhibidas por el ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas (5,9). De nuevo, los pacientes *JAK2V617F* positivos presentan mayor leucocitosis y activación leucocitaria (mayor expresión de CD11b, CD14 y del complejo neutrófilo-plaqueta que los pacientes *JAK2V617F* negativos (10) (Tabla I). Entre los *JAK2V617F* negativos, no hubo diferencias en los parámetros de activación plaquetaria o leucocitaria por la presencia o ausencia de la mutaciones en *CALR* (14). Así, el menor riesgo de trombosis entre los pacientes con mutaciones en *CALR* (15) parece derivarse más de la ausencia de la mutación *JAK2V617F* que de un efector protector de la *CALR* (14).

Endotelio

Posiblemente inducido por especies reactivas de oxígeno y por las proteasas liberadas por los neutrófilos, los pacientes con NMPC presentan altos niveles de células endoteliales circulantes y de marcadores de activación endotelial (selectinas, FvW, FvW/FVIII) (5,9).

Componente plasmático

La hipercoagulabilidad de los pacientes con NMPC se pone de manifiesto por las altas concentraciones de marcadores plasmáticos de la coagulación tales como complejo trombina-antitrombina, fragmento 1+2 de la protrombina y dímero D (5,9).

Tabla I		
Perfil hemostático según el estado de la mutación <i>JAK2V617F</i> en pacientes con NMP		
	<i>JAK2V617F</i> ⁻	<i>JAK2V617F</i> ⁺
Activación plaquetaria:		
P-selectina soluble y en superficie	+	+++
Factor tisular (FT)	N	+++
Plaquetas inmaduras	+	+++
Generación de trombina	+	+++
Agregados neutrófilo-plaqueta:	+	+++
Activación leucocitaria		
Leucocitosis	+	+++
Marcadores de activación CD11b, CD14	+	+++
FT monocitario	+	+++
Activación de células endoteliales:		
Trombomodulina	+	+++
FvW	+	+++
PAI-I	+	+++
Activación de la coagulación:		
FT	N	+++
Micropartículas	+	+++
Proteína S libre	-	- - -
Resistencia de la proteína C activada	+	+++

Adaptado de Falanga and Marchetti, Hematology, 2012.

Micropartículas

Las micropartículas (MP) son vesículas o fragmentos de membranas (0,1-1 μm) liberadas por las células endoteliales y sanguíneas (sobre todo plaquetas) tras su activación o apoptosis que se encuentran elevadas en pacientes con enfermedad tromboembólica y cáncer, incluyendo las NMP. Dada su alta capacidad de generación de trombina y de activación de la coagulación dependiente de fosfolípidos, las MP podrían contribuir al riesgo trombótico (16). Los pacientes con TE *JAK2V617F* positivos tienen una concentración de MP plaquetarias circulantes más altas y con mayor actividad procoagulante que los *CALR* mutados (17) (pese a los más altos contajes de plaquetas de estos últimos), lo que sugiere que la producción de MP plaquetarias no es un reflejo de la trombocitosis. Además, los niveles de MP fueron más altos en el grupo de alto riesgo trombótico respecto a los de riesgo bajo/intermedio (17).

Resistencia a la proteína C activada (PCA)

En pacientes con TE e historia previa de trombosis se ha encontrado una alta prevalencia de resistencia a la proteína C activada (PCA) consecuencia de los menores niveles de anticoagulantes naturales (proteína C, proteína S total y libre) en el plasma de estos pacientes (5). Se ha sugerido que el descenso de la proteína S libre, inversamente correlacionado con la carga alélica de *JAK2V617F*, pueda deberse a un aumento de la escisión de la proteína S por una proteasa plaquetaria, lo cual se corrige con tratamiento citorreductor (18).

Defecto en la fibrinolisis

Estudios muy recientes *ex vivo* han mostrado que, en pacientes con TE, el coeficiente de permeabilidad del coágulo de fibrina está reducido, mientras que el tiempo de lisis del coágulo está aumentado, lo que se correlaciona con un aumento del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), confiriendo un fenotipo "protrombótico" al coágulo de fibrina (19).

PATOGENIA DEL SANGRADO

Dos causas principales subyacen al aumento paradójico del riesgo tanto trombótico como hemorrágico en pacientes con NMP. A pesar de la evidencia de la activación *in vivo* de las plaquetas circulantes, los test de función plaquetaria *ex vivo* son defectuosos. Se postula que estas plaquetas hiperreactivas secretan sus productos, forman agregados espontáneos en la microcircula-

ción y posteriormente recirculan "exhaustas" e hiporreactivas a los agonistas en los estudios *in vitro* (enfermedad de *pool* de almacenamiento) (20). En concreto, la menor activación de la integrina $\alpha\text{IIb}\beta 3$ en respuesta a trombina se debe a una disfunción de la vía PI3cinasa/Rap1 que es específica de los pacientes con TE-*JAK2V617F* positivos (21).

La segunda causa patogénica del aumento del riesgo hemorrágico en pacientes con NMP y trombocitosis extrema es la aparición de una enfermedad de von Willebrand adquirida (EvWA). Esta parece ser el resultado de una deficiencia funcional del factor von Willebrand (FvW) causada por proteólisis de los multímeros del FvW más largos y que revierte tras la normalización de los contajes celulares (20). Más recientemente se ha mostrado alteración del FvW en pacientes con TE incluso con contajes de plaquetas normalizados (22). Así, se ha postulado que durante el curso de la TE, cuando la fragmentación proteolítica del FvW supera el efecto de la activación plaquetaria *in vivo*, las complicaciones hemorrágicas pueden ser más frecuentes que las trombóticas (22).

CONSECUENCIAS PRÁCTICAS: CLASIFICACIÓN DEL RIESGO TROMBÓTICO

Factores clínicos

La edad y la historia de trombosis son factores independientes predictivos de trombosis bien establecidos en pacientes con NMP (2,4). Así, la ausencia de ambos identifica a los pacientes de bajo riesgo (Tabla II). Por el contrario, según las

Tabla II
Estratificación y recomendaciones según la European Leukemia Net (ELN)

Estratificación del riesgo trombótico en PV y TE	
Riesgo	Edad ≥ 60 años o trombosis previa
Bajo	No
Alto	Sí
En la TE, plaquetas $\geq 1.500 \times 10^9/l$ es un factor de riesgo para sangrado	
Recomendaciones en policitemia vera: Riesgo bajo: flebotomías para mantener $< 45\%$ y AAS dosis bajas Riesgo alto o mala tolerancia a las flebotomías, o mieloproliferación progresiva: añadir citorreducción en primera línea (hidroxiurea o interferon- α ; ruxolitinib en segunda línea)	
Recomendaciones en trombocitemia esencial: Riesgo bajo: observación o aspirina a dosis bajas (sí síntomas microvasculares o FRCV) Riesgo alto: citorreducción (hidroxiurea; anagrelide en segunda línea) más aspirina a dosis bajas	
AAS: aspirina; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTO: hematocrito; PV: policitemia vera; TE: trombocitemia esencial.	

recomendaciones de la European Leukemia Net (ELN) (23), la presencia de cualquiera de ellos representa una indicación para iniciar el tratamiento citorreductor. Respecto a la influencia de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (hipertensión, hiperlipemia, obesidad y diabetes), los estudios realizados han tenido resultados discrepantes (5). En el recientemente desarrollado Sistema Pronóstico Internacional de trombosis para pacientes con TE-criterios WHO (IPSET), los FRCV son una variable significativa e independiente de riesgo (24) (Tabla III).

Factores biológicos

El estudio CYTO-PV demostró que mantener el hematocrito (HTO) por debajo de 45 % disminuye el riesgo de trombosis y la muerte de origen cardiovascular respecto a aquellos pacientes que mantuvieron un HTO entre 45-50 % (3). Por contra, ningún estudio ha demostrado una correlación entre el número de plaquetas y el riesgo trombótico (5). De hecho, la trombocitosis extrema (mayor o igual a $1.500 \times 10^9/l$) aumenta el riesgo hemorrágico (5,9).

Respecto a la leucocitosis, numerosos estudios han puesto de manifiesto su relevancia como factor de riesgo trombótico (especialmente de trombosis arteriales) tanto en PV, como en TE (25). Así, según la ELN, uno de los objetivos de la leucorreducción en estos enfermos debería ser mantener la cifra de leucocitos (WBC) dentro del rango de la normalidad (23), aunque esto debe confirmarse en trabajos randomizados. Finalmente, tres metaanálisis

han confirmado que los pacientes con TE-JAK2V617F positivos tienen un aumento del riesgo de trombosis de hasta 2 veces (5), posiblemente por el mayor grado de activación leucocitaria y plaquetaria respecto a los JAK2V617F negativos (Tabla I) (5,9). Así, el reciente sistema de evaluación de riesgo de trombosis IPSET para pacientes con TE la ha incorporado como variable de riesgo independiente (Tabla III) (24) con potenciales consecuencias clínicas prácticas pendientes de confirmarse en estudios prospectivos (15).

TERAPIA ADAPTADA AL RIESGO

Basado en el sistema de estratificación del riesgo, la ELL, sociedades científicas y expertos en el tema establecen una serie de recomendaciones (7,15,23,26) (Tablas II y III).

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La enfermedad trombótica representa la principal complicación clínica en la historia natural de las NMP. Basándose en el mejor conocimiento de sus bases genéticas, en los últimos años se han hecho muchos esfuerzos para estudiar las causas que subyacen a las alteraciones del sistema hemostático en NMP, identificar nuevos factores de riesgo y abordar la búsqueda de nuevos fármacos diana. Se precisan más estudios para conocer si el empleo de estos fármacos se traduce en un beneficio clínico.

Tabla III
Estratificación del riesgo trombótico en TE (IPSET)

Peso de cada factor de riesgo	Riesgo (puntos): probabilidad de trombosis
• Edad ≥ 60 a (1 punto)	Muy bajo: 0 puntos
• Trombosis previa (2 puntos)	Bajo: 0-1 punto; 1,03 % pacientes/año
• FRCV (1 punto)	Intermedio: 2 puntos; 2,35 % pacientes/año
• Mutación JAK2V617F (2 puntos)	Alto: ≥ 3 puntos; 3,56 % pacientes/año
<p><i>Potenciales implicaciones en el manejo:</i></p> <p>La observación podría estar indicada en pacientes sin ningún factor de riesgo (FR) (0 puntos); AAS a dosis bajas debería usarse en todos los pacientes JAK2 mutados y/o con FRCV; en pacientes mayores sin FR asociados puede no ser necesario un tratamiento citorreductor; por el contrario, los citorreductores pueden ser considerados en < 60 años con mutación JAK2V617F positivos y FRCV (incluso en ausencia de trombosis previa)</p>	
<p>AAS: aspirina; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IPSET (International Prognostic Score of Thrombosis-Essential Thrombocythemia).</p>	

BIBLIOGRAFÍA

- Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2017;129(6):667-79.
- Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2224-32.
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Masciulli A, Mennitto MR, Cillonì D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013;368(1):22-33.
- Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F, et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood* 2011;117(22):5857-9.
- Falanga A, Marchetti M. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Sem Thromb Hemost* 2014;40(3):348-58.
- Kaifé A, Kirschner M, Wolf D, Maintz M, Hänel N, Gattermann E, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. *J Hematol Oncol* 2016;9:18.
- Geyer HL, Mesa RA. Therapy for myeloproliferative neoplasms: when, which agent, and how? *Blood* 2014;124(24):3529-37.
- De Grandis M, Cambot M, Wautier MP, Cassinat B, Chomienne C, Colin Y, et al. JAK2V617F activates Lu/BCAM-mediated red cell adhesion in polycythemia vera through an EpoR-independent Rap1/Akt pathway. *Blood* 2013;121(4):658-65.
- Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood* 2013;122(13):2176-84.
- Arellano-Rodrigo E, Álvarez-Larrán A, Reverter JC, Villamor N, Colomer D, Cervantes F, et al. Increased platelet and leukocyte activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica* 2006;91(2):169-75.
- Panova-Noeva M, Marchetti M, Spronk HM, Russo L, Diani E, Finazzi G, et al. Platelet-induced thrombin generation by the calibrated automated thrombogram assay is increased in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Am J Hematol* 2011;86(4):337-42.
- Abbonante V, Chitalia V, Rosti V, Leiva O, Matsuura S, Balduini A, et al. Upregulation of lysyl oxidase and adhesion to collagen of human megakaryocytes and platelets in primary myelofibrosis. *Blood* 2017;130(6):829-31.
- Panova-Noeva M, Marchetti M, Buoro S, Russo L, Leuzzi A, Finazzi G, et al. JAK2V617F mutation and hydroxyurea treatment as determinants of immature platelet parameters in essential thrombocythemia and polycythemia vera patients. *Blood* 2011;118(9):2599-601.
- Torregrosa JM, Ferrer-Marín F, Lozano ML, Moreno MJ, Martínez C, Antón AI, et al. Impaired leucocyte activation is underlining the lower thrombotic risk of essential thrombocythemia patients with CALR mutations as compared with those with the JAK2 mutation. *Br J Haematol* 2016;172(5):813-5.
- Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2017;129(6):680-92.
- Marchetti M, Tartari CJ, Russo L, Panova-Noeva M, Leuzzi A, Rambaldi A, et al. Phospholipid-dependent procoagulant activity is highly expressed by circulating microparticles in patients with essential thrombocythemia. *Am J Hematol* 2014;89(1):68-73.
- Charpentier A, Lebreton A, Rauch A, Bauters A, Trillot N, Nibourel O, et al. Microparticle phenotypes are associated with driver mutations and distinct thrombotic risks in essential thrombocythemia. *Haematologica* 2016;101(9):e365-8.
- Dienava-Verdoold I, Marchetti MR, te Boome LC, Russo L, Falanga A, Koene HR, et al. Platelet-mediated proteolytic down regulation of the anticoagulant activity of protein S in individuals with haematological malignancies. *Thromb Haemost* 2012;107(3):468-76.
- Malecki R, Gacka M, Kuliszewicz-Janus M, Jakobsche-Policht U, Kwiatkowski J, Adamiec R, et al. Altered plasma fibrin clot properties in essential thrombocythemia. *Platelets* 2016;27(2):110-6.
- Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens WW, Finazzi G, Budde U, van Vliet HH, et al. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Sem Thromb Hemost* 2006;32(6):589-604.
- Moore SF, Hunter RW, Harper MT, Savage JS, Siddiq S, Westbury S, et al. Dysfunction of the PI3 kinase/Rap1/integrin alpha(IIB) beta(3) pathway underlies ex vivo platelet hypoactivity in essential thrombocythemia. *Blood* 2013;121(7):1209-19.
- Lancellotti S, Dragani A, Ranalli P, Petrucci G, Basso M, Tartaglione R, et al. Qualitative and quantitative modifications of von Willebrand factor in patients with essential thrombocythemia and controlled platelet count. *J Thromb Haemost* 2015;13(7):1226-37.
- Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011;29(6):761-70.
- Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Abou Hussein AK, Elala YC, Hanson C, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 2012;120(26):5128-33.
- Barbui T, Carobbio A, Rambaldi A, Finazzi G. Perspectives on thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: is leukocytosis a causative factor? *Blood* 2009;114(4):759-63.
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2017;92(1):94-108.