

XƠ TỦY

SÀNG LỌC & THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ TIÊN LƯỢNG



- Xơ tủy nguyên phát (PMF-primary myelofibrosis) là một bệnh tăng sinh tủy mạn ác tính đặc trưng bởi sự:
 - Xơ tủy xương
 - Lách to
 - Thiếu máu với các hồng cầu có nhân và hồng cầu hình giọt lệ.
- Việc chẩn đoán đòi hỏi phải kiểm tra tủy xương và loại trừ các chứng bệnh khác có thể gây ra xơ hóa tủy xương (xơ tủy thứ phát trong một số bệnh ung thư: ung thư di căn tủy xương; bệnh tự miễn như Lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng toàn thể; các bệnh lý huyết học như lơ xê mi tế bào tóc, hội chứng tăng sinh lympho; sau đa hồng cầu nguyên phát (polycythaemia vera - PV) hoặc tăng tiểu cầu tiên phát (essential thrombocythaemia – ET) [1].
- Xơ tủy nguyên phát là kết quả của sự chuyển dạng tân sản của tế bào gốc tủy xương vạn năng. Các tế bào của PMF kích thích các nguyên bào sợi trong tủy để tiết ra collagen dư thừa. Hay gặp PMF ở độ tuổi từ 50 đến 70 và phần lớn ở nam giới.
 - Đặc điểm lâm sàng của bệnh xơ tủy: thường có các triệu chứng thiếu máu, lách to hoặc nhồi máu lách. Gan to xảy ra ở một số bệnh nhân.
 - Đặc điểm cận lâm sàng: Hình thái tế bào máu ngoại vi biến đổi.
 - Hồng cầu kích thước to nhỏ không đều. Có gặp hồng cầu có nhân, hồng cầu hình giọt lệ ở máu ngoại vi.
 - Số lượng bạch cầu có thể bình thường, giảm hoặc tăng, có thể gặp các tuổi trung gian dòng bạch cầu hạt hoặc tế bào blast ở máu ngoại vi.
 - Số lượng tiểu cầu ban đầu có thể cao, bình thường hoặc giảm [2].

Cần nghĩ đến PMF ở những bệnh nhân có lách to, nhồi máu lách và thiếu máu. Nếu nghi ngờ, nên làm xét nghiệm huyết đồ xem hình thái tế bào máu ngoại vi và sinh thiết tủy xương, nhuộm sợi xơ (phương pháp Gomori- nhuộm reticulin hoặc nhuộm collagen cho thấy thừa collagen và xơ hóa tủy xương), xét nghiệm một số gen bệnh tăng sinh tủy mạn ác tính.

Chẩn đoán PMF dựa vào phân tích đặc điểm mô bệnh học tủy xương.

- Đặc điểm mô bệnh học tủy xương là sự tăng sinh mẫu tiểu cầu (MTC) rối loạn hình thái, tập trung thành các đám lớn và tăng sinh xơ dạng reticulin hoặc collagen [3].
Chẩn đoán phân tử dựa trên phát hiện một đột biến trong JAK2, CALR, hoặc MPL.
- Có đến 90% bệnh nhân xơ tủy nguyên phát có ít nhất một trong các đột biến gây bệnh: JAK2 V617 F, MPL W515L /K, CALR typ 1 hoặc typ 2. Bên cạnh các đột biến gây bệnh, có thể gặp một số đột biến khác ở bệnh nhân PMF: ASXL1 , DNMT3A , TET2 , IDH1/2 , DNMT3A , CBL , KHN - RAS , IKZF1 , TP53 , SF3B1 , SRSF2 và U2AF1 [4],[5].
- Các tiêu chuẩn chẩn đoán hiện tại được áp dụng cho xơ tủy nguyên phát, xơ tủy giai đoạn tiền xơ hay xơ tủy sau đa hồng cầu hoặc tăng tiểu cầu bao gồm:

Bảng 1: Tiêu chuẩn chẩn đoán Xơ tử nguyên phát theo WHO 2016 ^[3]

Xơ tử giai đoạn sớm/tiền xơ (prefibrotic/early PMF – pre PMF)

Tiêu chuẩn chính

1. Mẫu tiểu cầu tăng sinh và rối loạn hình thái, xơ hóa reticulin độ 0-1, kèm theo tăng mật độ tế bào tủy xương (điều chỉnh theo tuổi), tăng sinh bạch cầu hạt và thường giảm sinh hồng cầu.
2. Không thỏa mãn các tiêu chuẩn chẩn đoán của WHO về lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt (CML), PV, ET, hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS) hay các bệnh lý dòng tủy ác tính khác.
3. Có đột biến JAK2, CALR, hoặc MPL; trong trường hợp không có các đột biến này, phải có một dấu ấn đơn dòng khác hoặc không có bằng chứng xơ hóa tủy xương phản ứng.

Tiêu chuẩn phụ (được khẳng định bằng hai lần xét nghiệm liên tiếp)

1. Thiếu máu không do bệnh kèm theo.
2. Bạch cầu tăng $\geq 11G/l$.
3. Sờ thấy lách to.
4. LDH tăng.

Xơ tử giai đoạn toàn phát (overt PMF)

Tiêu chuẩn chính

1. Mẫu tiểu cầu tăng sinh và rối loạn hình thái, xơ hóa collagen và/hoặc reticulin độ 2-3.
2. Không thỏa mãn các tiêu chuẩn của WHO về CML, PV, ET, MDS hay các bệnh lý dòng tủy ác tính khác.
3. Có đột biến JAK2, CALR, hoặc MPL; trong trường hợp không có các đột biến này, phải có một dấu ấn đơn dòng khác hoặc không có bằng chứng xơ hóa tủy xương phản ứng.

Tiêu chuẩn phụ (được khẳng định bằng hai lần xét nghiệm liên tiếp)

1. Thiếu máu không do bệnh kèm theo.
2. Bạch cầu tăng $\geq 11G/l$.
3. Sờ thấy lách to.
4. LDH tăng.
5. Tăng nguyên hồng bạch cầu (Leukoerythroblastosis).

Chẩn đoán PMF (giai đoạn sớm cũng như giai đoạn toàn phát) đều yêu cầu có ba tiêu chuẩn chính và ít nhất một tiêu chuẩn phụ

**Bảng 2: Tiêu chuẩn chẩn đoán Xơ tủy sau PV và Xơ tủy sau ET theo IWG-MRT
(The International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment) [3]**

Xơ tủy sau PV

Tiêu chuẩn chính

Đã được chẩn đoán là PV trước đó theo tiêu chuẩn của WHO.

Xơ tủy: Độ 2-3 trong phân độ 0-3 hoặc độ 3-4 trong phân độ 0-4

Tiêu chuẩn phụ

Xuất hiện thiếu máu hoặc không cần phải rút máu điều trị hoặc không phải dùng thuốc giảm tế bào.

Có nguyên hồng bạch cầu (Leukoerythroblastosis) ở máu ngoại vi.

Tăng kích thước lách ≥ 5 cm dưới bờ sườn hoặc lách to mới xuất hiện.

Có ít nhất 1 trong 3 triệu chứng toàn thân: sụt cân $> 10\%$ trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng, ra mồ hôi đêm, sốt $> 37,5$ độ C không giải thích được nguyên nhân.

Xơ tủy sau ET

Tiêu chuẩn chính

Đã được chẩn đoán ET theo WHO trước đó.

Sinh thiết tủy xương cho thấy xơ tủy độ 2-3 trong phân độ 0-3 hoặc 3-4 trong phân độ 0-4.

Tiêu chuẩn phụ

Thiếu máu và giảm Hb ít nhất 20 g/l so với giá trị ban đầu

Có nguyên hồng bạch cầu (Leukoerythroblastosis) ở máu ngoại vi

Tăng kích thước lách ≥ 5 cm dưới bờ sườn hoặc lách to mới xuất hiện

Tăng LDH

Có ít nhất 1 trong 3 triệu chứng toàn thân: sụt cân $> 10\%$ trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng, ra mồ hôi đêm, sốt $> 37,5$ độ C không giải thích được nguyên nhân.

Xơ tủy nguyên phát cần được chẩn đoán phân biệt với: CML, PV, ET, MDS hay Lơ xê mi kinh dòng hạt-mono.

1.CML: xét nghiệm gene BCR-ABL.

2.Xơ tủy giai đoạn tiền xơ với ET: Phân biệt chủ yếu dựa vào đặc điểm tổ chức học tủy xương (hình thái và sự xấp xếp MTC: với ET chủ yếu gặp các MTC trưởng thành, kích thước lớn, nhân tăng chia thùy, các MTC thường tạo thành các cụm lỏng lẻo; với pre-PMF chủ yếu gặp MTC kích thước to nhỏ không đều, nhân phồng lên giống hình đám mây, chất nhiễm sắc tăng, các MTC thường tập trung thành đám dày đặc và thường ở gần bề xương.

3.Rối loạn sinh tủy khi có rối loạn tạo máu.

Tài liệu tham khảo

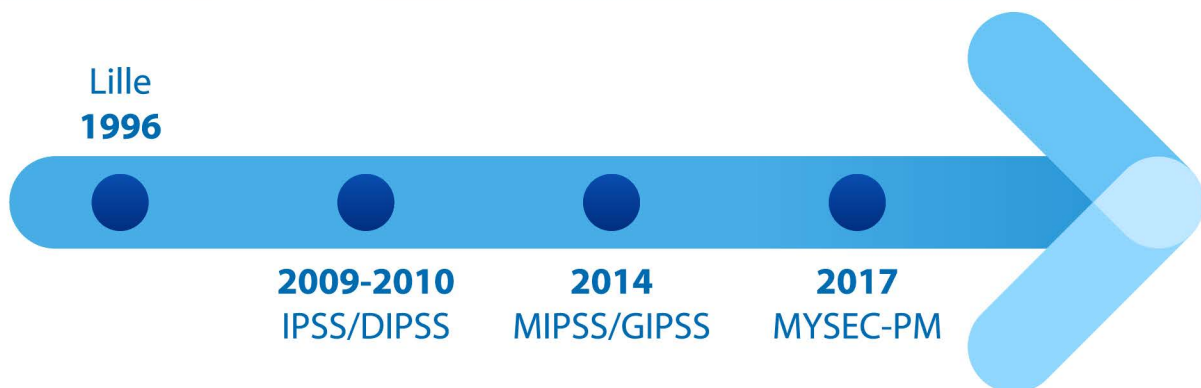
- 1.Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management - Tefferi - 2021 - American Journal of Hematology - Wiley Online Library. <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26050>>, accessed: 02/03/2022.
- 2.Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis - Reilly - 2012 - British Journal of Haematology - Wiley Online Library. <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2012.09179.x>>, accessed: 02/03/2022.
- 3.Barosi G., Mesa R.A., Thiele J. và cộng sự. (2008). 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*, 22(2), 437–438.
- 4.Greenfield G., McMullin M.F., và Mills K. (2021). Molecular pathogenesis of the myeloproliferative neoplasms. *J Hematol Oncol*, 14, 103.
- 5.Vannucchi A.M., Lasho T.L., Guglielmelli P. và cộng sự. (2013). Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*, 27(9), 1861–1869.

THANG ĐIỂM TIÊN LƯỢNG BỆNH XƠ TỦY

I. MỞ ĐẦU

Xơ tủy nguyên phát (Primary Myelofibrosis) được xếp vào nhóm bệnh tăng sinh tủy ác tính không có nhiễm sắc thể Philadelphia. Bệnh hiếm gặp, độ tuổi trung bình là 67 tuổi. Diễn biến bệnh, biểu hiện lâm sàng và tiên lượng của Xơ tủy rất đa dạng, với thời gian sống trung bình từ 4-10 năm tùy từng bệnh nhân. Có rất nhiều thang điểm tiên lượng được thiết kế, hỗ trợ các nhà thực hành lâm sàng có thể quyết định phác đồ điều trị, đặc biệt là cân nhắc ghép tế bào gốc cho những bệnh nhân nhóm nguy cơ cao. Trong khi những thang điểm tiên lượng xơ tủy cổ điển chỉ bao gồm đặc điểm lâm sàng, các thang điểm hiện đại lại có xu hướng sử dụng thêm đặc điểm tế bào và phân tử, từ đó đưa ra điểm tiên lượng toàn diện hơn. Những thang điểm hiện đại thường dùng ngày nay như thang điểm IPSS (International Prognostic Scoring System), DIPSS (IPSS động học), MIPSS và GIPSS (IPSS có bổ sung đột biến gen).

II. CÁC THANG ĐIỂM TIÊN LƯỢNG TRONG XƠ TỦY NGUYÊN PHÁT



1. Thang điểm tiên lượng cổ điển:

Năm 1996⁽¹⁾ thang điểm tiên lượng Lille, gồm 2 yếu tố: lượng huyết sắc tố và số lượng bạch cầu (với Hb < 100 g/L, BC < 4×10^9 G/L hoặc > 30×10^9 G/L được coi là yếu tố nguy cơ- YTNC), phân thành 3 nhóm nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình, nguy cơ cao (không có YTNC nào, có 1 trong 2 YTNC và có cả 2 YTNC). Nhược điểm của thang điểm này không phân loại rõ ràng nhóm nguy cơ trung bình và nguy cơ cao.

2. Thang điểm tiên lượng hiện đại sử dụng trong các hướng dẫn điều trị:

• IPSS (International Prognostic Scoring System)

Năm 2009, thang điểm IPSS đưa ra 5 yếu tố nguy cơ đánh giá vào thời điểm chẩn đoán bệnh, bao gồm nguy cơ thấp, trung bình-1, trung bình-2, nguy cơ cao nên có ưu thế hơn thang điểm cổ điển Lille.

Bảng 1. Thang điểm IPSS tiên lượng bệnh nhân xơ tủy tại thời điểm chẩn đoán

| | 0 ĐIỂM | 1 ĐIỂM |
|--------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| TUỔI | < hoặc = 65 | > 65 |
| TRIỆU CHỨNG TOÀN THÂN | Không | Có |
| HUYẾT SẮC TỐ (HB) | > hoặc = 10 g/dL | < 10 g/dL |
| SỐ LƯỢNG BẠCH CẦU (WBC) | < hoặc = $25 \times 10^9 /L$ | > $25 \times 10^9 /L$ |
| BLAST MÁU NGOẠI VI | < hoặc = 1% | > 1% |

Phân nhóm nguy cơ: Nguy cơ thấp = 0 điểm, Nguy cơ trung bình-1 = 1 điểm, Nguy cơ trung bình-2 = 2 điểm, Nguy cơ cao > hoặc = 3 điểm.

Hạn chế của thang điểm IPSS là tất cả điểm thành phần được tính toán vào thời điểm đầu tiên chẩn đoán bệnh.

• IPSS (International Prognostic Scoring System)

Năm 2010, thang điểm DIPSS và thang điểm DIPSS plus bổ sung thêm các yếu tố tiên lượng: nhu cầu cần truyền máu, sự xuất hiện của bất thường NST có nguy cơ và giảm số lượng tiểu cầu⁽⁵⁾.

Bảng 2. Thang điểm DIPSS tiên lượng bệnh nhân xơ tủy

| YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG | ĐIỂM |
|---|-------------|
| | 0 |
| SỐ LƯỢNG BẠCH CẦU ($\times 10^9/L$) | ≤ 25 |
| HEMOGLOBIN (G/DL) | ≥ 10 |
| BLAST MÁU NGOẠI VI (%) | < 1 |
| TRIỆU CHỨNG TOÀN THÂN (CÓ/KHÔNG) | Không |

Nhóm nguy cơ thấp: 0; Nguy cơ trung bình-1: 1-2 điểm; Nguy cơ trung bình-2: 3-4 điểm; Nguy cơ cao: 5-6 điểm.

3. Một số thang điểm tiên lượng hiện đại khác:

- **MIPSS (Mutation-Enhanced IPSS: IPSS bổ sung đột biến)**

Những thang điểm mới như MIPSS70, MIPSS70+ và MIPSS ver 2.0, bao gồm các đặc điểm tế bào, phân tử được đưa vào điểm tiên lượng, chỉ định ghép tế bào gốc cho bệnh nhân xơ tủy và tiền xơ tủy (phân loại bệnh mới theo WHO 2016)⁽⁶⁾.

- **GIPSS (Genetically Inspired IPSS):**

Thang điểm GIPSS mong muốn là một công cụ đơn giản hơn thay thế cho thang điểm MIPSS70, MIPSS70+ và MIPSS ver 2.0

Bảng 3. Tổng hợp các yếu tố nguy cơ về di truyền tế bào trong các thang điểm tiên lượng⁽¹¹⁾

| | BẤT THƯỜNG NST CÓ NGUY CƠ | BẤT THƯỜNG NST NGUY CƠ RẤT CAO |
|-------------------------|---|---|
| DIPSS+ | Sự có mặt của bất thường NST bao gồm +8, -7/7q, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p- hoặc 11q23 | - |
| MIPSS70+ | Bất kỳ bất thường NST nào hoặc bất thường duy nhất ở 20q-, 13q-, +9, đổi vị trí/nhân đôi NST 1, -Y, hoặc bất thường NST giới tính khác | - |
| MIPSS70+ VER 2.0 | Bất thường NST khác không phải bất thường NST nguy cơ rất cao và bình thường, hoặc bất thường duy nhất ở 20q-, 13q-, +9, đổi vị trí/nhân đôi NST 1, -Y, hoặc bất thường NST giới tính khác. | Một hoặc nhiều bất thường -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23 hoặc những đột biến tam bội khác không bao gồm +8/+9 (ví dụ: +21, +19). |
| GIPSS | Bất thường NST khác không phải bất thường NST nguy cơ rất cao và bình thường, hoặc bất thường duy nhất ở 20q-, 13q-, +9, đổi vị trí/nhân đôi NST 1, -Y, hoặc bất thường NST giới tính khác. | Một hoặc nhiều bất thường -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23 hoặc những đột biến tam bội khác không bao gồm +8/+9. |

Bảng 4. Tổng hợp các thang điểm tiên lượng xơ tủy nguyên phát hiện đại⁽¹¹⁾

| THANG ĐIỂM | ĐIỂM TIÊN LƯỢNG | NHÓM NGUY CƠ |
|-----------------------------|--|---|
| IPSS | Tuổi > 65 (1) Hb < 10 g/dL (1) WBC > 25 x 10 ⁹ / L (1) Blast ngoại vi >= 1% (1) Triệu chứng toàn thân (1) | 0 = thấp 1 = trung bình-1 2 = trung bình-2 >=3 = cao |
| DIPSS | Tuổi > 65 (1) Hb < 10 g/dL (2) WBC > 25 x 10 ⁹ / L (1) Blast ngoại vi >= 1% (1) Triệu chứng toàn thân (1) | 0 = thấp 1-2 = trung bình-1 3-4 = trung bình-2 5-6 = cao |
| DIPSS+ | DIPSS NC thấp (0) DIPSS NC TB-1 (1) DIPSS NC TB-2 (2) DIPSS NC cao (3) Bất thường NST có nguy cơ (1) Phụ thuộc truyền máu (1) Tiểu cầu < 100 G/L (1) | 0 = thấp 1 = trung bình-1 2-3 = trung bình-2 4-6 = cao |
| MIPSS70 | Hb < 10 g/dL (2) WBC > 25 x 10 ⁹ / L (1) Blast ngoại vi >= 1% (1) Triệu chứng toàn thân (1) Tiểu cầu < 100 G/L (2) Độ xơ tủy >= 2 (1) 1 đột biến HMR (1) >= 2 đột biến HMR (2) Không có đột biến CALR type 1 (1) | 0-1 = thấp 2-4 = trung bình >= 5 = cao |
| MIPSS70+ | Hb < 10 g/dL (2) Blast ngoại vi >= 2% (1) Triệu chứng toàn thân (1) 1 đột biến HMR (1) >= 2 đột biến HMR (2) Không có đột biến CALR type 1(2) Bất thường NST có nguy cơ (3) | 0-1 = thấp 3 = trung bình 4-6 = cao >=7 = rất cao |
| MIPSS70+ VER 2.0 | VHR bất thường NST (4) 1 đột biến HMR(a) (2) >= 2 đột biến HMR (3) Không có đột biến CALR type 1(2) Bất thường NST có nguy cơ (3) Thiếu máu nặng (b) (2) Thiếu máu trung bình (c) (1) Blast máu ngoại vi >= 2% (1) Triệu chứng toàn thân (2) | 0-1 = thấp 2-4 = trung bình >= 5 = cao |
| GIPSS | VHR bất thường NST(2) Bất thường NST có nguy cơ (1) Không có đột biến CALR type 1(2) ASXL1 (1) - SRSF2 (1) U2AF1Q157 (1) | 0 = thấp 1 = trung bình-1 2 = trung bình-2 3 = cao |

(a) đột biến HMR bao gồm bất cứ đột biến nào sau: ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1, IDH2 bổ sung thêm sự xuất hiện của U2AF1Q157 trong thang điểm MIPSS70+ v2.0 và DIPSS.

(b) Thiếu máu nặng: Hb < 8 g/dL ở phụ nữ và < 9 g/dL ở đàn ông.

(c) Thiếu máu trung bình: Hb 8 - <10 g/dL ở phụ nữ và 9 - <11 g/dL ở đàn ông.

• Thang điểm MYSEC-PM

Thang điểm MYSEC-PM (Myelofibrosis Secondary to PV and ET Prognostic Model)⁽¹²⁾ do Passamonti và cộng sự nghiên cứu xơ tủy sau PV, ET: vào thời điểm chẩn đoán với 6 biến số làm gia tăng tiên lượng xấu bao gồm: Hb < 11 g/dL, blast máu ngoại vi \geq 3%, không có đột biến CALR, Tiểu cầu < 150 G/L, có triệu chứng toàn thân và cao tuổi.

Bảng 5. Thang điểm tiên lượng MYSEC-PM

| ĐIỂM TIÊN LƯỢNG | NHÓM NGUY CƠ |
|--|--|
| Tuổi (0.15 x số tuổi) Hb < 11 g/dL (2) Tiểu cầu < 150 G/L (1) Blast máu ngoại vi \geq 3% (2) Không có đột biến CALR Triệu chứng toàn thân | <11 = thấp 11-13 = trung bình-1 14-16 = trung bình-2 > 16 = cao |

III. KẾT LUẬN

Cho tới thời điểm hiện tại, các hướng dẫn điều trị vẫn khuyến cáo sử dụng các thang điểm tiên lượng yếu tố nguy cơ trên bệnh nhân xơ tủy là IPSS, DIPSS và DIPSS+ nhờ vào tính tiện dụng, dễ dàng ứng dụng trên lâm sàng. Các thang điểm dựa trên di truyền tế bào và sinh học phân tử hiện tại được sử dụng trong đánh giá kết quả của phương pháp điều trị ghép tế bào gốc trên nhóm bệnh nhân xơ tủy có xu hướng được công nhận và trong tương lai hứa hẹn được ứng dụng nhiều hơn. Sự phát triển mạnh mẽ của các phát hiện mới về mặt di truyền tế bào và sinh học phân tử trong cơ chế gây bệnh đòi hỏi cập nhật liên tục của các thang điểm để tiên lượng xơ tủy nguyên phát, từ đó đưa ra các phương án điều trị phù hợp, đặc biệt là khi cân nhắc tới thời điểm ghép tế bào gốc phù hợp.

Tài liệu tham khảo

1. 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;88:1013–1018.
2. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113:2895–2901.
3. 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;115:1703–1708.
4. 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;116:2857–2858
5. 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;29:392–397
6. 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;36:310–318.
7. 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;36:310–318
8. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. MIPSS701 version 2.0: mutation and karyotype-enhanced international prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2018;36:1769–1770
9. Tefferi A, Finke CM, Lasho TL, et al. U2AF1 mutation types in primary myelofibrosis: phenotypic and prognostic distinctions. *Leukemia* 2018;32:2274–2278.
10. Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M, et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia* 2018;32:1631–1642.
11. Joan How and Gabriela S. Hobbs, 'A Practical Guide for Using Myelofibrosis Prognostic Models in the Clinic', *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 18.9 (2020), 1271–78
12. 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;31:2726–2731.

