

Kronik myeloproliferatif neoplazili hastalarda JAK2V617F mutasyon ve tromboemboli durumlarının değerlendirilmesi; tek Merkez deneyimi

The evaluation of JAK2V617F mutation and thromboembolism in chronic myeloproliferative neoplasia patients; a single center experience

Gülsüm Akgün Çağlıyan, Oktay Bilgir

İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir

Özet

Amaç: Kronik miyeloproliferatif neoplazm (KMPN), hemostaz ve tromboz anomalileri ve akut lösemiye ilerleyebilen klonal bir hastalıktır. polisitemi vera (PV), esansiyel trombositoz (ET) ve idiopatik myelofibrozis (IMF) bcr-abl negatif KMPN'lerdir.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada 2008-2013 yılları arasında İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi hematoloji kliniğinde takip edilen ve bcr-abl negatif kronik myeloproliferatif neoplazi (KMPN) tanısı alan 128 olgu değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları, JAK2V617F mutasyon durumları ve kullandığı tedaviler hasta dosyalarından geriye dönük olarak kaydedildi.

Bulgular: Hastaların 63'ü kadın (%49.2), 65'i erkek (%50.8) idi. Yaşları 23-87 yaş aralığında ve ortanca yaş 65 idi. 87 hastanın (%68) JAK2V617F mutasyonu pozitif, 41 hastanın (%32) ise JAK2V617F mutasyonu negatif bulundu. JAK2V617F mutasyonu pozitif olan hastaların %42.5'inde (37/87), JAK2V617F mutasyonu negatif olan hastaların ise %14.9'unda (13/87) trombotik olay saptandı. JAK2 mutasyonu pozitif olan hastalarda trombotik olayların daha sık olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.003$). En çok görülen trombotik olayın koroner arter hastalığı olduğu görüldü (20/50).

Sonuç: Sonuç olarak, KMPN'li hastalarda JAK2V617F gen mutasyonu tanı ve komplikasyonlar için önemli bir bulgudur.

Pam Tıp Derg 2014;7(3):196-200

Anahtar sözcükler: Myeloproliferatif Neoplazi, JAK2 mutasyonu, Tromboemboli.

Abstract

Purpose: Myeloproliferative neoplasms are clonal diseases associated with hemostasis and thrombosis anomalies and can progress to acute leukemia. Polycythemia Vera (PV), Essential Thrombocythemia (ET), and Idiopathic Myelofibrosis (IMF) are bcr-abl negative myeloproliferative neoplasms.

Materials and methods: In this study, the researchers evaluated 128 bcr-abl negative CMPN patients, who were followed in İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, Department of Hematology, between 2008 and 2013. Their demographic features, laboratory results, the state of JAK2V617F mutation and previous treatments were investigated retrospectively.

Results: Of the total 128 patients, 63 patients were female and 65 were male. The patients' ages were between 23 and 87. Median age was sixty five. 87 of patients were JAK2V617F positive. 41 patients were JAK2V617F negative. 37 of the 87 JAK2V617F positive patients (37/87) and 13 of the 87 JAK2V617F negative patients (13/87) had thrombotic events. The fact that JAK2V617F mutation positive patients had more thrombotic events was considered clinically and statistically significant ($p=0.003$). The most commonly seen thrombotic event was coroner artery diseases (20/50).

Conclusion: In conclusion, JAK2V617F gene mutation is an important finding for diagnosis and complications of CMPN patients.

Pam Med J 2014;7(3):196-200

Key words: Myeloproliferative Neoplasm, JAK2 mutation, Thromboembolism.

Gülsüm Akgün Çağlıyan

Yazışma Adresi: İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir

e-mail: drgulsuamakgun@yahoo.com

Gönderilme tarihi: 17.02.2014

Kabul tarihi: 18.04.2014

Giriş

Kronik miyeloproliferatif neoplaziler (KMPN) bir ya da daha fazla miyeloid hücrenin kemik iliğindeki kontrolsüz proliferasyonu sonucunda periferik kanda matur ve immatur hücrelerin sayısının artmasıyla karakterize, hemostaz ve trombozis anomalilerine neden olan ve akut lösemiye ilerleme gösterebilen klonal hastalıklardır. Polisitemi vera (PV), esansiyel trombositoz (ET) ve idiyopatik miyelofibrozis (İMF) bu hastalık grubundandır [1]. ET, PV ve İMF bcr-abl negatif KMPN'lerdir. Bu hastalıkların ortak klinik ve biyolojik özellikleri bulunmaktadır, ayrıca bu hastalıklar birbirine dönüşebilmektedir. PV'de esas olarak persistan eritrositoz görülürken, ET'de tipik olarak megakaryosit artışı ve platelet sayısında artış görülmektedir. İMF'de ise kemik iliği fibrozisi ön plandadır [2].

İnsanlarda tipik olarak serin, treonin ve tirozin rezidülerini fosforile eden 500'den fazla farklı kinaz vardır. Janus kinaz 2 (JAK2), 4 farklı sitoplazmik tirozin kinazdan biridir [3-5]. Birçok sinyal iletim yolunda, birden fazla JAK üyesi birlikte rol almaktadır, fakat bazı büyüme faktörlerinde, örneğin eritropoetin ve trombopoetin de sadece JAK2 rol oynamaktadır [6]. JAK2 geni 9. kromozomun kısa kolunda bulunan bir genidir [7,8]. JAK2V617F somatik mutasyonunda JAK2 geni psödokinaz domaininin 617. pozisyonunda bulunan valin yerine fenilalanin değişimi olmaktadır [9]. Oluşan bu mutasyon hematopoetik öncül hücrelerde büyüme faktörlerine karşı aşırı hassasiyete neden olmaktadır [10]. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yeniden revize edilen kriterlerinde PV, ET ve İMF'nin tanısında JAK2V617F mutasyonu varlığı tanı kriterleri içine girmiştir. Tahmini olarak bu mutasyon PV'de %95 ve ET ve İMF'de %50-60 oranında bulunmaktadır [11]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda KMPN tanılı hastalardan JAK2V617F mutasyonuna sahip olanlarda komplikasyonların özellikle trombotik olayların sık görüldüğü gözlenmiştir [12].

Gereç ve Yöntem

İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğine son 5 yıl içinde başvuran ve bcr-abl negatif KMPN tanısı alan 128 olgunun mevcut hasta dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları, JAK2V617F mutasyon durumları, hastalığa bağlı komplikasyonları, hastaların ölüm nedenleri ve kullandığı tedaviler hasta dosyalarından retrospektif olarak

değerlendirildi ve kaydedildi. KMPN tanısı koyarken DSÖ'nün revize edilen kriterlerine bağlı kalındı. Rutin olarak hematoloji polikliniğinde takip edilen tüm KMPN tanılı hastalarda tanı aşamasında biyokimya laboratuvarında JAK2V617F mutasyonlarına bakılmaktadır. Hastaların periferik kanından elde edilen DNA örneklerinde JAK2V617F mutasyon varlığı Real Time PCR (Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) kullanılarak çalışılmıştı. Hastaların dosyalarından bu bilgiler alınarak kaydedildi. Tüm hastalarda bcr-abl negatif ve hepsinde JAK2V617F mutasyonu çalışılmıştı. Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 16.0 programında yapıldı ve sürekli değişkenler minimum, maximum ve ortanca ile, kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmalarında ise pearson ki kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda 56 PV, 58 ET ve 14 İMF tanılı toplam 128 hasta değerlendirildi. Hastaların 63'ü kadın (%49.2), 65'i erkek (%50.8) idi. Hastaların ortanca yaş değeri 65 (23-87) yaş idi. Hastaların tanı anında lökosit sayısı ortanca 10700 mm³ (4400-23000) bulundu. Hemoglobin değeri ortanca 14.8 (7.1-22) gr/dl ve trombosit değeri ortanca 720000 (60000-1970000) mm³ saptandı. 87 hastanın (%68) JAK2V617F mutasyonu pozitif, 41 hastanın (%32) JAK2V617F mutasyonu negatif bulundu. JAK2 mutasyonu pozitif saptanan olguların 40'ı (%45.9) kadın, 47'si (%54.1) erkekti. Tüm olgular değerlendirildiğinde JAK2V617F mutasyonu varlığı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. JAK2V617F mutasyonu, PV tanılı 56 hastanın 51'inde (%91.2), ET tanılı 58 hastanın 26'sında (%44.8), İMF tanılı 14 hastanın 10'unda (%71.4) pozitif bulundu (Tablo 1). 5 yıllık izlem sonunda tüm olgular aldığı tedaviler açısından değerlendirildiğinde 89 hasta (%69.5) hidroksiüre tedavisi, 12 hasta (%9.4) anagrelide tedavisi, 13 hasta (%10.2) yalnızca flebotomi, 7 hasta (%5.5) interferon tedavisi ile takip ediliyordu. 7 hasta ise yalnızca gerekli durumlarda transfüzyon desteği alıyordu. Tüm hastalar asetilsalisilik asit 100 mg dozunda profilaktik olarak kullanıyordu. Tüm olgular değerlendirildiğinde 5 yıllık izlemde 50 hastada (%39'unda) trombotik olay izlendi. JAK2 mutasyonu pozitif olan hastaların %42.5'inde (37/87), JAK2 mutasyonu negatif olan hastaların ise %31.7'sinde (13/41) trombotik olay saptandı (Tablo 2).

Tablo 1. KMPN hastalarının JAK2 mutasyon durumları

(n =128)	JAK2 pozitif	JAK2 negatif	Toplam
Polisitemi Vera	51 (%91.2)	5 (%9.8)	56
Esansiyel Trombositoz	26 (%44.8)	32 (%55.2)	58
İdiopatik Myelofibrozis	10 (%71.4)	4 (%28.6)	14

Tablo 2. KMPN hastalarındaki tromboz sıklığı

Tromboz Tipi	Tromboz Görülen Hasta Sayısı (N=50)
Korener arter hastalığı	20
Serebrovaskuler olay	16
Derin ven trombozu	8
Periferik damar hastalığı	4
Pulmoner emboli	1
Mezenter damar embolisi	1

JAK2 mutasyonu pozitif olan hastalarda trombotik olayların daha sık olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.013$). Koroner arter hastalığı en çok görülen trombotik olaydı. 50 hastanın 20'sinde (%40) koroner arter hastalığı saptandı. 16 hastada serebrovaskuler olay, 8 hastada derin ven trombozu, 4 hastada periferik damar hastalığı, 1 hastada pulmoner emboli, 1 hastada ise mezenter damar embolisi izlendi

(Tablo 3). Trombotik olay gözlenen toplam 50 olgunun %80'i 60 yaş üstünde bulundu. 5 yıllık izlemde ET tanılı 58 olgudan 2'si (1 olgu akut myeloid lösemi, 1 olgu tromboemboli gelişimi nedeniyle) ölmüştür. 14 İMF tanılı olgudan 1'i (87 yaşında aralıklı transfüzyon alan bir olgu) ise kanama nedeniyle ölmüştür. 5 yıldır takipli 56 PV'li olguların tümü yaşamaktadır.

Tablo 3. Tromboz Saptanan Hastaların JAK2 mutasyon durumları

	JAK2 pozitif (n=87)	JAK2 negatif (n=41)
Tromboz pozitif (n=50)	37 (%42.5)	13 (%31.7)
Tromboz negatif (n=78)	50 (%57.5)	28 (%68.3)

Tartışma

ET, PV ve İMF bcl-abl negatif KMPN'lerdir. Bu grup onkohematolojik hastalıklar hematopoietik prekürsörler tarafından olgun kan hücrelerinin aşırı üretimi sonucunda ortaya çıkarlar. Bu hastalıklar trombohemorajik komplikasyon riskinin artışıyla karakterizedir [2]. 2005 yılında JAK2V617F mutasyonun keşfinden sonra, KMPN'lerde bu mutasyonun tanı ve prognoz açısından önemli olduğu ortaya çıkmıştır [1].

Çalışmamızda 87 hastanın (%68) JAK2V617F mutasyonu pozitif, 41 hastanın (%32) ise JAK2V617F mutasyonu negatif bulundu. JAK2V617F mutasyonu PV tanılı 56 hastanın 51'inde (%91.2), ET tanılı 58 hastanın 26'sında (%44.8), İMF tanılı 14 hastanın 10'unda (%71.4) pozitif bulundu. Baxter ve arkadaşlarının İngiltere'de 73 PV, 51 ET ve 16 İMF tanılı hastayı içeren çalışmasında JAK2V617F mutasyon sıklığı PV'de %97, ET'de %57 ve İMF'de %50 olarak saptanmıştır [1]. James ve arkadaşları

tarafından Fransa'da 45 PV, 21 ET ve 7 İMF tanılı hastayı içeren çalışmada JAK2V617F mutasyon sıklığı PV'de %89, ET'de %43 ve İMF'de %43 olarak saptanmıştır [13]. Levine ve arkadaşlarının [14] Boston'da 164 PV, 115 ET ve 46 İMF tanılı hastayı içeren çalışmasında JAK2V617F mutasyon sıklığı PV'de %74, ET'de %32 ve İMF'de %35 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda JAK2V617F mutasyon sıklığı PV hastalarında %65-97, ET hastalarında %23-43 ve İMF hastalarında %35-95 olarak saptanmıştır [15]. Bu çalışmalar sonucunda JAK2V617F mutasyonunu en çok PV'li hastalarda görülmüştür. ET ve IMF hastaların ise yaklaşık yarısında mutasyonun varlığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda JAK2V617F mutasyon pozitiflik oranları literatür ile uyumlu bulundu.

JAK2V617F mutasyonu pozitif saptanan olguların 40'ı (%45.9) kadın, 47'si (%54.1) erkekti. Tüm olgular değerlendirildiğinde JAK2V617F mutasyonu varlığı ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Literatürde

de cinsiyet ile JAK2 mutasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır [16].

KMPN'lerden biri olan PV'de trombozlar sık gözlenmektedir. Tedavi edilmemiş hastalar trombotik ve hemorajik olaylar açısından yüksek risklidir. 1213 hastayı değerlendiren geniş bir seride tromboz, hastaların %30-40'ında ölüm nedenidir [17]. Trombotik olayların 2/3'ü arteryeldir. İskemik inme, miyokard infarktüsü ve geçici iskemik atak en yaygın trombotik olaylardır. Hastalarda ayrıca derin ven trombozu, pulmoner emboli, periferik vasküler oklüzyon gözlenebilir. PV hastaları sıklıkla periferik vasküler hastalık semptomları ile kliniğe başvurmaktadır. Bu nedenle önce dermatolog ve kalp damar cerrahları tarafından görülürler [18]. ET tanılı hastalarda büyük veya küçük damarlarda trombozlar ve minör kanamalar gözlenmektedir. Hem arteryel hem venöz tromboz görülebilir ama arteryel tromboz daha sık görülür. Arteryel tromboz serebral, koroner, periferik arterleri içermektedir. Geçici iskemik ataklar inme kadar siktir. ET, derin ven trombozuna, pulmoner emboliye, yüzeysel flebitlere, serebral sinus ve splanik vasküler yatak gibi sıklığı az olan bölgelerde venöz trombozlara neden olmaktadır. ET'de mikrovasküler trombozlar daha fazladır ve bu durumun sorumlusu plateletlerin neden olduğu arteryel sirkülasyonun sonundaki geçici okluziv trombozlardır [15].

5 yıllık izlemde toplam 128 hastanın 50'sinde (%39'unda) trombotik olay izlendi. JAK2V617F mutasyonu pozitif olan hastaların %42.5'inde (37/87), JAK2 mutasyonu negatif olan hastaların ise %31.7'sinde (13/41) trombotik olay saptandı. Koroner arter hastalığı en çok görülen trombotik olaydı. 50 hastanın 20'sinde (%40) koroner arter hastalığı saptandı. 16 hastada serebrovasküler olay, 8 hastada derin ven trombozu, 4 hastada periferik damar hastalığı, 1 hastada pulmoner emboli, 1 hastada ise mezenter damar embolisi izlendi. Hastalarımızdan JAK2V617F mutasyonu pozitif olan hastalarda trombotik olayların daha sık olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Literatürde JAK2V617F mutasyon varlığı ile trombotik olaylar arasında ilişki gösterilmiştir. Campbell ve arkadaşları, [11] 806 ET tanılı hastayı değerlendirdikleri çalışmada hastalardaki venöz tromboz varlığı ile JAK2V617F mutasyonu pozitifliği arasındaki ilişkiyi saptamışlardır. Ayrıca pulmoner emboli, retinal ven trombozu, splenik ven trombozu, serebral sinus trombozu gibi yaygın olmayan trombozların JAK2V617F mutasyonu pozitif hastalarda JAK2V617F mutasyonu negatif hastalardan daha sık olduğu saptanmıştır

[2]. 124'ü PV, 93'ü ET ve 23'ü IMF olmak üzere 244 hastayı içeren bir retrospektif analizde JAK2V617F mutasyonuna sahip olan hastaların daha fazla trombotik riski olduğu gösterilmiştir [2]. 60 ET tanılı hastayı içeren bir retrospektif analizde arteryel ve venöz trombotik olayların JAK2V617F mutasyonu içeren hastalarda belirgin daha fazla olduğu bulunmuştur [2]. Ziakas'ın [19] 2008 yılında yaptığı metaanalizde toplam 2905 ET hastası değerlendirilmiş, 778 hastada arteryel ve venöz trombozlar gözlenmiştir. JAK2V617F homozigot mutasyonuna sahip olan hastalar wild tip JAK2617F ile karşılaştırıldıklarında, trombotik olay varlığının JAK2V617F mutasyonuna sahip hastalarda artmış olduğu bulunmuştur. Dahabreh ve arkadaşlarının [20] 2009 yılında yaptıkları çalışmada arteryel ve venöz tromboz riskinin JAK2V617F mutasyonuna sahip ET hastalarında arttığı görülmüştür. Lussana ve arkadaşları [21] 2009 yılında ET ve IMF tanılı toplam 3150 hastayı değerlendirmişlerdir. Bu değerlendirmede arteryel, venöz trombozlar ve mikrovasküler hastalıkları içeren trombotik olayların homozigot JAK2V617F mutasyonu pozitif olan hastalarda (wild tip ve heterozigot tipe göre) daha sık olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızdaki JAK2V617F mutasyonu pozitifliği ile tromboz arasındaki ilişki literatür bilgileri ile uyumlu olarak bulundu.

Sonuç olarak; KMPN tanılı JAK2V617F mutasyonu pozitif olan hastalarda, JAK2V617F mutasyonu negatif olan hastalara göre trombotik olayların daha sık olduğu görülmüştür. Bu nedenle JAK2V617F mutasyonu pozitif bulunan olgular trombotik olaylar açısından daha riskli kabul edilmektedir. Hastalarımız yaş, laboratuvar bulguları ve JAK2V617F mutasyon varlığı yönünden literatürdeki KMPN olguları ile benzerdi. Bizim hastalarımızda JAK2V617F mutasyonu ile tromboz arasındaki ilişki literatür bulguları ile benzerdi. Bu nedenle KMPN tanılı JAK2V617F mutasyonu pozitif olgularda komplikasyonlar açısından daha dikkatli olunmalıdır. Trombotik olay gözlenen 50 olgunun yaşları değerlendirildiğinde %80'i 60 yaş üstü bulundu. Bu nedenle geçirilmiş tromboz öyküsü bulunan 60 yaş üstü olgular daha yakından takip edilmelidir. Özellikle 60 yaş üstü ve JAK2V617F mutasyonu pozitif olgular vasküler hastalıklar açısından ilgili bölümlere yönlendirilmelidir. Bu tür yüksek riskli olgularda asetilsalisilikasite ek olarak klopidogrel kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılabilir. Tek merkez deneyimi olarak Türk hematoloji literatürüne katkı sağlayabileceğini düşündüğümüz için bu çalışmayı sunmayı uygun gördük.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054-1061.
2. Marchetti M, Falanga A. Leukocytosis, JAK2V617F mutation, and hemostasis in myeloproliferative disorders. *Pathophysiol Haemos Thromb* 2008;36:148-159.
3. Constantinescu SN. A new era for small molecule screening: from new targets, such as JAK2 V617F, to complex cellular screens. *J Cell Mol Med* 2009;13:212-214.
4. Yamaoka K, Saharinen P, Pesu M, Holt VE 3rd, Silvennoinen O, O'Shea JJ. The Janus kinases (Jaks). *Genome Biol* 2004;5:253-258.
5. Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. *J Biol Chem* 2007;282:20059-20063.
6. Verstovsek S. Therapeutic potential of JAK2 inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;636-642.
7. Kristensen DM, Kalisz M, Nielsen JH. Cytokine signalling in embryonic stem cells. *APMIS* 2005;113:756-772.
8. Mahfouz RA, Hoteit R, Salem Z, et al. JAK2 V617F gene mutation in the laboratory work-up of myeloproliferative disorders: experience of a major referral center in Lebanon. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011;15:263-265.
9. Nielsen C, Birgens HS, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Diagnostic value of JAK2 V617F somatic mutation for myeloproliferative cancer in 49 488 individuals from the general population. *Br J Haematol* 2013;160:70-79.
10. Anand S, Stedham F, Beer P, et al. Effects of the JAK2 mutation on the hematopoietic stem and progenitor compartment in human myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011;118:177-181.
11. Campell PJ, Gren AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2006;355:2452-2466.
12. Vannucchi AM. JAK2 Mutation and thrombosis in the myeloproliferative neoplasms. *Curr Hematology* 2010;5:22-28.
13. James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434:1144-1148.
14. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7:387-397.
15. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 2005;366:1945-1953.
16. Tefferi A. Classification, diagnosis and management of myeloproliferative disorders in the JAK2V617F era. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:240-245.
17. Hookham MB, Elliott J, Suessmuth Y, et al. The myeloproliferative disorder-associated JAK2 V617F mutant escapes negative regulation by suppressor of cytokine signaling 3. *Blood* 2007;109:4924-4929.
18. Gruppo Italiano Studio Policitemia: Polycythemia vera. The natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med* 1995;123:656-664.
19. Ziakas PD. Effect of JAK2 V617F on thrombotic risk in patients with essential thrombocythemia: measuring the uncertain. *Haematologica* 2008 ;93:1412-1414.
20. Dahabreh IJ, Zoi K, Giannouli S, Zoi C, Loukopoulos D, Voulgarelis M. Is JAK2 V617F mutation more than a diagnostic index? A meta-analysis of clinical outcomes in essential thrombocythemia. *Leuk Res* 2009;33:67-73.
21. Lussana F, Caberlon S, Pagani C, Kamphuisen PW, Büller HR, Cattaneo M. Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Thromb Res* 2009;124:409-417.