

Implicaciones clínicas y de pronóstico de la mutación JAK2 V617F en pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas

Martínez-Flores JL¹, Ramos-Peñaflor CO¹, Santoyo-Sánchez A^{1,2}, Kassack-Ipiña JJ¹, Gallardo-Trillanes E³, Castellanos-Sinco H¹, Olarte-Carrillo I³, Martínez-Tovar A³, Collazo-Jaloma J¹

Resumen

ANTECEDENTES: la mutación JAK2 V617F se ha encontrado en la mayoría de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas, por lo que se incluye en los nuevos criterios diagnósticos; sin embargo, pocos estudios las analizan en población latinoamericana, donde no son tan frecuentes.

OBJETIVO: describir las implicaciones clínicas y de pronóstico de la mutación JAK2 V617F en una cohorte de pacientes con las siguientes neoplasias mieloproliferativas crónicas: policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio retrospectivo, observacional, analítico y descriptivo de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas atendidos de 2001 a 2014 que contaran con resultado del estudio para identificar la mutación JAK2 V617F.

RESULTADOS: se incluyeron 38 pacientes: 55% (n=21) con trombocitemia esencial, 32% (n=12) con mielofibrosis primaria y 13% (n=5) con policitemia vera. JAK2 V617F se reportó en 45% (n=17) de los casos. La ausencia o existencia de JAK2 V617F no influyó en el cuadro clínico inicial. La media de supervivencia general fue de 110.5 ± 15 meses. No se reportaron defunciones en los pacientes sin la mutación analizada (12 años de seguimiento), contra una media de supervivencia de 6.1 años en los portadores de JAK2 V617F (prueba log-rank, $p=0.015$), aunque al subanalarizar la supervivencia de cada neoplasia mieloproliferativa crónica no hubo diferencia significativa.

CONCLUSIONES: la detección de JAK2 V617F facilita el diagnóstico e incluso se dispone de tratamientos dirigidos a este blanco; sin embargo, en la población mexicana no es tan frecuente su manifestación, por lo que deben ampliarse más las investigaciones al respecto.

PALABRAS CLAVE: supervivencia, mielofibrosis primaria, trombocitemia esencial, policitemia vera.

¹Servicio de Hematología.

² Unidad de Medicina Experimental.

³ Laboratorio de Hematología y Biología Molecular. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: febrero 2016

Aceptado: mayo 2016

Correspondencia

Dr. Christian Omar Ramos Peñaflor
leukemiaCHOP@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Martínez-Flores JL, Ramos-Peñaflor CO, Santoyo-Sánchez A, Kassack-Ipiña JJ y col. Implicaciones clínicas y de pronóstico de la mutación JAK2 V617F en pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas. Rev Hematol Mex. 2016 julio;17(3):161-168.

Rev Hematol Mex. 2016 July;17(3):161-168.

Clinical implications of the detection of the JAK2 V617F gene mutation in patients with chronic myeloproliferative neoplasms.

Martínez-Flores JL¹, Ramos-Peñaflor CO¹, Santoyo-Sánchez A^{1,2}, Kassack-Ipiña JJ¹, Gallardo-Trillanes E³, Castellanos-Sinco H¹, Olarte-Carrillo I³, Martínez-Tovar A³, Collazo-Jaloma J¹

Abstract

BACKGROUND: JAK2 V617F mutation has been found in most patients with chronic myeloproliferative neoplasms, so it is included within the new diagnostic criteria. However, few studies analyze the epidemiology of chronic myeloproliferative neoplasms in Latin American population, where they are not so frequent.

OBJECTIVE: To describe the clinical and prognostic implications of JAK2 V617F mutation in a cohort of patients with the following chronic myeloproliferative neoplasms: polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective, observational, analytical and descriptive study of patients with chronic myeloproliferative neoplasms, attended during 2001-2014. The medical records should have the outcome of the study to identify the JAK2 V617F mutation.

RESULTS: Thirty-eight patients were included: 55% (n=21) with essential thrombocythemia, 32% (n=12) with primary myelofibrosis and 13% (n=5) with polycythemia vera. JAK2 V617F was present in 45% (n=17) of cases. The absence or presence of JAK2 V617F did not influence the clinical presentation. The average overall survival was 110.5 ± 15 months. There were not deaths in patients without the analyzed mutation (12 years of follow-up), vs a mean survival of 6.1 years in patients with JAK2 V617F (log-rank test, $p=0.015$), although there was no significant difference when a subanalysis for each chronic myeloproliferative neoplasms was performed.

CONCLUSIONS: Nowadays JAK2 V617F detection facilitates the diagnosis and there are drugs aimed at this target. However, their expression in Mexican population is not as frequent, and investigation about this should be extended.

KEYWORDS: survival; primary myelofibrosis; essential thrombocythemia; polycythemia vera

¹ Servicio de Hematología.

² Unidad de Medicina Experimental.

³ Laboratorio de Hematología y Biología Molecular.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Christian Omar Ramos Peñaflor
leukemiaCHOP@hotmail.com

ANTECEDENTES

Las neoplasias mieloproliferativas son padecimientos caracterizados por la mieloproliferación

monoclonal de líneas celulares, conservando un grado variable de maduración con potencial para seguir la evolución clonal.¹ A diferencia de la leucemia mieloide crónica, cuya alteración

característica es el cromosoma Filadelfia (Ph) positivo,^{1,2} en las neoplasias mieloproliferativas Ph (-) existen más mutaciones, aunque son de particular interés las ocurridas en los genes del virus oncogénico de la leucemia mieloproliferativa, calreticulina, CSF3R, TET2 o IDH 1/2 y JAK2.³⁻⁶ La mutación JAK2 V617F (cambio del aminoácido valina por fenilalanina en la posición 617) se reporta en la mayor parte de los casos de las neoplasias mieloproliferativas,⁷ por lo que se incluyó en el algoritmo diagnóstico de las neoplasias mieloproliferativas crónicas, subcategoría conformada por las siguientes entidades que poseen un comportamiento particular: policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria.^{4,8}

Respecto a la epidemiología de las neoplasias mieloproliferativas crónicas, EUROCARE-4 (EUROpean CAncer REgistry, 1995-2002), con 14,524 casos, reporta incidencia de 1.8 casos por cada 100,000 habitantes, con incremento de la tasa de incluso 7.5 en población mayor de 65 años. La prevalencia estimada completa fue de 17.1 por cada 100,000 habitantes del viejo continente.⁹ De acuerdo con la publicación de resultados más reciente de esta base de datos (EUROCARE-5, 2002-2007), bastó un lustro de diferencia para observar el doble de casos de estas neoplasias (n=36,582) en una escala de tiempo similar.¹⁰ En Estados Unidos, Rollison y colaboradores al usar datos de las bases SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) y NAACCR (North American Association of Central Cancer Registries) acumularon 16,119 casos de neoplasias mieloproliferativas crónicas de 2001 a 2003, calcularon incidencia de 2.1 por cada 100,000 habitantes, con incremento de incluso 13.3 en personas mayores de 80 años. Aunque la etnia (hispana vs no hispana) fue una variable que repercutió de manera no significativa en la tasa de incidencia (1.67 vs 2.17, p mayor de 0.05), al considerar únicamente el factor bio-

lógico de esta subdivisión mediante la raza se identificó que las personas caucásicas tienen tasas de incidencia significativamente mayores, comparadas con personas de ascendencia afroamericana, asiática o nativos americanos (2.12 vs 1.78, 1.38, 0.89; p menor de 0.05).¹¹

La falta de registros en América Latina impide conocer exactamente la incidencia, pero es imposible no mencionar los trabajos del grupo dirigido por Ruiz-Argüelles en México,¹² quienes en un primer estudio recolectaron 24 casos de neoplasias mieloproliferativas crónicas durante el periodo 1989-2001. Sus conclusiones se anticiparon a las observaciones de Rollison y su grupo,¹¹ al indicar que las neoplasias mieloproliferativas crónicas son afecciones poco frecuentes en población mestiza mexicana; contrario a una nutrida incidencia en población caucásica.^{4,12}

En este contexto, el objetivo de este trabajo es describir las características de los pacientes con diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas e identificar la frecuencia en que aparece la mutación JAK2 V617F y si ésta tiene alguna implicación pronóstica o modifica el cuadro clínico inicial.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional, analítico y descriptivo que incluyó a pacientes adultos (de 18 años o más), atendidos en el Hospital General de México de enero de 2001 a julio de 2014, con diagnóstico confirmado de las siguientes neoplasias mieloproliferativas crónicas: policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria, de acuerdo con los criterios diagnósticos de la clasificación de neoplasias mieloideas de la Organización Mundial de la Salud en su versión de 2008;¹³ además, debían contar con resultado del estudio para determinar la existencia de la mutación JAK2 V617F.

Identificación de la mutación en JAK2

Los leucocitos se aislaron con solución de lisis de eritrocitos; posteriormente se les extrajo el ADN con DNazol® Reagents (Thermo Fisher Scientific Inc., Estados Unidos). El material genético se cuantificó y purificó. El análisis de la mutación de JAK2 se realizó por medio de TaqMan® PCR alelo específica competitiva (castPCR™; Life Technologies Inc., Estados Unidos) con la sonda Hs00000940_mu (Applied Biosystems, Estados Unidos), con lo que se detectó la existencia o ausencia de p. V617F. La sonda era de alta especificidad para el alelo mutado; además, se utilizó gen de referencia que detecta la región libre de la mutación.

Estratificación de riesgo

La estratificación de riesgo de progresión de policitemia vera a leucemia se realizó basándose en la cohorte de Tefferi y colaboradores, con lo que los pacientes se dividieron en tres grupos: bajo (0 puntos), intermedio (1-2 puntos) y alto (más de 3 puntos), de acuerdo con la cifra de leucocitos (más de $15 \times 10^3/\text{mCL}$, un punto), edad (menos de 57 años, 0 puntos; 57-66 años, 2 puntos; de 67 años o más, 5 puntos) o con trombosis (un punto).¹⁴

La estratificación de riesgo en pacientes con mielofibrosis primaria se realizó mediante el IPSS (*International Prognostic Scoring System*; edad: mayores de 65 años, hemoglobina menor de 10 g/dL, cifra de leucocitos mayor de $25 \times 10^3/\text{mCL}$, blastos circulantes mayores de 1%; síntomas constitucionales), por lo que se dividieron los casos en riesgo bajo (ningún factor), intermedio 1 (un factor), intermedio 2 (dos factores) y alto (más de tres factores), así como el puntaje de Lille (hemoglobina menor de 10 g/dL, cifra de leucocitos menor de 4 o mayor de $30 \times 10^3/\text{mCL}$), que asigna riesgo bajo (ningún factor), intermedio (un factor) y alto (dos o más factores).^{15,16}

Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico IBM SPSS versión 23.0 para Windows (Armonk: New York, IBM Corp). Para la comparación de las variables cuantitativas entre grupos se utilizó la prueba t de Student y prueba exacta de Fisher para evaluar las diferencias entre variables categóricas. Los resultados se consideraron significativos cuando las pruebas de hipótesis reportaron un valor de p menor o igual a 0.05. El análisis de supervivencia se realizó mediante curvas de Kaplan-Meier y la significación mediante la prueba log-rank.

RESULTADOS

Se incluyeron 38 pacientes con diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas crónicas, de los que 58% eran del sexo femenino (n=22), con edad media de 58.61 años (límites: 24-82). Los diagnósticos fueron: 55% (n=21) con trombocitemia esencial, 32% (n=12) con mielofibrosis primaria y 13% (n=5) con policitemia vera.

La mutación JAK2 V617F apareció en 45% de nuestra serie (n=17), sin predilección por algún sexo (p=0.743), pues se reportó en 9 de los 13 casos femeninos y 8 de los 16 masculinos. Por tipo de neoplasia mieloproliferativa crónica, la alteración genética se reportó en siete casos de mielofibrosis primaria, tres de policitemia vera y nueve de trombocitemia esencial.

Características clínicas y bioquímico-hematológicas

En el Cuadro 1 se resumen las características clínicas, bioquímicas y hematológicas más relevantes de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas al momento del diagnóstico.

La clasificación de riesgo en los pacientes con mielofibrosis primaria y policitemia vera se resu-

Cuadro 1. Características clínicas y bioquímico-hematológicas de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas

Característica	JAK2		Valor de p
	Mutado	No mutado	
Mielofibrosis primaria	Media	Media	
Edad	60.48	48.43	0.199
Deshidrogenasa láctica	559.33	195.25	0.157
Leucocitos	29.67	14.65	0.327
Hemoglobina	10.05	8.59	0.341
Plaquetas	355.40	364.57	0.964
Esplenomegalia			
Sí	4	4	0.576
No	1	3	
Género			
Masculino	3	4	1.000
Femenino	2	3	
Trombocitemia esencial	Media	Media	
Edad	58	60.42	0.708
Deshidrogenasa láctica	198.63	254	0.290
Leucocitos	9.83	12.06	0.212
Hemoglobina	15.96	13.46	0.005
Plaquetas	7,661.30	630.24	0.350
Esplenomegalia			
Sí	1	1	1.000
No	8	11	
Género			
Masculino	4	2	0.331
Femenino	5	10	
Policitemia vera	Media	Media	
Edad	67.33	67.5	0.708
Deshidrogenasa láctica	309	436	0.290
Leucocitos	13.90	7.60	0.470
Hemoglobina	19.20	20.70	0.300
Plaquetas	298	159.50	0.291
Esplenomegalia			
Sí	1	0	1.000
No	2	2	
Género			
Masculino	1	2	0.400
Femenino	2	0	

me en el Cuadro 2, donde se aprecia que más de la mitad de los casos de mielofibrosis primaria tiene riesgo elevado, condicionado principalmente por blastos circulantes o síntomas constitucionales, ya que el puntaje de Lille ubica a la mayoría de estos mismos pacientes con riesgo intermedio únicamente. Es notable que todos los pacientes con JAK2 mutado tuvieron riesgo elevado según el IPSS (p mayor de 0.05).

Supervivencia

La media de supervivencia general en los pacientes con cualquier neoplasia mieloproliferativa crónica fue de 110.5 ± 15 meses ($3,365 \pm 459$ días). Al comparar las curvas de supervivencia obtenidas según la ausencia o existencia de la mutación JAK2 V617F, se observó que el primer grupo tuvo supervivencia total; es decir, no se registró ningún fallecimiento durante los 12 años de seguimiento. Mientras que en los sujetos con positividad a la mutación, la media de supervivencia fue de la mitad de tiempo, 2,234 días (prueba log-rank, p=0.015). Figura 1

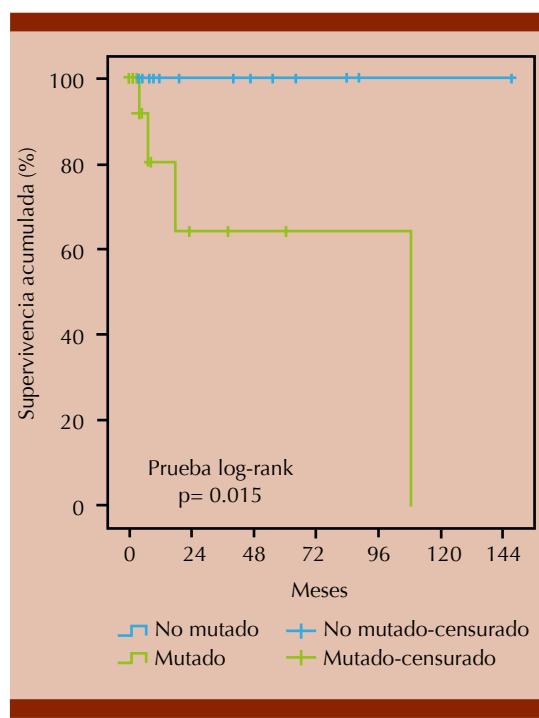
En específico, en los pacientes con mielofibrosis primaria, la supervivencia general fue de 245 ± 17 días. La existencia de JAK2 V617F redujo de manera no significativa (prueba log-rank, p=0.114) la media de supervivencia a 138 ± 5 días.

En cuanto a los casos de trombocitemia esencial, la media de supervivencia fue de 80.3 ± 7.3 meses ($2,445 \pm 224$ días), que se redujo de manera importante, pero sin significación estadística (prueba log-rank, p=0.157) en los pacientes con mutación JAK2 V617F hasta 31.2 ± 5.5 meses (950 ± 167 días).

Los pacientes con policitemia vera tuvieron la media de supervivencia más elevada de todas las neoplasias mieloproliferativas crónicas, con 103.5 ± 24.1 meses ($3,150 \pm 753$ días). En este caso, la mutación estudiada también repercutió

Cuadro 2. Clasificación de riesgo de pacientes con mielofibrosis primaria y policitemia vera

Clasificación de riesgo de mielofibrosis primaria				Clasificación de riesgo de policitemia vera	
Categoría IPSS	n (%)-n con JAK2 mutado	Puntaje de Lille	n (%)-n con JAK2 mutado	Categoría	n (%)-n con JAK2 mutado
Bajo	1 (8)-0	Bajo	3 (25)-2	Bajo	0 (0)-0
Intermedio 1	2 (17)-0	Intermedio	8 (67)-2	Intermedio	2 (40)-0
Intermedio 2	1 (8)-0	Elevado	1 (8)-1	Elevado	3 (60)-1
Elevado	8 (67)-5				

**Figura 1.** Curvas de supervivencia general en neoplasias mieloproliferativas crónicas, de acuerdo con la existencia o ausencia de la mutación JAK2 V617F.

de manera negativa (prueba log-rank, $p=0.199$) al reducir la supervivencia a 74.5 ± 38.7 meses ($2,268 \pm 1,180$ días). En la Figura 2 se compara la media de supervivencia de las tres neoplasias mieloproliferativas crónicas estudiadas.

Progresión de la enfermedad

De todos los casos estudiados, sólo un paciente con mielofibrosis primaria progresó a leucemia

mieloide aguda. También se registró un caso de progresión de trombocitemia esencial a mielofibrosis primaria.

DISCUSIÓN

Posterior a la descripción en el decenio de 1970 del cromosoma Filadelfia y la demostración del transcripto BCR-ABL en la leucemia mieloide crónica, diversas alteraciones citogenéticas y moleculares se han implicado en gran diversidad de neoplasias hematológicas.¹⁷ Un claro ejemplo de ello es que hace 15 años se realizó el descubrimiento de la mutación JAK2 en el exón 14 (también se han descrito casos acerca del exón 12 o exclusivamente del receptor de trombopoyetina),^{6,7,16,18} lo que permitió un mejor entendimiento de la policitemia vera y la trombocitemia esencial.¹⁹

Al usar los métodos más sensibles, la mutación puede identificarse en cerca de 97% de los casos de policitemia vera y 50% de trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria.²⁰ El tema se volvió más complejo cuando a partir de modelos murinos sugerentes de que el nivel de expresión de la mutación puede modificar el fenotipo,²¹ se postuló y trató de corroborar la repercusión pronóstica de los niveles de expresión de la mutación JAK2 V617F en pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas.

Guglielmelli y colaboradores analizaron en 188 pacientes con mielofibrosis primaria los niveles de expresión de JAK2 V617F, sin encontrar reper-

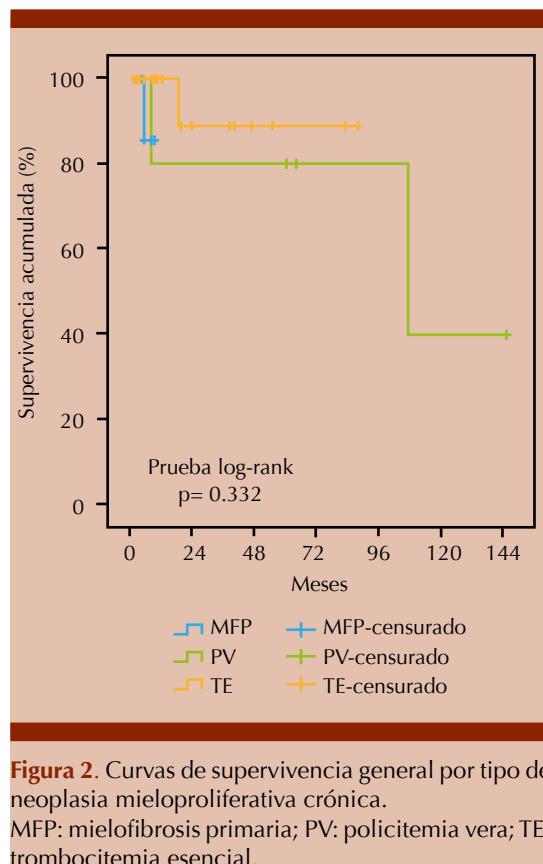


Figura 2. Curvas de supervivencia general por tipo de neoplasia mieloproliferativa crónica.
MFP: mielofibrosis primaria; PV: policitemia vera; TE: trombocitemia esencial.

cusión significativa de ésta en la supervivencia ni en la tasa de transformación a leucemia;²² aunque estudios previos indican que la baja expresión del gen JAK2 V617F en la mielofibrosis primaria se asociaba con un pronóstico adverso debido a que permite que clonas con otro tipo de mutaciones proliferen e incrementen el riesgo de transformación.²³ Esta misma situación se reproduce en la policitemia vera.

Passamonti y su grupo, luego de analizar 338 casos de policitemia vera, identificaron que la expresión por encima de 50% del gen se asoció con mayor riesgo de progresión a mielofibrosis primaria, pero no de progresión a leucemia o trombosis.²⁴ En nuestro estudio, la justificación de menor supervivencia en sujetos con la mutación se debió a que se incluyeron inicial-

mente las tres enfermedades (Figura 1), pero al subanalizar cada neoplasia mieloproliferativa crónica por separado, no se mostró diferencia significativa de supervivencia en los casos con mutación respecto a los no mutados. Semejante a otras series internacionales, los portadores de JAK2 V617F mutado mostraron cifras mayores de hemoglobina y plaquetas.

Además del papel diagnóstico y pronóstico de las mutaciones genéticas, en la actualidad también implican una posibilidad terapéutica, como ocurre con los inhibidores de la tirosina-cinasa en leucemias mieloideas crónicas. En la actualidad también se dispone de inhibidores de JAK2,^{2,25,26} aunque se diferencian de los inhibidores de la tirosina-cinasa en que no tienen un carácter curativo, más bien son coadyuvantes en la disminución de los síntomas, en particular de la esplenomegalia en la mielofibrosis primaria o la eritrocitosis en casos de policitemia vera resistente a hidroxicarbamida.²⁶⁻²⁸ Otro punto a favor de la administración de estos inhibidores es la mejoría en los índices de calidad de vida. En el ensayo clínico RESPONSE, la adición de ruxolitinib en pacientes con policitemia vera se asoció con incremento mayor de 10 puntos en las evaluaciones de salud y calidad de vida en cerca de 44% de los casos, en comparación con 9% que recibió sólo tratamiento estándar.²⁹

CONCLUSIONES

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas son enfermedades poco frecuentes entre la población atendida en nuestro centro de referencia hematológico y aunque no están exentas del subdiagnóstico, podemos afirmar que ahora, gracias a la determinación de la mutación JAK2 V617F, es menos difícil emitir un diagnóstico preciso en estos pacientes. No obstante, el valor pronóstico de esta alteración genética permanece aún en debate, en particular para población latinoamericana, por lo que se necesitan más investigaciones que amplíen el panorama epidemiológico actual de estas neoplasias

en nuestro país con estos auxiliares diagnósticos; pero, sobre todo, profundizar más en la identificación del papel pronóstico que puedan tener.

REFERENCIAS

1. Saeidi K. Myeloproliferative neoplasms: current molecular biology and genetics. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;98:375-89.
2. Thompson PA, Kantarjian HM, Cortes JE. Diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia in 2015. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1440-1454.
3. Skoda RC, Duek A, Grisouard J. Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Exp Hematol* 2015;43:599-608.
4. Labastida-Mercado N, Galindo-Becerra S, Garcés-Eisele J, Colunga-Pedraza P, et al. The mutation profile of JAK2, MPL and CALR in Mexican patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2015;8:16-21.
5. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Niravthi H, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013;369:2379-2390.
6. Viny AD, Levine RL. Genetics of myeloproliferative neoplasms. *Cancer J* 2014;20:61-65.
7. Remacha AF, Puget G, Nomdedéu JF, Estivill C, et al. Valoración de la mutación V617F del gen JAK2 en síndromes mieloproliferativos crónicos con cromosoma Filadelfia negativo. *Med Clin (Barc)* 2006;127:601-604.
8. Chen E, Mullally A. How does JAK2V617F contribute to the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014:268-276.
9. Visser O, Trama A, Maynadié M, Stiller C, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48:3257-3266.
10. De Angelis R, Minicozzi P, Sant M, Dal Maso L, et al. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000-2007: results of EUROCARE-5 population-based study. *Eur J Cancer* 2015;51:2254-2268.
11. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008;112:45-52.
12. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Delgado GJ. An addition to geographic hematology: chronic myeloproliferative diseases are infrequent in Mexican Mestizos. *Int J Hematol* 2002;75:499-502.
13. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-951.
14. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, et al. Survival and prognosis among 1,545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia* 2013;27:1874-1881.
15. Benites BD, Lima CSC, Lorand-Metze I, Delamain MT, et al. Primary myelofibrosis: risk stratification by IPSS identifies patients with poor clinical outcome. *Clin (Sao Paulo)* 2013;68:339-343.
16. Dupriez B, Morel P, Demory JL, Lai JL, et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood* 1996;88:1013-1018.
17. Goldman JM. Chronic myeloid leukemia: a historical perspective. *Semin Hematol* 2010;47:302-311.
18. Vainchenker W, Constantinescu SN. JAK/STAT signaling in hematological malignancies. *Oncogene* 2013;32:2601-2613.
19. Stein BL, Oh ST, Berenzon D, Hobbs GS, et al. Polycythemia vera: an appraisal of the biology and management 10 years after the discovery of JAK2 V617F. *J Clin Oncol* 2015;33:3953-3960.
20. Larsen TS, Pallisgaard N, Møller MB, Hasselbalch HC. The JAK2 V617F allele burden in essential thrombocythemia, polycythemia vera and primary myelofibrosis-impact on disease phenotype. *Eur J Haematol* 2007;79:508-515.
21. Oh ST, Gotlib J. JAK2 V617F and beyond: role of genetics and aberrant signaling in the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Expert Rev Hematol* 2010;3:323-337.
22. Guglielmelli P, Barosi G, Specchia G, Rambaldi A, et al. Identification of patients with poorer survival in primary myelofibrosis based on the burden of JAK2V617F mutated allele. *Blood* 2009;114:1477-1483.
23. Tefferi A, Lasho TL, Huang J, Finke C, et al. Low JAK2V617F allele burden in primary myelofibrosis, compared to either a higher allele burden or unmutated status, is associated with inferior overall and leukemia-free survival. *Leukemia* 2008;22:756-761.
24. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia* 2010;24:1574-1579.
25. Cervantes F, Pereira A. Prognostication in primary myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep* 2012;7:43-49.
26. Pasquier F, Cabagnols X, Secardin L, Plo I, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: JAK2 signaling pathway as a central target for therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14:23-35.
27. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: a decade of discoveries and treatment advances. *Am J Hematol* 2016;91:50-58.
28. Griesshammer M, Gisslinger H, Mesa R. Current and future treatment options for polycythemia vera. *Ann Hematol* 2015;94:901-910.
29. Mesa R, Verstovsek S, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Changes in quality of life and disease-related symptoms in patients with polycythemia vera receiving ruxolitinib or standard therapy. *Eur J Haematol* 2015;192-200.