

Myeloproliferative neoplasier og *JAK2*-mutasjoner

BAKGRUNN Samanhengen mellom *JAK2V617F*-mutasjonen og myeloproliferative neoplasier vart beskriven i 2005 og har etter dette bana veg for ny forståing av desse sjukdomane. Føremålet med studien var å finne førekomen av *JAK2V617F* i ein norsk pasientkohort utreda for myeloproliferativ neoplasie samt undersøkje potensielle kliniske og biokjemiske skilnader mellom mutasjonspositive og mutasjonsnegative pasientar.

MATERIALE OG METODE Laboratorium for klinisk biokjemi ved Haukeland universitetssjukehus har sidan 2006 gjort analysar av *JAK2V617F*-mutasjon ved sanntidspolymerasekjedereaksjon (PCR). I denne studien innhenta vi resultat frå alle *JAK2V617F*-mutasjonsanalysar gjort i perioden 2006–12. Resultata er samanlikna med kliniske opplysningar frå elektronisk pasientjournal.

RESULTAT Av 803 pasientar som fekk utført analysen, fekk 156 påvist mutasjonen (19,4 %), medan 216 var diagnostiserte med ein myeloproliferativ tilstand. 81 av 108 pasientar diagnostiserte med polycythaemia vera (75,0 %), 55 av 92 med essensiell trombocytose (59,8 %) og åtte av 16 pasientar med myelofibrose (50,0 %) hadde mutasjonen. Mutasjonspositive pasientar med polycythaemia vera hadde auka nivå av blodplater og leukocytter. Mutasjonsnegative hadde lågare debutalder og var oftare røykare. Mutasjonspositive pasientar med essensiell trombocytose hadde auka nivå av hemoglobin, hematokrit og leukocytter.

TOLKING *JAK2V617F* er ein essensiell diagnostisk markør ved myeloproliferative neoplasier og er assosiert med ulikskapar i fenotype ved desse tilstandane.

Myeloproliferative neoplasier er ei gruppe tilstandar karakteriserte av klonal vekst i ei eller fleire hematopoetiske cellelinjer. Gruppen inkluderer kronisk myelogen leukemi, polycythaemia vera, essensiell trombocytose og primær myelofibrose. Kronisk myelogen leukemi har eit anna etiologisk opphav enn dei tre andre og er assosiert med ein resiprok translokasjon mellom kromosom 9 og kromosom 22, noko som fører til danning av philadelphia-kromosom. Vi skil såleis mellom philadelphia-kromosompositive og philadelphia-kromosomnegative myeloproliferative neoplasier.

Tilstandane har ein samla årleg insidens på rundt 2–3/100 000 (1–3). Ettersom polycythaemia vera og essensiell trombocytose er lågmaligne i sin natur, er prevalensen høgare enn insidensen, på rundt 50/100 000 for begge. Myelofibrose er ein meir høgmalignt sjukdom med dårlegare prognose og har ein prevalens på omkring 5/100 000 (1–4).

Sjukdomane karakteriserast av overproduksjon av modne, funksjonelle blodceller, frå ein eller fleire av dei myeloide cellerekene i beinmargen, ofte også i lever og milt. Det kliniske gangen er langvarig, med trombose- og blødingsrisiko samt tendens til fibroseutvikling og sjeldnare transformasjon til meir høgmalignt blodsjukdomar som myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi (5).

Slektskapen mellom dei philadelphiakro-

mosomnegative myeloproliferative sjukdomane atterspeglar seg også i den molekylære patogenesen. Genet *JAK2* er lokalisert i posisjon 24 på kromosom 9 og kodar for ein tyrosinkinase som verkar nedstrøms for aktivering av cytokinreseptorar (fig 1). Kunnskap om rolla til *JAK2* i signalveggar relatert til hematopoese førte til hypotesen om at ein mutasjon i dette genet kunne vere relatert til patogenesen.

I 2005 fann fire uavhengige forskingsgrupper ein somatisk mutasjon i *JAK2*-genet som førte til ein valin-til-fenylalanin-substitusjon i kodon 617 og dermed auka tyrosin-fosforylering og aktivitet gjennom intracellulære signalveggar (6–10). Nomenklaturen er derfor skriva som *JAK2V617F*, heretter omtala som *JAK2*-mutasjonen. Mutasjonen gjer at hematopoetiske celler vert meir sensitive for vekstfaktorar som erythropoietin og trombopoietin, med auka proliferasjon i myeloide cellelinjer som resultat. Påvising av *JAK2*-mutasjonen vart inkludert i dei diagnostiske kriteria til Verdas helseorganisasjon for myeloproliferative neoplasier i 2008 (11, 12).

Det er tidlegare skildra at pasientar med *JAK2*-positiv myeloproliferativ tilstand har andre fenotypiske karakteristika enn pasientar med *JAK2*-negativ sjukdom (13–15). Analyse av *JAK2*-mutasjonen vart tilgjengeleg i Noreg i 2006. Føremålet med denne studien var å sjå på førekomen av mutasjonen i ei norsk pasientkohort utreda for myelo-

Henry Almedal

Det medisinsk-odontologiske fakultet
Universitetet i Bergen

Marta Vorland

Laboratorium for klinisk biokjemi
Haukeland universitetssjukehus

Aasne K. Aarsand

Laboratorium for klinisk biokjemi
Haukeland universitetssjukehus
og
Norsk kvalitetsforbedring av
laboratorievirksomhet utenfor sykehus (NOKLUS),
Haraldsplass Diakonale sykehus

Ida-Sofie Grønningsæter

Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssjukehus
og
Klinisk institutt 2
Det medisinsk-odontologiske fakultet
Universitetet i Bergen

Øystein Bruserud

Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssjukehus
og
Klinisk institutt 2
Det medisinsk-odontologiske fakultet
Universitetet i Bergen

Håkon Reikvam

hakon.reikvam@med.uib.no
Medisinsk avdeling
Haraldsplass Diakonale sykehus

 Engelsk omsetjing på www.tidsskriftet.no

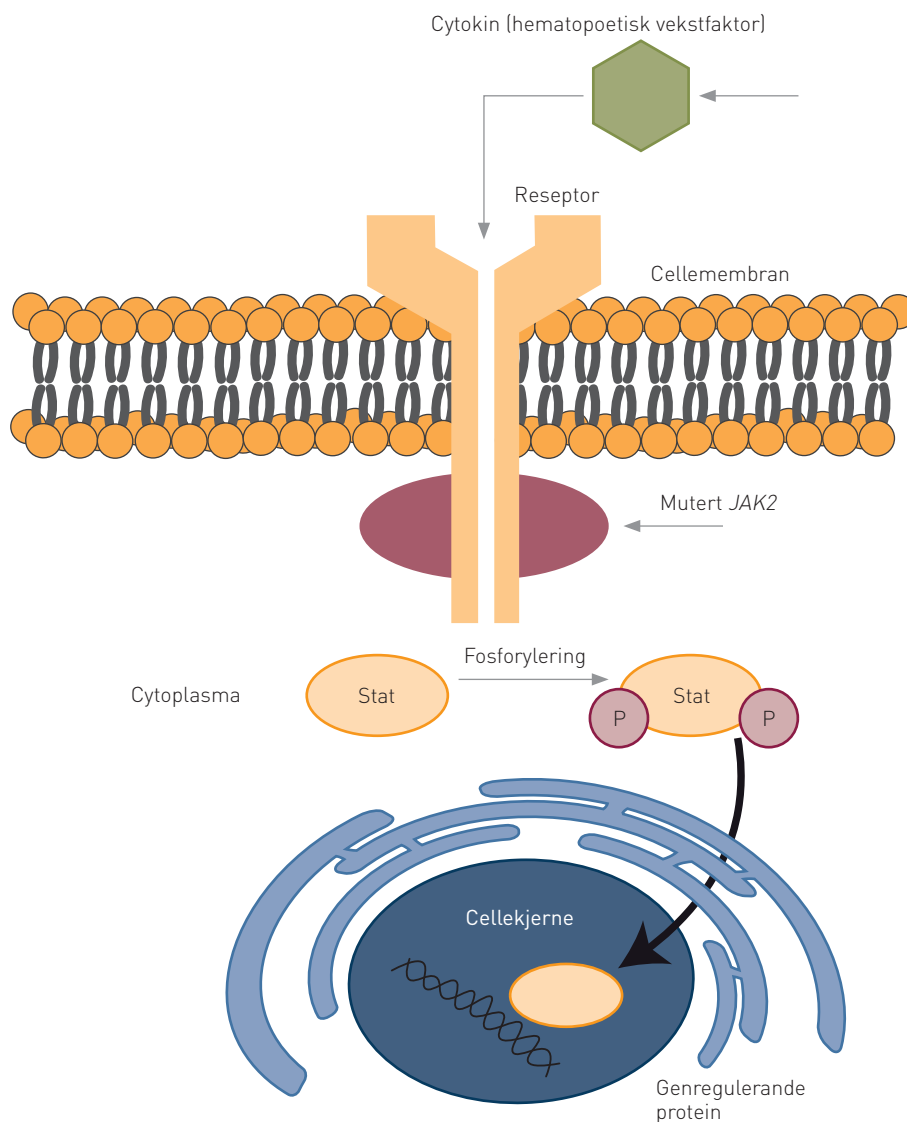
HOVUDBODSKAP

Myeloproliferative neoplasier er karakteriserte av auka produksjon i ei eller fleire myeloide cellerekker, ofte assosiert med ein punktmutasjon i *JAK2*-genet på kromosom 9.

I ein kohort på 803 pasientar undersøkte ved Haukeland universitetssjukehus i perioden 2006–12 fekk 19 % påvist denne mutasjonen

JAK2V617F-positive og *JAK2V617F*-negative myeloide neoplasier hadde ulike kliniske og biokjemiske karakteristika

Ein fann ein lågare førekomen av mutasjonen ved polycythaemia vera enn det som er rapportert tidlegare, noko som sannsynleggjer at ikkje alle pasientane ville fylt dagens diagnostiske kriterium for sjukdomen



Figur 1 JAK2-signalering. JAK2 er ein kinase uttrykt i hematopoetiske celler som blir stimulert når cytokin eller hematopoetiske vekstfaktorar bind seg til han. Aktivering fører til konformasjonsendring, med påfølgande fosforylering og aktivering av intracellulære signalvegar, spesielt STAT-signalvegen (signaltransduser og aktivator av transkripsjon). I celler med mutert JAK2 er det konstant auka signalering via denne signalvegen, noko som gjev auka celleproduksjon og celledifferensiering av myeloide celler

proliferativ neoplasi samt undersøke om påvising av mutasjonen var karakterisert av spesielle biokjemiske og kliniske kjenneteikn.

Materiale og metode

Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland universitetssjukehus, har sidan 2006 tilbydd analyse for *JAK2*-mutasjonen, utført på DNA isolert frå leukocyttar i fullblod (16). Metoden er basert på ein sanntidspolymerasekjedereaksjon (PCR) (16), og resultat vert rapporterte som allelbyrde (mengde mutert *JAK2* av total *JAK2* i prosent). Deteksjonsgrensa er på 0,1 %, og ved resultat under dette blir pasienten karakterisert som *JAK2*-negativ. Låg allelbyrde vert definert som $\text{ratio} \% 0,1 < \epsilon < 25$, høg allelbyrde som $\text{ratio} \% 25 < \epsilon < 100$. I

perioden 2006–08 vart *JAK2*-mutasjonsanalysen gjort med ein annan PCR-metode, med deteksjonsgrensa på 2 % (17).

Med godkjenning av den regionale etiske komiteen (REK vest, referansenummer 2011/2278) henta vi inn kliniske opplysningar om pasientar der *JAK2*-mutasjonsanalysen blei utført i perioden 2006–12. Av dei totalt 1 613 registrerte prøvane vart dubletter (same pasient) og prøver frå pasientar utanfor Helse Bergen ikkje tatt med, då kliniske opplysningar berre var tilgjengelege frå elektronisk pasientjournal (DIPS) tilhøyrande Helse Bergen. Den totale studiepopulasjonen vart 803 pasientar.

Innhenta klinisk informasjon omfatta diagnose stilt av behandlande lege og følgjande variablar ved diagnosetidspunktet: alder,

mutasjonsstatus, allelbyrde, hematologiske blodprøver, røykestatus og komplikasjonar. Beinmargsbiopti og eventuelt ytterlegare diagnostisk utgreiing var gjort der behandlande lege meinte det var indisert.

Statistikkprogrammet SPSS15.0 vart brukt til kalkulasjonar og grafisk framstilling. For statistiske analysar vart khikvadrattest, Fishers eksakte test og t-test brukt. P-verdiar $< 0,05$ vart rekna som statistisk signifikante.

Resultat

Diagnostikk av myeloproliferative neoplasier

Av dei 803 pasientane fekk 156 påvist *JAK2*-mutasjonen (19,4 %). Ut frå opplysningar frå elektronisk pasientjournal hadde 216 blitt diagnostisert med ein myeloproliferativ tilstand.

Av dei var 144 (66,7%) *JAK2V617F*-positive og 72 (33,3%) *JAK2V617F*-negative (fig 2).

Diagnostisk fordeling

Av dei 216 pasientane som var diagnostiserte med myeloproliferativ tilstand, var følgjande diagnosar registrerte: 108 polycythaemia vera (50,0%), 92 essensiell trombocytose (42,6%) og 16 myelofibrore (7,4%).

Fordelinga av påvist *JAK2*-mutasjon var ulik mellom dei ulike diagnosane (fig 3). 81 av dei 108 pasientane med polycythaemia vera (75,0%), 55 av dei 92 med essensiell trombocytose (59,9%) og åtte av dei 16 med primær myelofibrore (50,0%) fekk påvist mutasjonen. Ettersom det var få pasientar som var diagnostisert med myelofibrore, blei ytterlegare analysar berre utført for det øvrige pasientmaterialet.

Biokjemiske og kliniske variablar ved polycythaemia vera

Hjå pasientar med polycythaemia vera var gjennomsnittleg trombocytverdi ved diagnosetidspunktet over dobbelt så høg hos mutasjonspositive som hos mutasjonsnegative (tab 1). Verdiane av leukocytar og laktatdehydrogenase var også signifikant auka hos mutasjonspositive. Vidare var alderen ved diagnosetidspunktet distinkt lågare hjå mutasjonsnegative. Desse var også oftare røykarar enn dei mutasjonspositive.

Kvinner var i overvekt hos dei mutasjonspositive, medan det hjå dei mutasjonsnegative var eit lite mannleg fleirtal. For verdiar av hemoglobin og erytrocyttvolumfraksjon (EVF) var det ingen tydeleg skilnad mellom mutasjonsgruppene. Det vart heller ikkje funne nokon relasjon mellom mutasjonsstatus og førekomst av trombose (tab 2).

Biokjemiske og kliniske variablar ved essensiell trombocytose

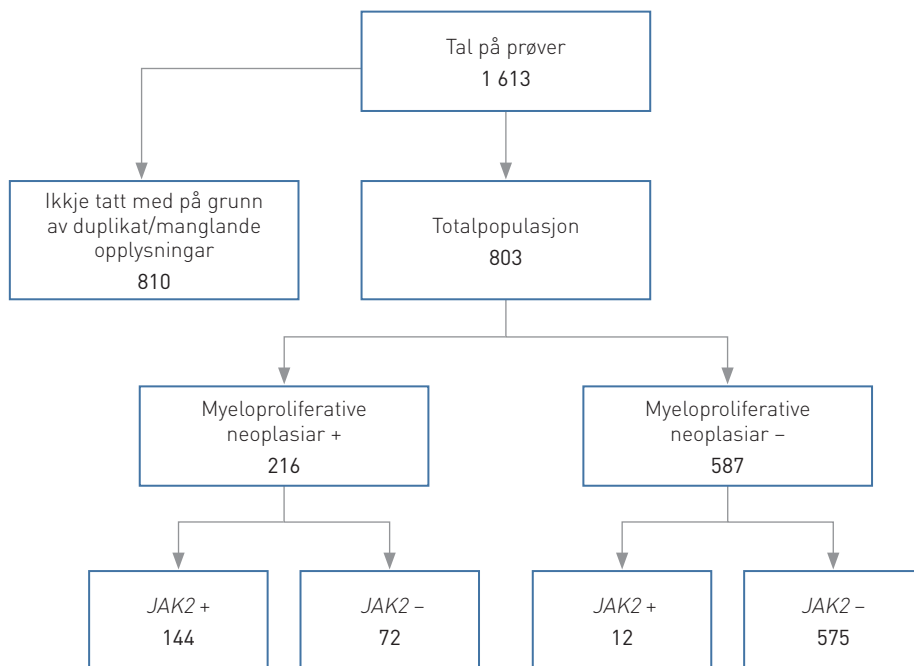
Hemoglobinnivået ved diagnosetidspunktet var i gjennomsnitt høgare hjå mutasjonspositive enn hjå mutasjonsnegative. Ein fann for dei mutasjonspositive også signifikant auka verdiar av erytrocyttvolumfraksjon og leukocytar (tab 1). Det var høgare førekomst av arteriell trombose hjå dei mutasjonspositive, men funnet var ikkje statistisk signifikant (tab 2).

For dei resterande variablane var det heller ingen signifikante skilnader mellom subgruppene.

Høg allelbyrde og auka risiko for komplikasjonar

Det var registrert opplysningar om allelbyrde for totalt 143 pasientar. 39 av desse (27%) hadde høg allelbyrde, medan dei øvrige 104 (73%) hadde låg.

Vi fann ingen signifikant skilnad i førekomst av trombosar mellom desse gruppene,



Figur 2 Oversikt over pasientpopulasjonen, påvist/ikkje-påvist myeloproliferativ neoplasi og *JAK2*-mutasjonsstatus

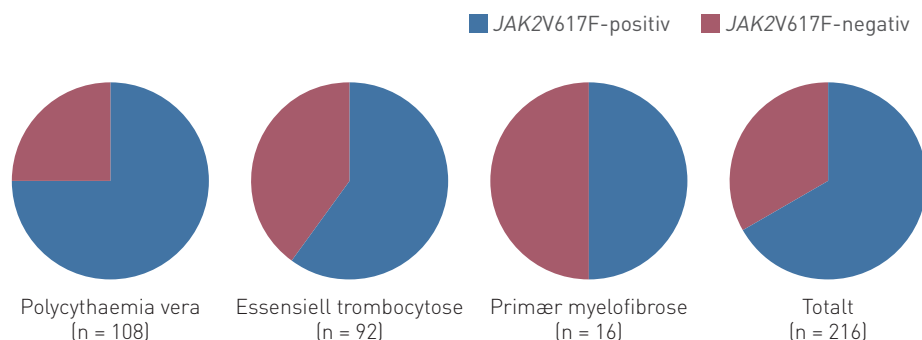
men det var auka førekomst av transformasjon til meir høggradig malign sjukdom hjå dei med høg allelbyrde samanlikna med dei med låg, høvesvis 13,9% og 4,0% ($p = 0,046$).

Diskusjon

I denne studien har vi sett på førekomst av *JAK2*-mutasjonen i ei stor pasientkohort undersøkt med spørsmål om myeloproliferativ neoplasi. Rundt ein femdel av pasientane fekk påvist mutasjonen. Dette er ikkje til hinder for at fleire av dei med negativt resultat òg hadde ein myeloproliferativ sjukdom. I tillegg til den klassiske *JAK2*-mutasjonen, *JAK2V617F*, har ein dei siste åra også oppdaga ei rekkje andre mutasjonar som er relatert til desse tilstandane.

I tidlegare studiar har ein funne at mutasjon i ekson 12 av *JAK2*-genet finst hjå om lag 3% av pasientane med polycythaemia vera (18), mens mutasjonar i genot som kodar for trombopoietinreseptor (*MPL*) (19) finst hjå om lag 3% av dei med essensiell trombocytose og hjå 10% av dei med primær myelofibrore. Status før 2013 var like fullt at det ikkje var identifisert nokon årsaksforklaring for 30–45% av pasientane med essensiell trombocytose og primær myelofibrore. Ved bruk av eksomsekvensering fann to forskingsgrupper dette året somatiske mutasjonar i *CALR*-genet hjå 25–35% av desse pasientane (20, 21).

På grunn av desse resultatane kan ein i dag difor forklare inntil 97% av alle tilfelle av



Figur 3 *JAK2*-mutasjonsstatus hos pasientar med myeloproliferativ neoplasi. Fordeling av *JAK2*-mutasjonspositive pasientar med polycythaemia vera (81 av 108; 75,0%), essensiell trombocytose (55 av 92; 59,8%), primær myelofibrore (8 av 16; 50,0%) og alle med påvist myeloproliferativ neoplasi (144 av 216; 66,7%)

Tabell 1 Skilnader i hematologiske variablar og alder for *JAK2V617F*-positive og *JAK2V617F*-negative pasientar med polycythaemia vera og essen- siell trombocytose. P-verdiar gitt ut ifrå t-test (tosidig). Frekvensen varierer mykje grunna manglande pasientopplysningar

Variabel	Polycythaemia vera, <i>JAK2V617F</i> -positiv		Polycythaemia vera, <i>JAK2V617F</i> -negativ		P-verdi	Essensiell trombocytose, <i>JAK2V617F</i> -positiv		Essensiell trombocytose, <i>JAK2V617F</i> -negativ		P-verdi
	Gjennom- snitt (SD)	Tal	Gjennom- snitt (SD)	Tal		Gjennom- snitt (SD)	Tal	Gjennom- snitt (SD)	Tal	
Hemoglobin (g/100 ml)	17,0 (2,5)	65	17,5 (1,6)	18	0,43	14,4 (1,6)	48	13,1 (1,3)	34	< 0,01
EVF	0,54 (0,08)	54	0,52 (0,05)	14	0,64	0,43 (0,06)	23	0,39 (0,04)	24	0,01
Leukocytter ($\cdot 10^9/l$)	12,9 (7,5)	62	8,6 (3,1)	17	0,02	11,8 (5,8)	48	8,8 (3,7)	34	< 0,01
Trombocytter ($\cdot 10^9/l$)	551 (290)	63	268 (87)	17	< 0,01	842 (273)	50	859 (329)	35	0,79
Laktatdehydrogenase (U/l)	289 (130)	34	198 (48)	13	0,02	235 (73)	26	244 (80)	25	0,68
Alder (år)	66,6 (15,0)	72	55,0 (14,8)	23	< 0,01	66,0 (13,8)	51	61,3 (19,5)	35	0,23

myeloproliferativ neoplasi med mutasjonar i *JAK2*-, *MPL*- eller *CALR*-gena (20). Analyse for mutasjonar i *MPL*- og *CALR*-gena er no tilgjengeleg ved Haukeland universitets- sjukehus, men eventuelle resultat er ikkje inkludert i denne studien.

Det har vore drøfta om eit alternativt skilje mellom *JAK2*-mutasjonspositive og *JAK2*- mutasjonsnegative myeloproliferative neoplasier hadde vore ei betre inndeling. Før- setnaden for dette er at mutasjonsnegative har ein distinkt ulik fenotype. Ein har vidare tenkt seg at mutasjonspositiv myeloprolif- erativ neoplasi fordeler seg langs eit konti- numm etter allebyrde. Forsøk frå dyremodel- lar har tidlegare vist at ekspresjonsnivået av

JAK2-mutasjonen er viktig for utvikling av ein bestemt sjukdom (22, 23).

Ettersom analyse av *JAK2*-mutasjonen vart etablert som ein integrert del av ut- greinga av pasientar med mistenkt myelo- proliferativ neoplasi (11), skal i utgangs- punktet alle som er greidd ut for mistanke om desse tilstandane i Helse Bergen ha fått gjort denne analysen i tidsrommet frå 2006 til februar 2012.

Det er iaugefallande at så mange som 25% av dei med polycythaemia vera var mutasjonsnegative, då dette avvik frå funn i internasjonal litteratur, der ein rapporterer < 10% (20, 24). Det er nok lite sannsynleg at diskrepansen skuldast analysemetoden,

feil i tidlegare artiklar eller særnorsk epide- miologi. Ei meir sannsynleg forklaring er ein viss grad av overdiagnostisering av poly- cythaemia vera og at pasientar med andre former for polycytemi har fått denne diagno- sen på feil grunnlag.

Generelt er polycytemi ei fellesnemning for tilstandar med forhøga hematokrit, og ein skil mellom absolutte og relative poly- cytemiar (25). Ved absolutt polycytemi er det patologisk høgt totalt erytrocyttvolum, som ved polycythaemia vera, medan det ved relative polycytemiar er normalt erytrocytt- volum, men likevel høgare hematokrit. Sek- kundære polycytemiar er absolutte poly- cytemiar som ofte skuldast hypoksi relatert

Tabell 2 Skilnader i kjønn, røykevanar og påvist venøs og arteriell trombose mellom *JAK2V617F*-positive og *JAK2V617F*-negative pasientar med poly- cythaemia vera og essen siell trombocytose i tal og prosent. P-verdiar gitt ut ifrå khikvadratstest og Fischers eksakte test (tosidig). Frekvensen (n) vari- erer mykje grunna manglande pasientopplysningar

Variabel	Polycythaemia vera		P-verdi	Essensiell trombocytose		P-verdi
	<i>JAK2V617F</i> -positiv	<i>JAK2V617F</i> -negativ		<i>JAK2V617F</i> -positiv	<i>JAK2V617F</i> -negativ	
Kjønn			0,12			0,16
Mann	34 (42)	16 (59)		16 (29)	16 (43)	
Kvinne	47 (58)	11 (41)		39 (71)	21 (57)	
Røyking			0,01			0,31
Ja	23 (38)	17 (68)		26 (55)	14 (44)	
Nei	38 (62)	8 (32)		21 (44)	18 (56)	
Trombose			0,55			0,10
Ingen	34 (42)	11 (41)		22 (41)	21 (57)	
Arteriell	33 (41)	11 (41)		27 (51)	13 (35)	
Venøs	6 (7)	4 (15)		1 (2)	3 (8)	
Arteriell og venøs	8 (10)	1 (4)		3 (6)	0 -	

til underliggjande hjarte- og lungesjukdom. Relativ polycytemi er assosiert med røyking, og stor røyking kan vere årsak til sekundær polycytemi (25).

Noko som støttar opp om at det har vore ein viss grad av overdiagnostisering, er ein nesten dobbelt så høg frekvens av røyking hjå dei med *JAK2*-mutasjonsnegativ polycythaemia vera (38 % mot 68 %) samt lågare grad av leuko- eller trombocytose i gruppa som er *JAK2*-mutasjonsnegativ. Pasientar med polycythaemia vera har i motsetnad til dei med ei anna form for polycytemi ofte også ein viss grad av trombocytose og leukocytose (24). Dei som er positive for *JAK2*-ekson 12-mutasjon, har derimot ofte isolert erythrocytose (18, 26).

I tillegg kjem at PCR-analysene gjort i den første tidsperioden (2006–08) hadde høgare deteksjonsgrense for *JAK2*-mutasjonen (17), noko som kan ha ført til at nokre pasientar med låg allelbyrde fram til 2008 ikkje vart klassifiserte som *JAK2*-mutasjonspositive. Øvrige avgrensingar som ligg i studien er at diagnosen som er sett, er vurdert ut frå skjønet til behandlande lege og ikkje er prøvd nærare.

For essensiell trombocytose har tidlegare forskning vist høgare hemoglobinnivå, redusert nivå av erythropoietin og auka leukocytar for *JAK2*-mutasjonspositive pasientar enn hjå *CALR*-positive (27). I vår pasientkohort er ikkje *MPL*- eller *CALR*-mutasjonar undersøkt, men ein reknar med at ein stor del av *JAK2*-mutasjonsnegative pasientar med essensiell trombocytose og primær myelofibroose vil vere positive for desse markørane. Våre data viser signifikant elevert nivå for hemoglobin, hematokrit og leukocytar hos den *JAK2*-mutasjonspositive pasientkohorten. Dette er i tråd med oppfatninga at *JAK2V617F*-mutasjonen er relatert til ein meir aggressiv undergruppe av essensiell trombocytose enn andre mutasjonar (28).

JAK2-mutasjonen har sidan 2005 vist seg å vere ein viktig markør i diagnostiseringa av myeloproliferative neoplasier. Dei tidlegare WHO-diagnosekriteria omfatta ikkje *MPL*- eller *CALR*-mutasjonar (12), men dei er no innlemma i den nye WHO-klassifiseringa (24, 29) og implementert i diagnosekriteria i det nasjonale handlingsprogrammet med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsjukdomar (30). Monitorering av *JAK2*-mutasjonsallelbyrde kan òg vere indisert etter allogen beinmargstransplantasjon for primær myelofibroose og vil i framtida også kunne spele ei rolle ved å identifisere pasientar med auka risiko for tilbakefall (4, 31).

JAK2V617F-analysar er saman med andre mutasjonsanalysar – for *JAK2* ekson 12, *MPL* og *CALR* – sentrale markørar i utgreiingsbeidet for pasientar der det er mistanke om

myeloproliferative neoplasier. Vi har i studien vår vist at det sannsynlegvis har vore ei overdiagnostisering av polycythaemia vera, slik at ikkje alle som tidlegare har fått ein slik diagnose ville oppfylt dagens kriterier. *JAK2*-mutasjonspositive myeloproliferative neoplasier har ulike kliniske trekk som skil dei frå dei mutasjonsnegative, og det er mulig framtidig risikoklassifisering og behandlingalgoritmar vil ta omsyn til dette.

Forfattarane har fått støtte til forskinga frå Helse Vest, Kreftforeningen, Caroline Musæus Aarsvolds fond og Eivind Møllbach Pedersens fond.

Henry Almedal (f. 1989)

er medisinstudent.

Forfattaren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgjev ingen interessekonflikar

Marta Vorland (f. 1973)

har ein ph.d.-grad i molekylærbiologi. Ho er medlem av Management Committee for COST Action BM 0902 Network of experts in the diagnosis of myeloproliferative disorders (MPD)/MPN&MPNr-EuroNet.

Forfattaren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgjev ingen interessekonflikar

Aasne K. Aarsand (f. 1973)

er ph.d., overlege og spesialist i medisinsk biokjemi. Ho er medlem av Management Committee for COST Action BM 0902 Network of experts in the diagnosis of myeloproliferative disorders (MPD)/MPN&MPNr-EuroNet.

Forfattaren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgjev ingen interessekonflikar

Ida-Sofie Grønningsæter (f. 1985)

er lege og ph.d.-stipendiat.

Forfattaren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgjev ingen interessekonflikar

Øystein Bruserud (f. 1955)

er overlege, dr.med. og professor i hematologi. Han har lang forskingserfaring, i hovudsak knytta til myeloide malignitetar. Han er med i arbeidsgruppa som har utforma og revidert det nasjonale handlingsprogrammet for hematologiske malignitetar.

Forfattaren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgjev ingen interessekonflikar

Håkon Reikvam (f. 1978)

er ph.d. og lege i spesialisering i indremedisin og hematologi.

Forfattaren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgjev ingen interessekonflikar

Litteratur

- Mehta J, Wang H, Iqbal SU et al. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leuk Lymphoma* 2014; 55: 595–600.
- Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF et al.

How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2014; 89: 581–7.

- Anderson LA, McMullin MF. Epidemiology of MPN: what do we know? *Curr Hematol Malig Rep* 2014; 9: 340–9.
- Ghanima W, Knutsen H, Delabie J et al. Primær myelofibroose – patogenese, diagnostikk og behandling. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013; 133: 1946–50.
- Rampal R, Mascarenhas J. Pathogenesis and management of acute myeloid leukemia that has evolved from a myeloproliferative neoplasm. *Curr Opin Hematol* 2014; 21: 65–71.
- James C, Ugo V, Le Couédic JP et al. A unique clonal *JAK2* mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005; 434: 1144–8.
- Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase *JAK2* in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365: 1054–61.
- 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: 387–97.
- Kralovics R, Passamonti F, Buser AS et al. A gain-of-function mutation of *JAK2* in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 352: 1779–90.
- Reikvam H, Nepstad I, Tamburini J. Predicting effects of kinase inhibitor in therapy for myeloid malignancies – the challenges in capturing disease heterogeneity. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22: 1365–70.
- Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: *JAK2*, *MPL*, *TET2*, *ASXL1*, *CBL*, *IDH* and *IKZF1*. *Leukemia* 2010; 24: 1128–38.
- WHO. World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4. utg. Lyon: International Agency for Cancer, 2008.
- Spivak JL, Considine M, Williams DM et al. Two clinical phenotypes in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2014; 371: 808–17.
- Kiladjian JJ. The spectrum of *JAK2*-positive myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 212: 561–6.
- Reikvam H, Tiu RV. Venous thromboembolism in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Leukemia* 2012; 26: 563–71.
- Larsen TS, Christensen JH, Hasselbalch HC et al. The *JAK2* V617F mutation involves B- and T-lymphocyte lineages in a subgroup of patients with Philadelphia-chromosome negative chronic myeloproliferative disorders. *Br J Haematol* 2007; 136: 745–51.
- Jones AV, Kreil S, Zoi K et al. Widespread occurrence of the *JAK2* V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2005; 106: 2162–8.
- Scott LM, Tong W, Levine RL et al. *JAK2* exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 459–68.
- Pikman Y, Lee BH, Mercher T et al. *MPLW515L* is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med* 2006; 3: e270.
- Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ et al. Somatic *CALR* mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated *JAK2*. *N Engl J Med* 2013; 369: 2391–405.
- Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013; 369: 2379–90.
- Lacout C, Pisani DF, Tulliez M et al. *JAK2V617F* expression in murine hematopoietic cells leads to MPD mimicking human PV with secondary myelofibrosis. *Blood* 2006; 108: 1652–60.
- Geetha JP, Arathi CA, Shalini M et al. *JAK2* Negative Polycythemia Vera. *J Lab Physicians* 2010; 2: 114–6.
- Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM et al. Rationale for revision and proposed changes of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. *Blood Cancer J* 2015; 5: e337.

>>>

25. Berentsen S. Sekundære og relative polycytemier: Indikasjon for venesection? *Indremedisinen* 2015; 1: 16–9.
26. Pietra D, Li S, Brisci A et al. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders. *Blood* 2008; 111: 1686–9.
27. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood* 2014; 123: 1552–5.
28. Rumi E, Pietra D, Ferretti V et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood* 2014; 123: 1544–51.
29. 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: 2391–405.
30. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. <http://legeforening.no/Fagmed/Norsk-selskap-for-hematologi/Handlingsprogrammer/> (12.9.2016).
31. Borowczyk M, Wojtaszewska M, Lewandowski K et al. The JAK2 V617F mutational status and allele burden may be related with the risk of venous thromboembolic events in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res* 2015; 135: 272–80.

Motteke 10.2. 2016, første revisjon sendt inn 1.6. 2016, godkjent 12.9. 2016. Redaktør: Ragnhild Ørstavik.