







# Esansiyel Trombositoz ve Polistemia Vera Tanılı Hastalarda CRP, TNF, VEGF, FGF ve PNTX Kan Düzeylerinin Araştırılması

## CRP, TNF, VEGF, FGF and PNTX Blood Levels in Patients with Essential Thrombocytosis and Polistemia Vera

 Cengiz CEYLAN<sup>a</sup>,  
 Murat AKŞİT<sup>b</sup>,  
 Mehmet Can UĞUR<sup>c</sup>,  
 Merve ZEYTİNLİ AKŞİT<sup>d</sup>,  
 Bilge TAŞKIRAN<sup>e</sup>,  
 Ayfer ÇOLAK<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Hematoloji Kliniği,  
<sup>b</sup>İç Hastalıkları Kliniği,  
<sup>c</sup>Tıbbi Biyokimya Kliniği,  
 Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
 Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
 İzmir, TÜRKİYE  
<sup>d</sup>Tıbbi Biyokimya Kliniği,  
 Giresun Üniversitesi  
 Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Eğitim ve  
 Araştırma Hastanesi,  
 Giresun, TÜRKİYE  
<sup>e</sup>Hematoloji Kliniği,  
 Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
 Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
 İzmir, TÜRKİYE  
<sup>f</sup>Giresun Halk Sağlığı Laboratuvarı,  
 Giresun, TÜRKİYE

Received: 14 Jun 2019

Received in revised form: 08 Sep 2019

Accepted: 10 Sep 2019

Available online: 20 Sep 2019

Correspondence:

Mehmet Can UĞUR  
 Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
 Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
 Hematoloji Kliniği, İzmir,  
 TÜRKİYE/TURKEY  
 med.can@hotmail.com

**ÖZET Amaç:** Kronik miyeloproliferatif hastalıklar (MPN), süregelen bir inflamasyonla birlikte seyredir. Bu süregelen inflamasyon, akut miyeloid lösemiye ilerleme, ikincil maligniteler, tromboemboli ve ikincil inflamatuvar hastalıkların gelişimi açısından bir risk faktörü oluşturur. Bu çalışmada, polistemia vera (PV) ve esansiyel trombositoz (ET) tanılı hastalarımızda inflamatuvar mediyatörlerin düzeylerini araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 30 PV ve 30 ET hastası, 28 sağlıklı kontrol grubu alındı. Her 3 gruptan TNF, VEGF, FGF, PNTX, CRP, yaş, hemoglobin düzeyi, lökosit ve trombosit sayısı, ET tanılı hastaların CALR, JAK-2, MPL mutasyonu verileri kaydedildi. Veriler istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi. **Bulgular:** PV, ET ve kontrol grubundaki hastaların yaş ortalamaları sırasıyla 63,5, 54,2, 62,7 bulundu. PV hastalarının kontrol grubuna göre CRP değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. PV ve ET gruplarının kontrol grubuna göre TNF, FGF, PNTX değerlerinde anlamlı farklılık yoktu. PV grubunun kontrol grubuna göre VEGF değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak, ET grubunda bu artış anlamlı bulundu (p=0,008). ET grubunda 5 hastada CALR, 15 hastada JAK-2 mutasyonu pozitif. Hiç MPL mutasyonu saptanmadı. 8 hasta ise üçlü negatif bulundu. CALR, JAK-2 pozitif ve üçlü negatif hastaların TNF, VEGF, FGF, PNTX değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. JAK-2 pozitif saptanan hastaların allel yükü ile CRP değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptandı (p=0,005). Ancak TNF, VEGF, FGF ve PNTX ile istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. **Sonuç:** Süregelen inflamasyon, MPN patogenezi ve klinik seyrinde önemli bir rol oynamaktadır. İnflamatuvar mediyatörlerin MPN'deki rolünün daha net anlaşılabilmesi için daha geniş serilerle randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Esansiyel trombositoz; polistemia vera; inflamasyon

**ABSTRACT Objective:** Chronic myeloproliferative neoplasms (MPN) are associated with chronic inflammation. This chronic inflammation is a risk factor for progression of acute myeloid leukemia, secondary malignancies, thromboembolism and the development of secondary inflammatory diseases. We aimed to investigate the levels of inflammatory mediators in patients with polistemia vera (PV) and essential thrombocytosis (ET). **Material and Methods:** Thirty patients with PV and 30 ET and 28 healthy controls were included in study. TNF, VEGF, FGF, PNTX, CRP, age, hemoglobin level, leukocyte and platelet count, CALR, JAK-2, MPL mutation of patients with ET were recorded. Data were evaluated by statistical methods. **Results:** The mean age of the patients in the PV, ET and control groups was 63.5, 54.2, 62.7, respectively. There was no statistically significant difference between the CRP values of the PV patients according to the control group. There was no significant difference in the TNF, FGF and PNTX values of the PV and ET groups compared to the control group. The increase in VEGF values of the PV group compared to the control group was not statistically significant. However, this increase was significant in the ET group (p=0.008). CALR in 5 patients and JAK-2 mutation in 15 patients were positive in the ET group. No MPL mutations were detected. 8 patients were found to be triple negative. There was no statistically significant difference between the TNF, VEGF, FGF, PNTX values of CALR, JAK-2 positive and triple negative patients. A statistically significant difference was found between allele load and CRP values of patients with JAK-2 positive (p=0.005). However, there was no statistically significant difference between TNF, VEGF, FGF and PNTX. **Conclusion:** Chronic inflammation -lays an important role in the pathogenesis and clinical course of MPN. Randomized controlled trials with larger series are needed to better understand the role of inflammatory mediators in MPN.

**Keywords:** Essential thrombocytosis; polycythemia vera; inflammation

**K**ronik miyeloproliferatif neoplaziler (MPN), klonal kök hücre hastalıklarıdır.<sup>1</sup> Bu hastalık grubu süregelen bir inflamasyon ile seyrederek ve akut miyeloid lösemi (AML)'ye ilerleme, ikincil maligniteler, tromboemboli, ülseratif kolit ve romatoid artrit gibi ikincil inflamatuvar hastalıkların gelişimi açısından bir risk faktörü oluşturur.<sup>2-5</sup>

MPN'lerde, bir inflamatuvar belirteç olan C-reaktif protein (CRP)'in tromboembolik olay ve AML'ye ilerleme ile ilişkisi gösterilmiştir.<sup>6,7</sup> Bu nedenle, inflamatuvar süreçlerde rol alan başka belirteçlerin de MPN seyrinde artış göstermesi beklenmektedir.

Özellikle, bazal fibroblast büyüme faktörü [fibroblast growth factor (FGF-b)], interlökin-8 (IL-8), vasküler endotelial büyüme faktörü [vascular endothelial growth factor (VEGF)], hepatik büyüme faktörü, platelet derive büyüme faktörü reseptörü, transforme edici büyüme faktörü, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve pentraksin (PNTX) MPN'nin kemik iliği mikroçevresinde inflamasyon patogeneğinde rol oynayan önemli mediyatörlerdir.<sup>8-11</sup>

Bu çalışmada, polistemia vera (PV) ve esansiyel trombositoz (ET) tanısı olan hastalarımızda CRP, iskemi-modifiye albumin (IMA), TNF, FGF, PNTX, VEGF düzeylerinin kesitsel olarak araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 18 yaşından büyük, Dünya Sağlık Örgütü 2016 PV ve ET Tanı Kriterleri'ni karşılayan, yeni tanı almış, ek hastalık ve ilaç kullanımı olmayan, hastalık ilişkili bir komplikasyon gelişmemiş 30 PV ve 30 ET hastası dâhil edildi. Kontrol grubuna bilinen süregelen bir hastalığı olmayan 28 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışmaya katılan tüm gönüllülerden onam alındı. Hasta ve kontrol grubunun 8 saatlik açlık sonrası alınan venöz kanlarından elde edilen serum numuneleri, rutin testler çalışıldıktan sonra ependorf tüplerine aktararak -80°C'de muhafaza edildi. Serum TNF- $\alpha$ , VEGF-B, PNTX ve FGF düzeyleri, sandviç ELISA yöntemi ile FineTest marka ELISA kiti (Fine Biological

Technology Co. Ltd, Wuhan, Hubei, Çin) kullanılarak ölçüldü. Analizler Rayto enzim bağlı immunsorbent analiz (ELISA) okuyucusunda (Rayto Life and Analytical Sciences Co., Ltd., Shenzen, Çin) 450 nm'de gerçekleştirildi.

Her 3 gruptan TNF, VEGF, FGF, PNTX, CRP, yaş, hemoglobin düzeyi, lökosit ve trombosit sayısı, IMA düzeyleri, ET tanılı hastaların CALR, JAK-2, MPL mutasyonu verileri kaydedildi. ET tanılı hastaların CRP değerleri çalışılmadığı için değerlendirilmedi. Veriler SPSS 20.0 programı kullanılarak istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 2018/10-1 numaralı kararıyla onay alınmıştır.

## BULGULAR

Hastaların yaş, hemoglobin, lökosit, trombosit değerleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

PV hastalarının kontrol grubuna göre CRP ve IMA değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Her 3 grubun TNF, VEGF, FGF, PNTX değerleri ve bu değerlerin kontrol grubuna göre farkı **Tablo 2**'de gösterilmiştir. VEGF değerinin, ET grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak artmış olduğu saptandı (p=0,008). PV ve ET grupları karşılaştırıldığında TNF, VEGF, FGF, PNTX değerlerindeki farklılık sırasıyla p=0,006, p=0,480, p=0,25, p=0,63 saptandı. TNF düzeyinin PV ve ET hastaları arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlıdır (**Şekil 1**).

ET grubunda 5 hastada CALR, 15 hastada JAK-2 mutasyonu pozitif. Hiç MPL mutasyonu saptanmadı. Sekiz hasta ise üçlü negatif bulundu.

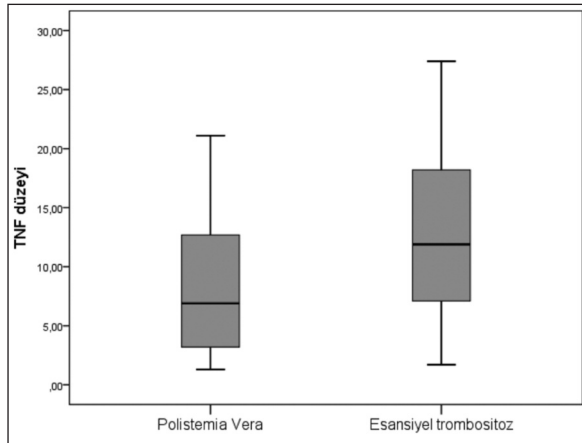
**TABLO 1:** Yaş, hemoglobin, lökosit, trombosit değerleri.

	PV	ET	Kontrol
Yaş (yıl)	63,5±1,24	54,2±1,60	62,7±7,20
Hemoglobin	22,0±2,80	13,3±1,76	14,1±1,0
Lökosit	13360±5,7	11256±3,39	8053±1,4
Trombosit	426000±1,74	959000±3,17	257000±6,7

PV: Polistemia vera, ET: Esansiyel trombositoz.

**TABLO 2:** TNF, VEGF, FGF, PNTX değerleri.

		n	Ortalama	Std. sapma	p
TNF	PV	30	8,1100	5,81291	0,059
	Kontrol	28	11,3143	6,82152	
	ET	30	12,7133	6,59371	0,430
VEGF	PV	30	258,40	120,57123	0,210
	Kontrol	28	226,13	67,61362	
	ET	30	276,65	72,61178	<b>*0,008</b>
FGF	PV	30	613,63	430,10575	0,440
	Kontrol	28	535,91	323,46141	
	ET	30	508,71	261,40680	0,720
PNTX	PV	30	1,5000	1,74633	0,88
	Kontrol	28	1,4429	1,20383	
	ET	30	1,2833	1,72228	0,68

**ŞEKİL 1:** PV ve ET arası TNF düzeyleri, p<0,05.

CALR, JAK-2 pozitif ve üçlü negatif hastaların TNF, VEGF, FGF, PNTX değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu.

JAK-2 pozitifliği PV hastalarında %86,6, ET hastalarında %50 bulunmuştur. JAK-2 pozitif saptanan hastaların allel yükü ile CRP değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptandı. Ancak TNF, VEGF, FGF ve PNTX ile istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (Tablo 3).

## TARTIŞMA

MNP'ler genomik instabilite ve sinyal yollarında düzensizlik sonucu ortaya çıkan inflamatuvar belirteçlerin aşırı üretimi ile karakterizedir. Bu aşırı inflamatuvar yanıt klinik tablo ve hastalık seyri

açısından önemli sonuçlar meydana getirir.<sup>8</sup> Özellikle bazı mediyatörlerin artışı spesifik bulgulara işaret eder. CRP ve PNTX düzeylerindeki yükseklik ateroskleroz ve trombotik olaylarda artış, FGF ve VEGF düzeylerindeki yükseklik kemik iliği fibrozisi, TNF düzeyindeki yükseklik ise malign klonal artış ile ilişkili bulunmuştur.<sup>12,13</sup> MPN'de inflamasyonun rolü literatürde özellikle primer miyelofibroziste araştırılmıştır. Çalışmamızda ise literatürde nispeten daha kısıtlı veri bulunan ve bu nedenle üzerinde daha fazla çalışılması gereken PV ve ET hastalarında inflamatuvar sitokinler araştırılmıştır.

Çalışmamızda, CRP düzeyi ve JAK-2 allel yükü arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Barbu ve ark.nın çalışmasında da ET ve PV hastalarında CRP düzeyleri JAK-2 allel yüküyle ilişkilidir. Bu da, MPN'de inflamatuvar süreçlerde JAK-2 üzerinden çalışan bir mekanizmayı işaret etmektedir.<sup>14</sup>

Anjiyogenez, farklı tümör türlerinin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Özellikle solid tümörlerde daha net aydınlatılan bu anjiyogenez mekanizmaları hematolojik malignitelerde de gözlenmiştir. Özellikle lösemik hücrelerden salgılanan VEGF ve FGF-b gibi anjiyogenik mediyatörler, endotelial hücreleri stimüle ederek kemik iliği stromasında yeni damar oluşumlarına neden olur.<sup>15</sup> Çalışmamız da dâhil olmak üzere, bazı çalışmalarda, ET, PV ve primer miyelofibrozis hastalarında sağlıklı kontrol gruplarına göre VEGF düzeyinde artış bildirilmiştir.<sup>16</sup> Elli beş MPN hastasında VEGF ve FGF-b düzeylerini araştırılan bir çalışmada, VEGF ve FGF-b düzeylerinin PV ve ET gruplarında arttığı, VEGF'deki artışın trombotik komplikasyonlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>17</sup>

**TABLO 3:** JAK-2 allel yükü ile CRP, TNF, VEGF, FGF ve PNTX arasındaki ilişki.

	Mediyatör	p
JAK-2	CRP	0,005
	TNF	0,139
	VEGF	0,132
	FGF	0,260
	PNTX	0,328

VEGF gibi anjiyogenik özelliği olan bir başka sitokin de FGF-b'dir. Özellikle primer miyelofibrozis (PMF)'de daha fazla olmak üzere PV'de de kan düzeyleri kontrol gruplarına göre artış göstermektedir.<sup>18</sup> Anagrelid ile tedavi edilen 15 ET hastasında tedavi öncesi ve sonrasında FGF-b düzeyleri yüksek bulunmuştur.<sup>19</sup> Ancak, çalışmamızda FGF-b düzeylerinde ET ve PV hastalarında artış saptanmadı.

MPN'de inflammatuar süreçlerde rol alan diğer bir proinflammatuar mediyatör ise TNF'dir. Tefferi ve ark. 127 PMF hastasında TNF düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldiğini gözlemlemiştir.<sup>20</sup> Çalışmamızda ET grubunda, PV grubuna göre anlamlı bir artış saptanmıştır. Bir başka çalışmada da ET ve PV hastalarında JAK-2 mutasyon varlığına bağlı olarak TNF düzeylerinde artış bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada ET ve PV'de TNF kan düzeyleri karşılaştırılmamıştır.<sup>21</sup>

Literatürde MPN'nin patogenezinde sıkça araştırılan bir diğer mediyatör PNTX'dir. Lussana ve ark.nın çalışmasında, PV ve ET'de özellikle JAK-2 homozigot hastalarda kan düzeyi anlamlı olarak artmıştır. Bu artış trombotik olaylar ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. CALR, MPL ve üçlü negatif ET hastalarında ise benzer bir ilişki bulunmamıştır.<sup>22</sup> Çalışmamızda ise PNTX kan düzeyi ET ve PV hastalarında anlamlı artış göstermemiştir.

## SONUÇ

Süreğen inflamasyon, MPN patogenezi ve klinik seyrinde önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmamızda, literatüre uygun olarak, ET ve PV hastalarında CRP düzeyleri JAK-2 allel yükü ile ilişkilidir. VEGF düzeyleri kontrol grubuna göre artmıştır. TNF düzeylerinde ise ET grubunda, PV grubuna göre anlamlı bir artış saptanmıştır. İnflammatuar mediyatörlerin MPN'deki rolünün daha net anlaşılabilmesi için daha geniş serilerle randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Cengiz Ceylan; **Tasarım:** Cengiz Ceylan; **Denetleme/Danışmanlık:** Ayfer Çolak; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Murat Akşit; **Analiz ve/veya Yorum:** Merve Zeytinli Akşit; **Kaynak Taraması:** Bilge Taşkiran; **Makalenin Yazımı:** Mehmet Can Uğur; **Eleştirel İnceleme:** Cengiz Ceylan, **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Mehmet Can Uğur; **Malzemeler:** Murat Akşit.

## KAYNAKLAR

- Mendez Luque LF, Blackmon AL, Ramanathan G, Fleischman AG. Role of inflammation in myeloproliferative neoplasms: instigator of disease initiation, progression and symptoms. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14(3):145-53. [Crossref] [PubMed]
- Kristinsson SY, Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR, Landgren O, Goldin LR. Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2011; 29(21):2897-903. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis.* 2009;30(7): 1073-81. [Crossref] [PubMed]
- 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. [Crossref] [PubMed]
- Kristinsson SY, Landgren O, Samuelsson J, Björkholm M, Goldin LR. Autoimmunity and the risk of myeloproliferative neoplasms. *Haematologica.* 2010;95(7):1216-20. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Barbui T, Carobbio A, Finazzi G, Guglielmelli P, Salmoiraghi S, Rosti V, et al. Elevated C-reactive protein is associated with shortened leukemia-free survival in patients with myelofibrosis. *Leukemia.* 2013;27(10):2074-6. [Crossref] [PubMed]
- Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9709):132-40. [Crossref] [PubMed]
- Di Raimondo F, Azzaro MP, Palumbo GA, Bagnato S, Stagno F, Giustolisi GM, et al. "Elevated vascular endothelial growth factor (VEGF) serum levels in idiopathic myelofibrosis. *Leukemia.* 2001;15(6):976-80. [Crossref] [PubMed]

9. Martyré MC, Le Bousse-Kerdiles MC, Romquin N, Chevillard S, Praloran V, Demory JL, et al. Elevated levels of basic fibroblast growth factor in megakaryocytes and platelets from patients with idiopathic myelofibrosis. *Br J Haematol.* 1997;97(2):441-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Martyré MC, Romquin N, Le Bousse-Kerdiles MC, Chevillard S, Benyahia B, Dupriez B, et al. Transforming growth factor-beta and megakaryocytes in the pathogenesis of idiopathic myelofibrosis. *Br J Haematol.* 1994;88(1):9-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Lussana F, Rambaldi A. Inflammation and myeloproliferative neoplasms. *J Autoimmun.* 2017;85:58-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Geyer HL, Dueck AC, Scherber RM, Mesa RA. Impact of inflammation on myeloproliferative neoplasm symptom development. *Mediators of Inflammation.* 2015;9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol.* 2007;37 Suppl 1:S34-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
14. Barbui A, Carobbio A, Finazzi G, Vannucchi AM, Barosi G, Antonioli E, et al. Inflammation and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: different role of C-reactive protein and pentraxin 3. *Haematologica.* 2011;96(2):315-8. PMID: 21173097. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Medinger M, Passweg J. Role of tumour angiogenesis in haematological malignancies. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w14050. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Alonci A, Allegra A, Bellomo G, Penna G, D'Angelo A, Quartarone E, et al. Evaluation of circulating endothelial cells, VEGF and VEGFR2 serum levels in patients with chronic myeloproliferative diseases. *Hematol Oncol.* 2008;26(4):235-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Musolino C, Calabro' L, Bellomo G, Martello F, Loteta B, Pezzano C, et al. Soluble angiogenic factors: implications for chronic myeloproliferative disorders. *Am J Hematol.* 2002;69(3):159-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Vaidya R, Gangat N, Jimma T, Finke CM, Lasho TL, Pardanani A, et al. Plasma cytokines in polycythemia vera: phenotypic correlates, prognostic relevance, and comparison with myelofibrosis. *Am J Hematol.* 2012;87(11):1003-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Lev PR, Marta RF, Vassallu P, Molinas FC. Variation of PDGF, TGFbeta, and bFGF levels in essential thrombocythemia patients treated with anagrelide. *Am J Hematol.* 2002;70(2):85-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Tefferi A, Vaidya R, Caramazza D, Finke C, Lasho T, Pardanani A. Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: a comprehensive cytokine profiling study. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1356-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Pourcelot E, Trocme C, Mondet J, Bailly S, Toussaint B, Mossuz P. Cytokine profiles in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients: clinical implications. *Exp Hematol.* 2014;42(5):360-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Lussana F, Carobbio A, Salmoiraghi S, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Bottazzi B, et al. Driver mutations (JAK2V617F, MPLW515L/K or CALR), pentraxin-3 and C-reactive protein in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]