

Bölüm 19

ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ TANI, TEDAVİ, TAKİP

Gülten KORKMAZ AKAT¹

GİRİŞ

Esansiyel trombositemi (ET) miyeloid hücrelerin klonal proliferasyonu ile karakterize kronik myeloproliferatif neoplazmlardan (MPN) biridir, ET ayrıca esansiyel trombositoz ve primer trombositoz olarak da adlandırılmıştır. Tromboz ve kanamaya eğilimi olan aşırı ve klonal trombosit üretimi ile karakterizedir.

EPİDEMİYOLOJİ

ET, günümüzde BCR-ABL negatif MPN vakalarının yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır (1). ET'nin insidansı 1-2.5/100.000 olduğunu göstermiştir (1,2). ET'de yaşam beklentisi normale yakın olduğundan (3), hastalığın prevalansı çok daha yüksektir. 100.000 kişide 9-24 kadar olduğu tahmin edilmektedir (2). İnsidansı ırk, cinsiyet ve yaşa göre değişir (1). Kadınlardaki insidansı 2 kat fazladır (1,4). İnsidans, yaşla artar; tanı sırasındaki ortalama yaş 60'tır, ancak vakaların %20'si 40 yaşın altında olabilir (4). ET çocuklarda nadirdir, prognozu ve tedavisi hakkında çok az şey bilinmektedir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

ET'li hastaların yaklaşık yarısı asemptomatiktir, başka nedenle yapılan tam kan sayımında trombositozun görülmesi ile tesadüfen tanınır. Diğerleri hastalıkla ilişkili semptomlar (örn. baş ağrısı, baş dönmesi, görsel değişiklikler) veya komplikasyonlar (örn. tromboz, kanama, ilk trimester fetal kayıp) ile ortaya çıkar. Kaşıntı ise polistemia vera (PV) gibi sık değildir, ET'de %5'den az sıklıkta görülür. Yeni tanı almış 150 ET hastasından oluşan retrospektif bir çalışmada: tanı sırasında ortalama yaş 49.8 (17-98); hastaların %66 kadın; hemoglobin: 13.7g/dl (9.1-16.8); lökosit sayısı: 9000/Ml (4.1-25.2); trombosit sayısı 1000000/ μ L (454000-3460000) olarak saptanmış, %35 hastada palpabl splenomegali; %13 hastada vazomotor semptomlar; kadınların %11'inde fetal kayıp; %21 hastada tromboz öyküsü; %9.3 hastada kanama öyküsü olduğu; hastaların %45'inin asemptomatik olduğu; jak 2 murtasyonu %48.7 hastada saptanmıştır (5).

¹ Dr., Sivas Numune Hastanesi, drgulten@gmail.com

verilmiş ; toplam sağkalım:Düşük risk (toplam puan 0; hastaların yüzde 48'i) – Ulaşılmamış; Orta risk (toplam puan 1 veya 2; hastaların yüzde 47'si) - 24,5 yıl; Yüksek risk (toplam puan 3 veya 4; hastaların yüzde 5'i) - 13,8 yıl bulunmuştur(47).

- ET'li 605 hastanın ortalama 7 yıl takip edildiği tek merkez çalışmasında . Sağkalımı öngörmeye belirlenen risk faktörleri: düşük hemoglobin düzeyi (kadınlarda <12 g / dL ve erkeklerde $<13,5$ g / dL), Yaş ≥ 60 yıl; Yüksek lökosit sayısı ($\geq 15,000$ / microL); Sigara içmek; diyabetes mellitus; venöz tromboz öyküsü olarak belirlenmiştir. Buna göre ortalama sağkalım; Düşük risk grubunda (risk faktörlerinden hiçbirini yok; hastaların yüzde 43'ü) - 23 yıl; Orta risk grubunda (bir risk faktörü; hastaların yüzde 41'i) - 17 yıl, Yüksek risk grubunda (iki veya üç risk faktörü; hastaların yüzde 17'si) - 9 yıl olarak bulunmuştur(48); aynı kurumun 322 hasta içeren diğer bir çalışmasında ise risk belirlemede sadece tanı anındaki yaş ve WBC sayısını içeren basitleştirilmiş bir model geliştirilmiştir. Hastalar üç risk grubuna ayrılmış ve düşük risk grubunda (yaş <60 ve WBC sayısı $<15,000$ / mikroL) - 25 yıl; orta risk grubunda (yaş ≥ 60 veya WBC sayısı $\geq 15,000$) - 17 yıl; yüksek risk grubunda (yaş ≥ 60 ve WBC sayısı $\geq 15,000$) - 10 yıl medyan sağkalım bulunmuştur (49).

KAYNAKLAR:

1. Srour SA, Devesa SS, Morton LM, et al. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-12. *Br J Haematol* 2016; 174:382.
2. Roaldsnes C, Holst R, Frederiksen H, Ghanima W. Myeloproliferative neoplasms: trends in incidence, prevalence and survival in Norway. *Eur J Haematol* 2017; 98:85.
3. Rozman C, Giral M, Feliu E, et al. Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders. *Cancer* 1991; 67:2658.
4. Gugliotta L, et al. Epidemiological, diagnostic, therapeutic, and prognostic aspects of essential thrombocythemia in a retrospective study of the GIMMC group in two thousand patients. *Blood* 1997; 90:348a.
5. Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, et al. JAK2 mutation in essential thrombocythemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol* 2005; 131:208.
6. Michiels JJ, van Genderen PJ, Jansen PH, Koudstaal PJ. Atypical transient ischemic attacks in thrombocythemia of various myeloproliferative disorders. *Leuk Lymphoma* 1996; 22 Suppl 1:65.
7. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann Intern Med* 1995; 123:656.
8. Bellucci S, Janvier M, Tobelem G, et al. Essential thrombocythemias. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer* 1986; 58:2440.
9. Fenaux P, Simon M, Caulier MT, et al. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer* 1990; 66:549.
10. Colombi M, Radaelli F, Zocchi L, Maiolo AT. Thrombotic and hemorrhagic complications in essential thrombocythemia. A retrospective study of 103 patients. *Cancer* 1991; 67:2926.

11. Griesshammer M, Heimpel H, Pearson TC. Essential thrombocythemia and pregnancy. *Leuk Lymphoma* 1996; 22 Suppl 1:57.
12. Passamonti F, Randi ML, Rumi E, et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation. *Blood* 2007; 110:485.
13. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC Press, Lyon 2008.
14. 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.
15. Kaushansky K. The chronic myeloproliferative disorders and mutation of JAK2: Damashek's 54 year old speculation comes of age. *Best Practice and Research Clinical Hematology*. 2007; 20:5-12
16. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood* 2013.
17. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort. *Blood* 2008; 112:141.
18. Harrison CN, Bareford D, Butt N, et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol* 2010;149:352.
19. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol* 2011; 29:3179.
20. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J* 2015; 5:e369.
21. Michiels JJ, Koudstaal PJ, Mulder AH, van Vliet HH. Transient neurologic and ocular manifestations in primary thrombocythemia. *Neurology* 1993; 43:1107.
22. Budde U, van Genderen PJ. Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23:425.
23. Tefferi A. Risk-based management in essential thrombocythemia. *ASH Education Program Book. Hematology* 1999; :172.
24. Pascale S, Petrucci G, Dragani A, et al. Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. *Blood* 2012; 119:3595.
25. Ruggeri M, Finazzi G, Tosetto A, et al. No treatment for low-risk thrombocythaemia: results from a prospective study. *Br J Haematol* 1998; 103:772.
26. Randi ML, Fabris F, Cella G, et al. Cerebral vascular accidents in young patients with essential thrombocythemia: relation with other known cardiovascular risk factors. *Angiology* 1998; 49:477.
27. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332:1132.
28. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005; 353:33.
29. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood* 2013; 121:1720.
30. Latagliata R, Spadea A, Cedrone M, et al. Symptomatic mucocutaneous toxicity of hydroxyurea in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms: the Mister Hyde face of a safe drug. *Cancer* 2012; 118:404.

31. Tefferi A, Barbui T. Personalized management of essential thrombocythemia-application of recent evidence to clinical practice. *Leukemia* 2013; 27:1617.
32. Barosi G, Besses C, Birgegard G, et al. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. *Leukemia* 2007; 21:277.
33. Balduini CL, Bertolino G, Noris P, Ascari E. Effect of anagrelide on platelet count and function in patients with thrombocytosis and myeloproliferative disorders. *Haematologica* 1992; 77:40.
34. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood* 2008; 112:3065.
35. Sacchi S, Gugliotta L, Papineschi F, et al. Alfa-interferon in the treatment of essential thrombocythemia: clinical results and evaluation of its biological effects on the hematopoietic neoplastic clone. Italian Cooperative Group on ET. *Leukemia* 1998; 12:289.
36. Cassinat B, Verger E, Kiladjian JJ. Interferon alfa therapy in CALR-mutated essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2014; 371:188.
37. Kiladjian JJ, Mesa RA, Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood* 2011; 117:4706.
38. Greist A. The role of blood component removal in essential and reactive thrombocytosis. *Ther Apher* 2002; 6:36.
39. Schött U. Essential thrombocythemia and coronary artery bypass surgery. *J Cardiot-horac Vasc Anesth* 1994; 8:552.
40. Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, et al. Ruxolitinib versus best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide in a randomized trial. *Blood* 2017.
41. Wright CA, Tefferi A. A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 2001; 66:152.
42. Martinelli P, Martinelli V, Agangi A, et al. Interferon alfa treatment for pregnant women affected by essential thrombocythemia: case reports and a review. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:2016.
43. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood* 2013; 121:4778.
44. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med* 2004; 117:755.
45. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol* 2011; 29:3179.
46. Thepot S, Itzykson R, Seegers V, et al. Treatment of progression of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms to myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia by azacitidine: a report on 54 cases on the behalf of the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). *Blood* 2010; 116:3735.
47. Passamonti F, Thiele J, Girodon F, et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2012; 120:1197.
48. Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: a single institutional study of 605 patients. *Leukemia* 2007; 21:270.
49. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, et al. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:159.