

ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ: PATOGENEZ, TEŞHİS VE TEDAVİNİN GÜNCELLEMESİ

ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA: UPDATE ON PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, AND MANAGEMENT

İpek YÖNAL*, Fatma Deniz SARGIN*

ÖZET

Miyeloproliferatif neoplazi (MPN) ailesinin bir üyesi olan esansiyel trombositemi (ET), trombositlerin aşırı üretimi ve sıklıkla eşlik eden trombotik veya hemorajik semptomlarla karakterize bir hastalıktır. ET tanılı hastaların yaklaşık yarısında JAK2V617F mutasyonu ve %4'ünde MPL exon 10'da mutasyonlar görülmektedir. MPL exon 10 mutasyonları içinde en sık mutasyon MPL W515L'dir. ET tanısı, reaktif trombositoz ve diğer miyeloid malignitelerin dışlanması ile konmaktadır. Kemik iliği incelemesi, anlamlı bir retikülin fibrozis ve granülopoez ve eritropoezde anlamlı bir artış olmaksızın megakaryosit kümelenmesi ve nükleer hiperlobülasyon ile karakterizedir. ET'de yaşam süresi, hastalığın ilk dekadında kontrol grubu ile benzer olmasına rağmen, sonraki dönemlerde tromboz ve miyelofibroz veya akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşüm gibi hastalık komplikasyonları nedeniyle kısalmaktadır. ET'de tedavi algoritması, son 20 yılda önemli derecede değişiklik göstermiştir. Bu derlemenin amacı, ET tanılı olgularda patogenezi, tanı yöntemleri ve güncel tedaviyi özetlemektir.

Anahtar Sözcükler: Akut miyeloid lösemi, Esansiyel trombositemi, Miyeloproliferatif neoplaziler, Tromboz

ABSTRACT

Essential thrombocythemia (ET), a member of the family of myeloproliferative neoplasms (MPN), is characterized by an overproduction of platelets and usually accompanied by thrombotic or hemorrhagic symptoms. JAK2V617F mutation is present in about one-half of patients with ET. Mutations in MPL exon 10 are present in a further 4% of patients, with MPL W515L being the most common mutation. The diagnosis is made by exclusion of reactive thrombocytosis and other myeloid malignancies. Bone marrow examination reveals an increase in megakaryocyte frequency with megakaryocyte clustering and nuclear hyperlobulation in the absence of significant reticulin fibrosis and significant increase in granulopoiesis and erythropoiesis. Survival of patients with ET had been similar to population controls during the first decade of the disease. Yet, survival became significantly worse thereafter due to disease complications such as thrombosis and transformation to myelofibrosis or acute myeloid leukemia (AML). Management paradigms have changed significantly over the last 20 years. This review aims to highlight the pathogenesis, diagnosis and current management in ET.

Key Words: Acute myeloid leukemia, Essential thrombocythemia, Myeloproliferative neoplasms, Thrombosis

GİRİŞ

Miyeloproliferatif sendromlardan biri olan esansiyel trombositemi (ET), primitif multipotansiyel hematopoetik hücreden köken alan, açıklanabilir reaktif bir neden veya kronik miyeloid lösemi (KML), polisitemia vera (PV), primer miyelofibrozis (PMF),

miyelodisplastik sendrom (MDS) gibi tanımlanmış kronik miyeloid bir hastalık olmaksızın trombosit sayısında artış ile karakterize klonal bir hastalıktır. Yıllık insidensi 100.000'de 0.2 ile 2.5 arasında tahmin edilmekle beraber ortalama tanı yaşı 55'dir (36).

Date received/Dergiye geldiği tarih: 27.11.2013 - Dergiye kabul edildiği tarih: 30.03.2014

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İSTANBUL
(İletişim kurulacak yazar: ipekyonal@yahoo.com.tr)

PATOGENEZ

Günümüzde ET kriterlerini tam olarak dolduran hastaların birçoğu, hem miyeloid hem lenfoid dizide klonal hematopoez sergilemektedir. Bazı araştırmacılar, granülosit ve T lenfositlerden türetilen X kromozomunun inaktivasyon patternlerine dayalı olarak poliklonaliteye karşı monoklonaliteyi desteklemektedirler (26). Tanı sırasında ET’li olguların %5’inden azında sitogenetik anormallikler görülmekle beraber bu anormallikler spesifik özellik taşımamaktadır (39).

ET’de laboratuvar çalışmaları, trombopoetin (TPO) ve İL-3’e karşı miyeloid büyüme faktörünün aşırı duyarlılığını göstermiştir (29). MPN’de, eritropoetin (EPO) ve TPO reseptöründeki genlerde bir bozukluk saptanmamıştır. ET’de artmış megakaryosit kitlesine rağmen serum TPO seviyeleri genellikle normal veya artmıştır (43).

ET’de kanama diatezinin, ileri derecede trombositoz varlığında aşikar hale gelen edinsel von Willebrand hastalığına (vWH) bağlı ortaya çıktığına inanılmaktadır (9). ET’de diğer kalitatif trombosit kusurları arasında uzamış kanama zamanı, epinefrin ve kollajende kusurlar ve ADP ilişkili trombosit agregasyonundaki kusurlar, tromboksan üretimindeki değişim ve azalmış trombosit membran GP Ib ve GP IIb/IIIa reseptör ekspresyonu vardır (46).

ET’de trombositoz tek başına tromboz riski ile ilişkili değildir. PV’da kontrollü bir çalışmada aspirinin antitrombotik aktivitesinin kısmen ilacın TXA₂ sentezini engellemesine bağlı olduğu bildirilmiştir (31).

TXA₂ sentezinin engellenmesi sonucunda aspirinin, küçük damarlarda anormal trombosit-endotel etkileşimlerine bağlı ortaya çıktığı düşünülen mikrodolaşıma ait semptomları azalttığına inanılmaktadır.

TANI

2008 yılında revize edilmiş Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında ET için tanımlanan majör kriterlerden biri: ‘kemik iliği biyopsisinde büyük matür megakaryositlerin sayısında artış ile birlikte esas olarak megakaryositik dizide çoğalma olması, nötrofil granülopoezde anlamlı bir artış veya sola kayma olmaması ve eritropoezde belirgin artış olmamasıdır’ (Tablo 1) (41). Megakaryositlerin çekirdekleri hiperlobüle veya yoğun bir şekilde katlanmış, dağılmış veya gevşek olarak küme yapmış haldedir. Retikülin liflerinde artış yoktur veya belirgin olmayan bir artış vardır. Tekrarlanan biyopsilerde retikülin lif artışı olması, miyelofibroza progresyonu düşündürür. JAK2V617F mutasyonunun keşfinden sonra bu mutasyon ile birlikte kemik iliği histolojisinin kullanımındaki artış ET’de trombosit sayısındaki eşik değerin 600.000/mm³’den 450.000/mm³’e düşmesine neden olmuştur (41). ET’de JAK2V617F mutasyon sıklığı %50’dir. Çalışmalarda ET’de MPL mutasyonu %8.5, TET2 mutasyonu %5, ASXL1 mutasyonu %5-10 olarak bildirilmiştir (1, 2, 3, 42). ET tanısında diğer bir önemli kriter diğer MPN’lerin ve reaktif trombositoz yapan nedenlerin dışlanmasıdır (Tablo I, Tablo II) (9, 41).

Tablo 1. DSÖ 2008 ET sınıflandırma kriterleri

<ol style="list-style-type: none">1. Altı aydan uzun süredir trombosit sayısının > 450.000/mm³ olması2. Megakaryositik seride büyük ve matür morfolojide proliferasyon olması, granülositik veya eritroid seride proliferasyon olmaması veya çok az olması3. DSÖ kriterlerine göre KML, PV, PMF, MDS veya başka bir miyeloid neoplazinin dışlanması4. JAK2V617F veya diğer klonal bir belirtecin gösterilmesi veya JAK2V617F yokluğunda reaktif trombositoz bulgusunun olmaması
Tanı: Tanı konması için dört majör kriterin hepsi karşılanmalıdır.

Tablo 2. Reaktif trombositoz nedenleri

Akut hemoraji Trombositopeninin iyileşme dönemi İnfeksiyonlar İnflamatuvar hastalıklar Doku hasarı Demir eksikliği anemisi Hemolitik anemi Splenektomi sonrası Kriyoglobulinemi İlaçlar (steroidler, adrenalın, trans-retinoik asit) Neoplaziler 5q delesyonu ile beraber miyelodisplazi

Klinik Özellikler

Birçok hasta asemptomatik dönemde ET tanısını almaktadır. ET’de mikrodolaşımı etkileyen semptomlar olarak bilinen vazomotor semptomlar, hayatı tehdit etmeyen semptomlardır. Potansiyel fatal olan komplikasyonlar arasında tromboz, kanama,

miyelofibroza veya AML’ye transformasyon vardır (25, 36). Mikrodolaşımı etkileyen semptomlar arasında baş ağrısı, görme semptomları, baş dönmesi, atipik göğüs ağrısı, akral disestezi ve eritromelalji vardır. Bu semptomlar ET’li olguların yaklaşık üçte birinde görülmektedir (7). ET’li hamile kadınların %30-40’ında

ilk trimester düşüklüğü gerçekleşmektedir (24). Eritromelajli, düşük doz aspirine yanıtı akral disestezi ve eritem ile karakterize vazomotor bir semptomdur. Eritromelajinin mekanizmasında anormal trombosit-endotel etkileşiminin rol oynadığına inanılmaktadır ve histopatolojik çalışmalar endotelial inflamasyon ve intimal proliferasyonla birlikte olan trombosit zengin arteriyoller mikrotrombüsü göstermiştir (33).

ET'de hayatı tehdit eden majör komplikasyonlar arasında trombohemorajik komplikasyonlar ve klonal evolüsyon vardır. ET'de majör trombotik olayların prevalansı majör kanama epizodlarına oranla daha yüksek olmakla beraber arteriyoller tromboz, venöz tromboza göre daha sık görülür (18). ET'de abdominal büyük damar trombozu riski artmakla beraber insidensi %10'dur (4). Majör abdominal ven trombozunun ayırıcı tanısında MPN yer almaktadır ve aşikar anormal kan değerlerinin yokluğunda latent hastalık varlığı olasıdır. ET'de diğer atipik tromboz nedenleri arasında serebral sinüslerde ve retinal damarlardaki trombozlar vardır (34, 40). ET'de AML veya miyelofibroza dönüşüm nadirdir (17, 36).

ET'li tedavi edilmeyen hastalarda trombosit sayısı normalin hafif üst sınırı ile mikrolitrede birkaç milyon arasında değişmektedir. Bazı hastalarda hafif dereceli lökositoz ve anemi vardır. Periferik yaymada tipik olarak büyük, soluk mavi boyanan ve hipogranüler trombositler görülür. ET'li hastaların %20'sinden azında kanama zamanı uzundur. Kanama zamanı, genellikle trombositozun derecesiyle veya spesifik trombosit fonksiyon anormallikleri ile ilişki göstermemektedir. ET'de kemik iliği aspirasyonunda büyük hiperlobüle megakaryositler görülmektedir. Kemik iliği biyopsisinde tipik olarak anlamlı retikülin fibrozisi olmadan megakaryosit kümelenmesi ve nükleer hiperlobülasyonla birlikte megakaryosit

sayısında artış görülmektedir. Kemik iliği hücreliliği genellikle normal veya hafif artmıştır. Fakat nadir durumlarda, örneğin MPL mutasyonlarını taşıyan hastaların bir kısmında kemik iliği hiposelülerdir (5). Kemik iliği biyopsisinin, ET ile erken evre PMF ayırımını sağlayabildiği düşünülmekle beraber bu ayırımın klinik yararı net değildir.

ET'nin en önemli fizik muayene bulgusu hastaların %25-48'inde gözlenebilen splenomegalidir (38). ET'de hepatomegali ve lenfadenopati nadir bulgulardır.

TEDAVİ

ET'de ortalama yaşam süresinin 15 yılı aştığı ve 10 yılda miyelofibroza veya AML'ye dönüşümün rölatif olarak düşük olduğu bilinmektedir (sırasıyla <%4 ve <%2) (45).

ET'de tromboz olasılığını belirleyen risk faktörleri vardır. Birkaç retrospektif ve prospektif çalışmada, vasküler komplikasyonlar için iki majör risk faktörü gösterilmiştir. Bunlardan biri yaşın 60 yaş ve üstü olması, diğeri geçirilmiş tromboz öyküsü olmasıdır (7, 44). Bu faktörlerden herhangi birinin varlığı 'yüksek risk' kategorisini tanımlamaktadır (Tablo III). Trombosit sayısının 1.500.000/mm³'den fazla olması edinsel vWH ile ilişkili olup kanama riskini arttırmaktadır (22). Rosane Isabel Bittencourt ve arkadaşlarının yaptığı derlemede ET'de risk kategorileri yüksek, orta ve düşük riskli olarak gruplandırılmıştır (8) (Tablo III). Yaşın 60 yaş ve üstü olması, geçirilmiş kanama veya tromboz öyküsü olması, trombosit sayısının 1.500.000/mm³'den fazla olması yüksek risk faktörlerindedir. Son üç yıl içinde yapılan meta-analizler, JAK2 mutasyonu varlığını ve/veya lökosit sayısının 10.000/mm³'den fazla olmasını tromboz için yüksek risk faktörleri olarak kabul etmiştir (32).

Tablo 3. ET'de risk kategorileri

Yüksek risk	–60 yaş ve üstü olması –Geçirilmiş kanama veya tromboz öyküsü ve/veya –Trombosit sayısının 1.500.000/mm ³ 'den fazla olması
Orta risk	–Yaşın 40-60 yaş arasında olması –Kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı (sigara, hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus) –Trombosit sayısının 1.500.000/mm ³ 'den az olması
Bu grup halen tartışılmaktadır ve genel kabul görmemiştir.	
Düşük risk	–Yaşın 40'ın altında olması –Tromboz öyküsü olmaması –Kardiyovasküler risk faktörlerinin olmaması –Trombosit sayısının 1.500.000/mm ³ 'den az olması
Son üç yıl içinde yapılan meta-analizler, JAK2V617F mutasyonu varlığı ve/veya lökosit sayısının 10.000/mm ³ 'den fazla olmasını tromboz için yüksek risk faktörleri olarak kabul etmiştir.	

Baş ağrısı veya eritromelajli gibi semptomları ortadan kaldırmak için düşük doz aspirin (40-100 mg/gün) önerilmektedir. İleri derecede trombositoz varlığında edinsel vWH dışlandıktan sonra aspirin başlanmalıdır (18). ET'de aspirin kullanımı sonucunda trombotik olayların azaldığı gösterilmesine rağmen bu konuda prospektif çalışmalar yapılmamıştır (33). Günümüzde

aspirin, kontrendikasyon olmadığı durumlarda tüm ET tanımlı hastalarda önerilmektedir.

Prospektif randomize bir çalışma, yüksek riskli ET hastalarında (yaşın 60 ve üstünde olması veya tromboz öyküsü olması) trombozu önlemede hidroksiüre ile sitoredüktif tedavinin rolünü net olarak göstermiştir (15). Retrospektif veriye göre, 60 yaşın altında ek risk faktörleri olmayan hastalarda tromboz riski, kontrol

grubundan yüksek olmamasına rağmen bu konuyla ilgili prospektif veri yoktur (16). Günümüzde, ET'de sitoredüktif tedavi, tromboz riskine dayalı olarak düzenlenmektedir. Düşük riskli grupta (yaşın 40'ın altında olması) sitoredüktif tedavi, önemli bir koruyucu etki sağlamadığı için önerilmemektedir. Günümüzde, orta riskli grupta (yaşın 40-60 yaş arasında olması) tedavi kararını yönlendiren az sayıda kanıt bulunmaktadır. Primer trombositemi-1 (PT-1) çalışması, orta riskli grupta hidroksiüre ve aspirinin birlikte kullanımı ile aspirinin tek başına kullanımını randomize olarak karşılaştırmaktadır. Ayrıca düşük riskli hastalarda aspirinin tek başına kullanımı ile ilgili gözlemsel çalışmalar devam etmektedir. Bunların sonucunda ortaya çıkacak olan prospektif veri, bu grup hastalarda tedavi kararının netleşmesine neden olacaktır. Bir ribonükleotid redüktaz inhibitörü olan, hidroksiüre, ET'nin ilk basamak tedavisinde kullanılır. Randomize kontrollü bir çalışmada trombotik olayları önlediği kanıtlanan tek sitoredüktif tedavidir (15). Başlangıç dozu günde 500-1000 mg'dır. Tedavideki hedef, trombosit değerini $400.000/mm^3$ 'ün altına düşürmektir. Bu ilacın majör komplikasyonları, geriye dönüşümlü miyelosüpresyon ve bukkaal mukoza veya alt ekstremitenin ülserasyonudur. Hidroksiürenin, miyeloproliferatif hastalıklarda potansiyel lökomojenik etkisinin olup olmadığı tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, hidroksiüre ile tedavi edilen ET hastalarında akut lösemi riskinde artışı gösterirken bazıları bu ilişkiyi gösterememiştir (21, 36). Bu çalışmalardaki problemler, küçük hasta grubunu kapsaması, çoklu ajan kullanan hastaların dahil edilmesi, uygun bir kontrol grubunun olmaması, verinin retrospektif toplanması ve rölatif olarak kısa süreli takip olmasıdır. Günümüzde hidroksiürenin tek ajan kullanımı sonucunda artmış akut lösemi riskinin olup olmadığı net değildir. Fakat artmış risk varlığında bu riskin düşük olduğu ve trombotik komplikasyonlardaki azalma sonucunda bu riskin dengelediği düşünülmektedir.

Bir 'quinazoline' derivesi olarak bilinen anagrelid, megakaryosit farklılaşmasını inhibe ederek trombosit değerini azaltır. Bu ilacın kullanımı sonucunda lökosit değerinde değişiklik beklenmezken anemi sıklıkla görülür (10). Başlangıç dozu günde 4 kez oral 0.5 mg veya 2 kez 1 mg'dır. Başlangıç dozuna bir haftadan fazla süre devam edilmeli ve takiben trombosit değerini $600.000/mm^3$ 'ün altına düşürmek için mümkün olan en az doza indirilmelidir. Doz haftada 0.5 mg/günden fazla arttırılmamalıdır. Birçok hasta 1.5-3 mg/gün dozunda yeterli yanıt elde etmektedir. Hastaların üçte biri bu ilacı yan etkilerinden dolayı tolere edememektedir. Bu yan etkiler sıklıkla ilacın vazodilatatör ve pozitif inotropik etkilerinden kaynaklanır. Yan etkiler arasında taşikardi ve aritmiler, sıvı retansiyonu, kalp yetersizliği ve baş ağrısı vardır. Bu ilaç, yaşlılarda ve kardiyak hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Anagrelid sitotoksik olmamasına ve lökomojenik gibi görünmemesine rağmen, 'PT-1' randomize çalışması, yüksek riskli ET'de anagrelidle beraber aspirin tedavisinin hidroksiüre ile beraber aspirin tedavisine göre daha kötü sonuçları olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, anagrelid ile tedavi edilen hastalarda olaysız

sağkalım oranı daha düşük, arteriyel tromboz, majör kanama ve miyelofibroza progresyon oranı daha yüksek saptanmıştır. Buna ters olarak anagrelid kullanan grupta venöz tromboz oranı azalmıştır (25). Hidroksiüreden farklı olarak, anagrelid tedavisi zamanla kemik iliğinde retikülün lif artışı ile ilişkilidir. PT-1 çalışması ve İtalyan prospektif çalışmalarında anagrelid tedavisinin tromboz için kısmi olarak koruma sağladığı gösterilmiş ve hidroksiüreyi tolere edemeyen hastalarda, anagrelidin ikinci basamak tedavide kullanılması gerektiği belirtilmiştir (11, 25). ANAHYDRET çalışmasında ET tedavisinde anagrelidin hidroksiüreye oranla daha kötü sonuçları olmadığı gösterilmiştir (23). Fakat bu çalışmada hasta sayısı az, takip süresi kısa ve primer sonlanım noktaları rölatif olarak küçüktür.

Rekombinant interferon alfa, ET'de trombosit değerini kontrol altına almakta etkilidir. Fakat trombozu önlemede etkili olduğuna dair direkt kanıt azdır (27). Başlangıç dozu haftada 3 kez 3 milyon ünitedir. Tedaviyi kesmeyi gerektirebilecek önemli yan etkiler arasında grip benzeri semptomlar ve psikiyatrik bozukluklar vardır. Bu ajan, lökomojenik veya teratojenik yan etkileri olmadığı için genç hastalarda veya gebelik planlayan hastalar ve hamilelerde sıklıkla kullanılmaktadır. Rekombinant interferon alfa'nın yan etki profilinden dolayı yaşlı hastalarda kullanımından kaçınılmaktadır. Pegile interferon tedavisi daha az sıklıkta uygulama gerektirmektedir. Bu nedenle kullanımının daha uygun olduğuna inanılmaktadır.

Radyoaktif fosfor ve busulfan gibi alkilleyici ajanlar, ET'de trombosit değerini kontrol altına almaktadır. Fakat bu ilaçların özellikle hidroksiüreyi takiben kullanıldığı zaman akut lösemiye progresyon riskini arttırdığı bilinmektedir (35). Sonuç olarak genç hastalarda bu ajanlardan kaçınılmalıdır. Bu iki tedavi de, dozlar arasında uzun aralıklar verilerek aralıklı kullanılabilir ve düzenli olarak kliniğe başvurmamaya yaşlı hastalarda uygun tedavi seçeneğidir. Bir piperazin derivesi olan pipobroman, ET'de trombosit değerini düşürmede etkilidir. Fakat trombozu önlemede etkili olduğuna dair direkt kanıt azdır. Alkilleyici ajanlarla benzer yapısal özelliklere rağmen pipobromanın yüksek lösemik transformasyonla ilişkisi gösterilmemiştir (28). Sonuç olarak tedavi grupları üç gruba bölünerek tedavi algoritmaları oluşturulmuştur (8):

1-Düşük riskli grup: Asemptomatik hastalarda 'bekle ve gör' şeklinde gözlem önerilmektedir (kanıt düzeyi evre B). Bazı çalışmalar aspirinin trombotik komplikasyonları önlediğini ve eritromelalji, akrosiyanoz, baş ağrısı, baş dönmesi, görme bozuklukları ve ekstremitelerin parestezisi gibi mikrovasküler hastalıkları azalttığını desteklemektedir (32). Fakat bu tedavinin etkili profilaksi sağlayıp sağlamadığı kanıtlanmamıştır.

2-Orta riskli grup: Tedavi bireyselleştirilmelidir. Kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında trombosit sayısı $600.000/mm^3$ 'ün üstünde ise aspirin 100 mg/gün tek başına kullanılabilir veya aspirin tedavisine ek olarak trombosit değerini düşürücü ajanlar eklenebilir (kanıt düzeyi evre C) (30). Yaş 60'ın altında, trombosit sayısı $600.000/mm^3$ ile $1.000.000/mm^3$ arasında olan ve kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda

trombohemorajik olayların yokluğunda tedavi ile ilişkili net bir konsensus yoktur.

3-Yüksek riskli grup: Yaşı 60 ve üstünde olan ve kardiyovasküler risk faktörlerini taşıyan hastalarda trombosit sayısı $600.000/mm^3$ 'ün üstünde ise tedavi başlanmalıdır. İlk basamak tedavide 15 mg/kg/gün başlangıç dozunda hidroksiüre önerilmektedir. Hedef trombosit sayısı $450.000/mm^3$ 'ün altıdır (20). Hidroksiüreyi tolere edemeyen veya dirençli hastalarda anagrelid ve interferon alfa gibi ikinci basamak tedaviler önerilmektedir (6).

SEYİR VE PROGNOZ

ET, klinik olarak normale yakın yaşam beklentisi olan, baş ağrısı ve akral parestezi gibi sık mikrovasküler bozuklukların yaşandığı, ayrıca yaş ve tromboz öyküsüne dayalı olarak tromboembolik komplikasyonların arttığı bir hastalıktır (16). Hastalığın ilk dekadında normal yaşam beklentisi olduğu bildirilmiştir (36). İlk dekadan sonra yaşam beklentisi ile ilgili sınırlı bilgi vardır fakat gecikmiş klonal evolüsyon nedeniyle beklenen yaşam süresinde hafif bir azalma görülebilir (45). Hastalığın ilk iki dekadında %5-10 oranında AML, miyelofibroz veya PV'ya dönüşüm gerçekleşebilir (14, 17, 36). 435 ET hastasını içeren retrospektif bir çalışmada AML'ye klonal evolüsyon için 15 yıllık kümülatif risk %2, miyelofibroz için %4 olarak bildirmiştir. Bu riskin hidroksiüreyi de içeren tek ajan kullanımı ile değişmediği vurgulanmıştır (36). 164 hastayı içeren başka bir retrospektif çalışmada 13 yıl boyunca pipobroman ile tedavi sonrasında lösemik transformasyon %5.5 olarak bildirilmiştir (17). ET'de klonal evolüsyonun hastalığın doğal seyirindeki progresyona bağlı olduğu ve sitoredüktif tedavi yokluğunda da ortaya çıkabildiğine inanılmaktadır. Sonuç olarak ET'de uzun dönem yaşam ile ilişkili iyi kalitede prospektif bir veri yoktur. Retrospektif çalışmaların sonucunda, tanıdan sonraki ilk dekada mortalite oranlarının kontrol grubu ile benzer olduğu fakat sonrasında arttığı söylenebilir (36, 45). Mortalitedeki artışın nedeni tromboz ve miyelofibroz veya AML'ye transformasyon gibi hastalık komplikasyonlarıdır.

ET'de tromboz riskini öngörmek için birkaç faktör tanımlanmıştır. Bunlar arasında en iyi bilinenleri yaşın 60 ve üstünde olması ve öncesinde tromboz öyküsü olmasıdır (7, 16, 36). Diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve sigara kullanımı gibi genel ateroskleroz risk faktörlerinin de ET'de tromboz riskini belirlemede önemli olduğu düşünülmektedir (7). Fakat, yüksek riskli ET özelliklerini taşımayıp (yaşın ≥ 60 olması veya tromboz öyküsü olması) kardiyovasküler risk faktörleri olan hastaların sitoredüktif tedaviden fayda görüp görmediği net değildir. Tanıda lökosit sayısı trombotik olaylar için bağımsız risk faktörü kabul edilse de bununla ilgili prospektif veri yoktur (13, 45). Lökosit sayısının tedavi sonucunda azaltılmasının tromboz riskini azaltıp azaltmadığı henüz net değildir. JAK2V617F mutasyonunu taşıyan ET hastalarında venöz tromboz ve tüm tromboz oranları, taşımayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Oysa ki, JAK2V617F mutasyonu pozitifliği ile arteriyel trombozun direkt

ilişkisi kanıtlanmamıştır (19). Tanıda artmış kemik iliği fibrozisi, tromboz riskini arttırmaktadır (10). Trombositozun derecesi, tromboz riski için güvenilir bir gösterge olmamasına rağmen çok yüksek trombosit değeri olan hastalarda (trombosit $>1.500.000/mm^3$) çoğu klinisyen sitoredüktif tedavi başlamaktadır (7). Trombotik komplikasyonlara zıt olarak miyelofibroz veya akut lösemiye progresyon olacağını düşündüren sadece birkaç faktör vardır. Her iki komplikasyonun insidensi, hastalık süresi ile progresif artış göstermektedir (28, 45). Anagrelid kullanımının hidroksiüre kullanımına göre miyelofibrotik transformasyonu arttırdığına ve genotoksik ajanların özellikle hidroksiüre ile dönüşümlü kullanıldığında lösemi riskini arttırdığına inanılmaktadır (21, 25, 36). Sonuç olarak, ET'li hastaların çoğunluğu tedavi gerektirmemektedir ve ilaç tedavisinin ömrü uzattığı veya lösemik transformasyonu önlediği gösterilememiştir. Günümüzde ET'de tedavi, yüksek riskli hastalarda trombohemorajik olayları önlemek veya baş ağrısı ve eritromelalji gibi mikrovasküler semptomları geriletmek için kullanılır (15). Yüksek riskli hastalarda trombohemorajik komplikasyonları önlemek için sitoredüktif tedavi ve mikrovasküler semptomları geriletmek için aspirin kullanılmaktadır.

TARTIŞMA

ET tanılı bir olguda 10 yıllık yaşam olasılığı %64 ile %80 arasında değişmektedir. ET'de optimal tedavinin belirlenmesi için fatal trombotik veya hemorajik komplikasyon riski yüksek olan hastaları daha iyi belirleyen kriterlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Günümüzde yüksek riskli ET hastalarında interferon alfa veya pegile interferon ile hidroksiüre tedavisini karşılaştıran çok merkezli çalışmalar yürütülmektedir. Geçici iskemik atak ve eritromelalji gibi atakların sayısını azaltmak için düşük doz aspirinin kullanımı ile ilgili geniş bir deneyim olmasına rağmen aspirinin rastgele kullanımı ile ilişkili tartışmaya ancak kanıtla dayalı klinik denemelerin tamamlanması sonucunda son verilebilir. ET'de optimal tedavi için gerekli olan trombosit veya lökosit sayısı ile ilişkili sorunun da çözüme ulaşması gerekmektedir.

Sonuç olarak ET'de JAK2V617F ve MPL mutasyonlarının keşfi, rutin klinik pratikte hastalığın sınıflanmasına büyük katkıda bulunmuştur. Günümüzde ET teşhisinde JAK2 ve MPL mutasyonlarının rutin taranması önerilmesine rağmen bu mutasyonların prognostik önemleri henüz açık bir biçimde netleştirilmemiştir. MPN'lerde moleküler patogenezin anlaşılmasına başlamasından sonra yeni hedef tedavileri geliştirilmiştir. ET'de spesifik JAK2 inhibitörlerinin kullanımı ile ilişkili sonlanım noktaları tromboz, kanama ve miyelofibroz ve akut lösemiye dönüşüm olan iyi kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Trombosit sayısındaki azalmanın derecesinin yukarıdaki komplikasyonlar için uygun biyobelirteç olmamasından yola çıkarak bu çalışmaların kritik önemi ortaya çıkmaktadır. Günümüzde ET tedavi algoritması, az sayıda bir grup uzmanın görüşüne bağlı olarak düzenlenmiştir fakat kanıtla dayalı kararlar vermek için randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Abdel-Wahab O, Manshouri T, Patel J, Harris K, Yao J, Hedvat C, Heguy A, Bueso-Ramos C, Kantarjian H, Levine RL, Verstovsek S. Genetic analysis of transforming events that convert chronic myeloproliferative neoplasms to leukemias. *Cancer Res.* 2010;70(2):447-52.
2. Abdel-Wahab O, Pardanani A, Patel J, Wadleigh M, Lasho T, Heguy A, Beran M, Gilliland DG, Levine RL, Tefferi A. Concomitant analysis of EZH2 and ASXL1 mutations in myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and blast-phase myeloproliferative neoplasms. *Leukemia.* 2011;25(7):1200-2.
3. Abdel-Wahab O, Tefferi A, Levine RL. Role of TET2 and ASXL1 mutations in the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26(5):1053-64.
4. Anger BR, Seifried E, Scheppach J, Heimpel H. Budd-Chiari syndrome and thrombosis of other abdominal vessels in the chronic myeloproliferative diseases. *Klin Wochenschr.* 1989;67(16):818-25.
5. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, Bench AJ, Erber WN, Bareford D, Wilkins BS, Reilly JT, Hasselbalch HC, Bowman R, Wheatley K, Buck G, Harrison CN, Green AR. MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort. *Blood.* 2008;112(1):141-9.
6. Beer P, Erber W, Campbell P, Green A. How I treat essential thrombocythemia. *Blood.* 2011;117(5):1472-82.
7. Besses C, Cervantes F, Pereira A, Florensa L, Solé F, Hernández-Boluda JC, Woessner S, Sans-Sabrafen J, Rozman C, Montserrat E. Major vascular complications in essential thrombocythemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients. *Leukemia.* 1999;13(2):150-4.
8. Bittencourt RI, Vassallo J, Chauffaille M de L, Xavier SG, Pagnano KB, Nascimento AC, De Souza CA, Chiattonne CS. Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012;34(2):140-9.
9. Budde U, van Genderen PJ. Acquired von Willebrand disease in patients with high platelet counts. *Semin Thromb Hemost.* 1997;23(5):425-31.
10. Campbell PJ, Bareford D, Erber WN, Wilkins BS, Wright P, Buck G, Wheatley K, Harrison CN, Green AR. Reticulin accumulation in essential thrombocythemia: prognostic significance and relationship to therapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(18):2991-9.
11. Campbell PJ, Green AR. Management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005:201-8.
12. Carobbio A, Antonioli E, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Delaini F, Guerini V, Finazzi G, Rambaldi A, Barbui T. Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia. *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2732-6.
13. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Delaini F, Guerini V, Ruggeri M, Rodeghiero F, Rambaldi A, Barbui T. Thrombocytosis and leukocytosis interaction in vascular complications of essential thrombocythemia. *Blood.* 2008;112(8):3135-7.
14. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Talam C, Gómez M, Montserrat E. Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. *Br J Haematol.* 2002;118(3):786-90.
15. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, Barbui T. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med.* 1995;332(17):1132-6.
16. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'Emilio A, Rodeghiero F, Barbui T. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol.* 1990;8(3):556-62.
17. De Sanctis V, Mazzucconi MG, Spadea A, Alfò M, Mancini M, Bizzoni L, Peraino M, Mandelli F. Long-term evaluation of 164 patients with essential thrombocythemia treated with pipobroman: occurrence of leukaemic evolution. *Br J Haematol.* 2003;123(3):517-21.
18. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Br J Haematol.* 2005;128(3):275-90.
19. Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V, Carobbo A, Barbui T. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera according to JAK2 V617F mutation status. *Haematologica.* 2007;92(1):135-6.
20. Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Efficacy and safety of long-term use of hydroxyurea in young patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *Blood.* 2003;101(9):3749.
21. Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Second malignancies in patients with essential thrombocythemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Br J Haematol.* 2000;110(3):577-83.
22. Girodon F, Bonicelli G, Schaeffer C, Mounier M, Carillo S, Lafon I, Carli PM, Janoray I, Ferrant E, Maynadié M. Significant increase in the apparent incidence of essential thrombocythemia related to new WHO diagnostic criteria: a population-based study. *Haematologica.* 2009;94(6):865-9.
23. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al: Final results of the ANAHYDRET study: Non-inferiority of anagrelide compared to hydroxyurea in newly diagnosed WHO-essential thrombocythemia patients. *ASH Annu Meet Abstr* 112:661, 2008.
24. Harrison C. Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br J Haematol.* 2005;129(3):293-306.
25. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, Wilkins BS, van der Walt JD, Reilly JT, Grigg AP, Revell P, Woodcock BE,

- Green AR; United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2005;353(1):33-45.
26. Harrison CN, Gale RE, Machin SJ, Linch DC. A large proportion of patients with a diagnosis of essential thrombocythemia do not have a clonal disorder and may be at lower risk of thrombotic complications. *Blood.* 1999;93(2):417-24.
27. Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia.* 2008;22(11):1990-8.
28. Kiladjian JJ, Rain JD, Bernard JF, Briere J, Chomienne C, Fenaux P. Long-term incidence of hematological evolution in three French prospective studies of hydroxyurea and pipobroman in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(4 Pt 2):417-21.
29. Kobayashi S, Teramura M, Hoshino S, Motoji T, Oshimi K, Mizoguchi H. Circulating megakaryocyte progenitors in myeloproliferative disorders are hypersensitive to interleukin-3. *Br J Haematol.* 1993;83(4):539-44.
30. Landolfi R, Gennaro L. Prevention of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Haematologica.* 2008;93(3):331-5.
31. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, Barbui T; European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2004;350(2):114-24.
32. Lussana F, Caberlon S, Pagani C, Kamphuisen PW, Buller HR, Cattaneo M. Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Thromb Res.* 2009; 124(4):409-17.
33. Michiels JJ, van Genderen PJ, Lindemans J, van Vliet HH. Erythromelalgic, thrombotic and hemorrhagic manifestations in 50 cases of thrombocythemia. *Leuk Lymphoma.* 1996 Sep;22 Suppl 1:47-56. Review.
34. Mohamed A, McLeod JG, Hallinan J. Superior sagittal sinus thrombosis. *Clin Exp Neurol.* 1991;28:23-36.
35. Nielsen I, Hasselbalch HC: Acute leukemia and myelodysplasia in patients with a Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorder treated with hydroxyurea alone or with hydroxyurea after busulphan. *Am J Hematol* 74:26, 2003.
36. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, Valentini M, Orlandi E, Arcaini L, Brusamolino E, Pascutto C, Cazzola M, Morra E, Lazzarino M. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med.* 2004;117(10):755-61.
37. Schafer AI. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood.* 1984;64(1):1-12.
38. Schafer AI. Essential Thrombocythemia and Thrombocytosis. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligshon U, Kaushansky K, Prchal JT, Eds. *Williams Hematology*, New York: McGraw-Hill, 2006:1785-1794.
39. Steensma DP, Tefferi A. Cytogenetic and molecular genetic aspects of essential thrombocythemia. *Acta Haematol.* 2002;108(2):55-65.
40. Tache JE, Saffra N, Marshak H, Aithal S, Novetsky A, Huang YW. Retinal vein thrombosis as the presenting symptom of essential thrombocythemia. *Am J Med Sci.* 2005;329(3):139-40.
41. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia.* 2008; 22(1):14-22. Comment in: *Leukemia.* 2008;22(11):2118-9.
42. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, Guerini V, Barosi G, Ruggeri M, Specchia G, Lo-Coco F, Delaini F, Villani L, Finotto S, Ammatuna E, Alterini R, Carrai V, Capaccioli G, Di Lollo S, Liso V, Rambaldi A, Bosi A, Barbui T. Characteristics and clinical correlates of MPL 515W>L/K mutation in essential thrombocythemia. *Blood.* 2008;112(3):844-7.
43. Wang JC, Chen C, Novetsky AD, Lichter SM, Ahmed F, Friedberg NM. Blood thrombopoietin levels in clonal thrombocytosis and reactive thrombocytosis. *Am J Med.* 1998;104(5):451-5.
44. Watson KV, Key N. Vascular complications of essential thrombocythaemia: a link to cardiovascular risk factors. *Br J Haematol.* 1993;83(2):198-203.
45. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: Life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc* 2006;81:159-166.
46. Zahavi J, Zahavi M, Firsteter E, Frish B, Turleanu R, Rachmani R. An abnormal pattern of multiple platelet function abnormalities and increased thromboxane generation in patients with primary thrombocytosis and thrombotic complications. *Eur J Haematol.* 1991;47(5):326-32.