



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

HematoLog

2012: 2 ■ 1

Dr. Fahir Özkalemkaş

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Hematoloji Bilim Dalı, Bursa
e-posta: fahir@uludag.edu.tr
Tel: 0224 442 80 74

Anahtar Sözcükler

Esansiyel trombositemi, JAK2V617F mutasyonu,
sitoredüktif tedavi, hydroxyurea, anagralide, interferon alfa

ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ

ÖZET

Esansiyel trombositemi (ET), klonal kök hücre hastalıklarından biridir; polisitemia vera (PV) ve primer miyelofibroz (PMF) ile birlikte klasik BCR-ABL negatif kronik miyeloproliferatif neoplaziler (MPN) arasında yer alır. Patogenezinde, klonal olduğunun ortaya konmasından sonraki en önemli gelişme, yakın geçmişte olguların yaklaşık yarısında akkiz JAK2V617F mutasyonunun saptanması olmuştur. Bunun dışında daha az oranda MPL ve TET2 mutasyonları ve patogenetik ve klinik önemleri tam aydınlatılmamış olan çok sayıda başka mutasyon da bildirilmiştir. Hastalar sıklıkla asemptomatik izole trombositoz veya mikrovasküler, vazomotor semptomlar ya da trombohemorajik komplikasyonlarla gelirler. Günlük pratikte ET tanısı büyük ölçüde kronik ve reaktif olmayan bir trombositozda diğer kronik MPN'lerin dışlanmasıyla dayanır. ET'li olgularda sitoredüktif tedavi endikasyonu risk profili dikkate alınarak konmaktadır. Risk, büyük ölçüde trombozun öngörülmesine dayanır: Bu açıdan en önemli iki parametre hastaların yaşının 60'ın üstünde olması ve daha önce tromboz atağı geçirmiş olmasıdır. Sitoredüksiyon amacıyla 60 yaş üzeri olgularda sıklıkla hydroxyurea kullanılmaktadır. Bireysel özelliklere dikkate alınarak diğer ajanlar (anagralide, alfa interferon vd) kullanılabilir. Tüm ET'li olgularda, bir kontrendikasyon olmadıkça, düşük doz aspirin önerilmektedir. JAK2 mutasyonu pozitif dirençli olgular potansiyel olarak JAK2 inhibitör tedavisine aday olabilirler; ancak günümüzde bu tedavi henüz deneysel niteliktedir.

GİRİŞ

Esansiyel trombositemi (ET), polisitemia vera (PV) ve primer miyelofibroz (PMF) klasik BCR-ABL negatif kronik miyeloproliferatif neoplazileri (MPN) oluşturmaktadır. ET, kronik miyeloid lösemi (KML), PV ve PMF gibi klonal kök hücre bozukluklarından biridir ve kendini izole trombositoz ve trombohemorajik komplikasyonlarla gösterir; onlardan farklı olarak ET sitogenetik ya da morfolojik olarak çok iyi tanımlanamaz ve günlük pratikte tanısı halen büyük ölçüde diğer hastalıkların dışlanmasıyla dayanır (1,2). Kısaca ET, kronik ve reaktif olmayan bir trombositozda diğer kronik MPN'lerin dışlanmasıyla tanımlanabilir.

ET ilk kez 1930'larda özgül bir klinik antite olarak tanımlansa da yakın zamana kadar hastalığın patogenezi ile ilgili çok az şey bilinmekteydi. İki bin beş yılında ET ve PMF'lu olguların yaklaşık yarısında JAK2'de akkiz bir mutasyon (V617F) rapor edildi; daha sonra bu olguların %4'ünde MPL'de mutasyon ortaya kondu; ayrıca TET2 mutasyonlarının, diğer miyeloid malignitelerin yanı sıra, JAK2 V617F pozitif ve negatif ET'li olgularda da bulunabileceği anlaşıldı (3-5). Günümüzde MPN'de bu üçü dışında, klinik önemleri tam olarak bilinmemekle birlikte, başka birçok mutasyon (ASXL1, CBL, IDH ve IKZF1 gibi) tanımlanmış ve bunlar sayesinde moleküler patoloji daha iyi anlaşılmasına başlamıştır (6,7). Moleküler belirteçler artık ET ve PV sınıflama ve tanımlamasını ve dolayısıyla tedavi stratejisini etkileyecek gibi görünmektedir (8).

EPİDEMİYOLOJİ

ET'nin yıllık insidansı 100 000 kişide 1-2.5 kadardır; tanı konma yaşı geniş bir aralıkta değişir ve 50-70 arasında zirve yapar (9,10). Otomatik kan sayım cihazlarının yaygınlaşmasının çoğu kez asemptomatik ve sinsi seyirli bu hastalığın tanınmasını arttırdığı düşünülebilir. Çocuklarda son derece nadirdir. Bu olguların bir kısmı trombopoetin (TPO) veya reseptörüne (c-MPL) ait "ailevi" mutasyonlara bağlıdır. Ancak bunların dışında da, çocuklarda, klonalite ve JAK2 mutasyonu çalışmaları ile erişkinlerdekine benzer iyi tanımlanmış olgular bulunmaktadır (10-12).

PATOGENEZ

ET'de trombosit ömürleri normal veya normale yakındır, megakaryositler sayıca artmıştır, nüveleri hiperlobüledir. Sonuçta trombositoz, normalin on katına yakın, efektif bir trombosit üretiminden kaynaklanır (13).

Patogeneizde TPO'nun ya da reseptörünün(c-MPL) belirgin bir rolü yoktur. Endojen megakaryosit koloni gelişimi TPO'yu ilgilendiren otokrin bir uyarana bağlı değildir. Serum TPO düzeyleri uygunsuz olarak normal veya biraz yüksek bulunur. Bu durum, TPO'nun kemik iliği stromasındaki üre-

timinin artmasından veya trombositlerde c-MPL ifadesinin artmasına bağlı ligand klirensindeki azalmadan kaynaklanıyor olabilir (14-16).

Hastalığın gerçek etiyolojik nedeni ile ilgili çok az şey bilinmektedir. Çevresel faktörler arasında, uzun süreli saç boyalarına, gama ışınlamaya ve radona maruz kalma potansiyel risk faktörleri olarak bildirilmiştir (17,18).

PV ve PMF'de olduğu gibi ET'de de ailevi yatkınlık söz konusudur ve bu yatkınlık, kısmen, JAK2 genini içeren özgül bir haplotipin kalıtılması ile ilgili bulunmuştur (19,20).

ET'nin klonal bir bozukluk olduğunun iki dekattır bilinmesine rağmen moleküler patogenezi ancak yakın zamanda JAK2 genindeki akkiz mutasyonun (JAK2V617F) ortaya konması ile daha iyi anlaşılmaya başlamıştır. JAK2 sitoplazmik tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir, eritropoetin ve trombopoetin reseptörleri aracılığı ile sinyal iletiminde temel bir rol oynar. Fizyolojik olarak, eritropoetin bağlanması JAK2-reseptör kompleksinde konformasyonel değişikliğe ve JAK2 kinaz aktivitesine neden olur. JAK2V617F mutasyonu otinhibitör psödokinaz (JH2) domeninde değişikliğe yol açar; sonuçta JAK2-reseptör kompleksinin bazal aktivitesi artar (3).

JAK2V617F pozitif ve negatif ET'nin klinik fenotipleri farklıdır; tanıda bu mutasyon yönünden pozitif olanlar, negatif olanlara göre daha yaşlı, hemoglobin ve lökositleri daha yüksek, trombosit sayıları ise daha düşük olma eğilimindedir; kemik ilikleri hücreden daha zengindir; serum eritropoetin ve ferritin düzeyleri daha düşüktür; kesin doğrulanmamış olmakla birlikte tromboza daha yatkındırlar; ve mutasyonu olan ET'li olgularda PV gelişme olasılığı daha fazladır. Tüm bu özellikler dikkate alındığında JAK2 mutant olguların ET ile PV arasında ortak özelliklere sahip olduğu ve bu iki antitenin, tam olarak ayrılmaktan çok, iç içe geçen bir yelpaze oluşturduğu söylenebilir (21).

Aynı mutasyonun farklı fenotipik özelliklere yol açması açıklanması gereken bir durum oluşturmaktadır. JAK2V617F pozitif ET ile PV arasında fenotipik farkı açıklamada kullanılan verilerin bir kısmı deney hayvanlarından gelmektedir. Örneğin konstitusyonel genetik zemin, mutasyon sonucunu etkilemektedir. Bu nedenle JAK2 bakımından homozigot olma PV gelişimine zemin hazırlarken homozigot klon ET'li hastalarda nadirdir. Yine fare modellerinde düşük düzeydeki mutant JAK2 trombositoz ile birlikte iken yüksek düzeyler eritrositoza yol açmaktadır. JAK2 exon 12 mutasyonu JAK2V617F mutasyonuna göre daha güçlü bir sinyal iletimine neden olur; bu mutasyon PV'li hastalarda bulunabilirken ET'li olgularda saptanmaz. Diğer bir fark, insan CD34 pozitif hücrelerinde JAK2-STAT5 aktivitesi ile ilgilidir. STAT5 aktivasyonu arttığında eritrositoz, azaldığında ise trombositoz eğilimi ortaya çıkar (22).

ET ile PMF arasında belirgin farklılıklar olmakla birlikte, iki antitenin örtüştüğü olgular vardır. Belirgin retikülin fibrozis gösteren ancak tipik PMF bulguları (splenomegali, anemi, lökoeritroblastoz) bulunmayan ET olgu-

ları buna örnektir. Daha önemlisi ET'li olguların bir kısmı zaman içinde PMF'dan ayırt edilemeyen bir klinik dönüşüme girerler. Bu dönüşümün, genetik zemin, hastalık süresi, tedavi tipi, klonal yük ve ek genetik lezyonların kazanılması sonucu olması olasıdır. Bu modele göre PMF, daha önce tanısı konamamış bir MPN'nin akselere fazı gibi düşünülebilir (23,24).

Sonuçta JAK2 mutasyonun MPN patogenezinde merkezi bir rolü olduğu söylenebilir. Mutant JAK2 birçok sitokin bağımlı hücre dizisine sitokin uyarısı olmaksızın büyüme yeteneği kazandırır, bu ligant bağımsız ileti yoğunluğu sonunda MPN'ye yol açar (3,23). Bununla birlikte günümüzde JAK2 mutasyonun hastalığı başlatan ilk olay olduğu düşünülmemektedir. Hastalığın bir preJAK2 fazı olduğunu düşündüren bulgular şöyle sıralanabilir: i. Yukarıda bahsedilen ailevi yatkınlık, tek başına JAK2 mutasyonun hastalık oluşturmaya yetmeyeceğini düşündürmektedir. ii. Değişik yöntemlerle tayin edilen klonal yük, mutant JAK2 yükünden fazla olabilir. iii. Mutant JAK2 içeren bir olguda sağlıklı JAK2 içeren bir klondan lösemi gelişebilir. iv. Mutant JAK2 içeren bir olguda eritropoetinden bağımsız eritroid koloniler JAK2 mutasyonu yönünden negatif olabilir (22). Tüm bu bulgular, dolaylı bilgi vermektedir; daha doğrudan bir kanıt, JAK2 mutasyonundan önce del20q ya da TET2 mutasyonun saptanmasıyla elde edilmiştir (5,25). Sonuçta bu veriler, JAK2 mutasyonunun hastalığı başlatan ilk olay olmadığını göstermektedir; yine de gerçek senaryo tam olarak belli değildir. Durumu karmaşıklaştıran diğer bir bulgu da biklonal hastalığın belirlenmiş olmasıdır. Bu hastalarda JAK2 veya MPL ya da del20q içeren klonlar birlikte bulunur (26). Bu tür olgularda önce TET2 mutasyonu olan bir ana klon oluşumu ve bunu izleyerek ek mutasyonlar olabileceği gibi, tümüyle ayrı kök hücre filizlerinde ayrı mutasyonlar saptanabilir (26,27).

ET olgularının ancak küçük bir kısmında akut miyeloid lösemi (AML) dönüşümü ortaya çıkmaktadır. Hücre dizileri ve insan hematopoetik hücre projenitörleri üzerindeki çalışmalarda JAK2V617F ifadesi ile artmış DNA hasarı ve aberan onarım arasında bir paralellik bulunmuştur. PV ve PMF'lu olgulardaki JAK2V617F pozitif hücreler, DNA değişikliği nedeniyle apoptoza gidemezler, böylece genetik lezyonların birikimi için uygun bir ortam sağlanmış olur (28,29).

Klonal miyeloproliferasiyona ek olarak ET, eritromelalji gibi, mikrovasküler semptomlar ve artmış trombohemorajik olay riski ile karakterlidir (30). Mikrovasküler semptomların patogenezinde anormal tromboksan A2 (TXA2) üretimi ve arteriollerde, trombosit tüketimine yol açan, anormal trombosit-endotel etkileşimi yatmaktadır (31). Bunun klinik kanıtı aspirin ile bu semptomların dramatik olarak düzelmesidir.

Diğer yandan tromboza yatkınlıkta trombositlerden çok granülositlerin suçlu olduğu anlaşılmıştır (32). Klinikte bununla uyumlu olarak ET'li olgularda lökositozun tromboza yatkınlıkta bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (33).

Günümüzde ET'li olgularda kanama diyatezinin büyük oranda akkiz von Willebrand sendromu (AvWS) ile ilgili olduğuna inanılmaktadır; trombosit sayısı arttıkça yüksek molekül ağırlıklı von Willebrand faktörünün proteolizi artar (34). Klinikte bu durum hemorajik komplikasyonların özellikle aşırı trombositozu olan olgularda görülmesi ile kendini gösterir. ET'li olgularda epinefrin, kollajen ve ADP ile indüklenen trombosit agregasyonunda defekt, ATP sekresyonunda azalma ve kazanılmış depo eksikliği gibi kalitatif trombosit kusurları belirlenmişse de bunların kanamaya yatkınlık üzerinde ancak çok sınırlı bir rolü olduğu düşünülmektedir (30).

TANI

İlk kez trombositoz saptananlarda testin tekrarı ve çevre kanı yayması ile doğrulanması uygundur. Böylece öncelikle yalancı trombositoz ekarte edilmiş olur. Psödotalrombositoz miks krioglobulinemide krioglobulin partiküllerine; lösemi, lenfoma, şiddetli hemoliz ve yanıklarda hücre fragmanlarına bağlı olabilir (35). Daha sonraki adım reaktif, otonom ve klonal trombositoz ayırımını yapmak için ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile C reaktif protein, serum ferritin gibi basit laboratuvar tetkiklerini içerir. Trombositozun süresi önemli olduğundan eski kayıtlara ulaşılmaya çalışılmalıdır. Yakın zamanda cerrahi veya travma, enfeksiyon veya enflamasyon varlığı, kanama, tromboz, demir eksikliği, önceden kronik hematolojik bozukluk tanısı, maligniteyi telkin eden semptomlar, ilaç kullanımı ve dalak muayenesi özellikle önemlidir. Tablo 1'de reaktif trombositoz oluşturan durumlar listelenmiştir (36).

Bundan sonraki aşamada ET şüphelenilen olgularda JAK2(V617F) mutasyonu aranması ilk test olarak önerilmektedir. Bu mutasyon ET'li olguların yaklaşık yarısında bulunduğundan, pozitif olması tanıyı destekler, negatif olması ise ekarte ettirmez. ET düşünülen ancak JAK2(V617F) negatif olgularda MPL mutasyonu bakılması önerilmektedir. İzole trombositozlu bir olguda, demir eksikliğinin dışlanması (PV maskelenmiş olabilir) ve PMF düşündürülen bulguların (splenomegali, anemi, lökoeritroblastoz) olmaması durumunda patogenetik mutasyonun saptanması genellikle ET tanısı için yeterlidir. JAK2(V617F) ve MPL mutasyonu saptanmayan olgularda tanı büyük ölçüde reaktif trombositoz nedenlerinin ekarte edilmesine ve kemik iliği incelemesine dayanmak zorundadır. KML'li olguların bazılarında izole trombositoz bulunabileceğinden ve bu olguların tedavilerindeki önemli farktan dolayı BCR-ABL mutasyonu aranması da gerekir. Diğer önemli bir nokta JAK2(V617F) pozitif olgularda ET'yi taklit eden başka MPN'lerin bulunabilmesidir: Bunların arasında prefibrotik PMF ve belirgin trombositozla birlikte olan halka sideroblastlı refrakter anemi (RARS-T) özellikle sorun oluşturabilir. Bu olgularda da kesin tanı için kemik iliği muayenesi büyük önem taşımaktadır. ET'li olgulardaki megakaryositler büyük ve olgun görünümdeyken prefibrotik PMF'de ise megakaryositler anormal maturasyon gösterirler; nüveler düzensiz kıvrımlar içerir ve hiperkroma-

tiktir. KML'li olgularda megakaryositler genellikle küçük ve hipolobule görünümündedir (22,37).

ET için birçok tanı ölçütü önerilmiş olmakla birlikte en sık kullanılanları Polycytemia Vera Study Group (PVSG) ve DSÖ ölçütleridir. PVSG'un moder-

Tablo 1 ■ Reaktif Trombositoz Nedenleri

Malign olmayan hematolojik durumlar

Akut kan kaybı
Akut hemolitik anemi
Demir eksikliği anemisi
B12 vitamini eksikliği tedavisi
İTP tedavisinden sonra rebound etki
Etanole bağlı trombositopeniden sonraki rebound etki

Maligniteler

Metastatik kanser
Lenfoma
Miyelosupresif ajanların kullanımından sonraki rebound etki

Akut ve kronik enflamatuvar durumlar

Romatolojik bozukluklar, vaskülitler
Enflamatuvar barsak hastalığı
Çöliak hastalığı
Fonksiyonel ve cerrahi aspleni
Osteosklerotik miyelom

Doku hasarı

Yanıklar
Miyokard enfarktüsü
Ağır travma
Akut pankreatit
Cerrahi sonrası dönem, özellikle splenektomi sonrası
Koroner arter bypass cerrahisi

Enfeksiyonlar

Kronik enfeksiyonlar
Tüberküloz

Egzersiz

Allerjik reaksiyonlar

Kronik renal hastalık

Renal yetmezlik
Nefrotik sendrom

Medikasyonlar

Vinkristin
Epinefrin, glukokortikoidler
İnterlökin-1B
All-trans-retinoic acid
Trombopoetin, trombopoetin mimetikleri

nize edilmiş ölçütleri (38) Tablo 2’de, daha yeni tarihli DSÖ ölçütleri (39) ise Tablo 3’de görülmektedir.

Tablo 2 ■ ET Tanısında PVSG Ölçütleri

- Trombosit sayısının devamlı olarak 450 000/μL’nin üzerinde olması
- Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde megakaryositik hiperplazi
- Rutin sitogenetik incelemede Philadelphia kromozomunun bulunmaması. Sitogenetik olarak saptanamayan KML olgularını dışlamak için moleküler inceleme ile BCR/ABL gen rearanjmanı çalışılması önerilir
- Reaktif trombositoz nedenlerinin olmaması
- Miyelodisplastik bozukluğa ait bulgu veya PMF belirtisi olan çevre kanı, kemik iliği ve karyotipik bulgusu olmaması
- Demir depolarının normal olması. Serum ferritin ve ortalama eritrosit hacmi normal olmalı. Eritrosit kitle ölçümü hematokritin 40’ın altında olduğu durumlarda gerekli değildir, ancak diğer tüm hastalarda bu tetkikin yapılması önerilir.

Tablo 3 ■ ET Tanısında DSÖ 2008 Ölçütleri

- Trombosit sayısının devamlı olarak 450 000/μL’nin üzerinde olması*
- Büyük, olgun megakaryositlerde sayıca artışla temel olarak megakaryositik proliferasyon gösteren kemik iliği örneği olmalı; nötrofil granülopoezinde veya eritropoezde belirgin artış veya sola kayma olmamalıdır.
- PV**, PMF***, CML****, MDS***** veya diğer miyeloid neoplaziler yönünden DSÖ ölçütlerini karşılamamalıdır.
- JAK2V617F veya diğer klonal belirteçlerin ortaya konması; belirteç yokluğunda reaktif trombositoz***** belirtisi bulunmamalıdır.

*İnceleme dönemi boyunca

**Azalmış serum ferritin varlığında demir replasman tedavisinin hemoglobin düzeyini PV aralığına çıkaramaması gerekir ve eritrosit kitlesi ölçümü gerekli değildir.

***PMF için tipik yoğun kümeleşme ve aberan nükleus/sitoplazma oranı, hiperkromatik, çıkıntılı veya düzensiz katlantılı irili ufaklı nükleusları olan megakaryosit morfolojisi ile birlikte retiküler fibrozis, kollajen fibrozis, çevre kanında lökoeritroblastoz veya yaşa göre belirgin hipersellüler kemik iliği olmamalıdır.

****BCR-ABL olmamalıdır

*****Diseritropoez ve disgranülopoez olmamalıdır.

*****Reaktif trombositoz nedenleri demir eksikliği, splenektomi, enfeksiyon, enflamasyon, konnektif doku hastalığı, metastatik kanser ve lenfoproliferatif bozuklukları içerir; bununla birlikte ilk 3 ölçüt karşılanıyorsa reaktif trombositozla birlikte olan durumların varlığı ET olasılığını dışlamaz.

KLİNİK ÖZELLİKLER

ET’li olguların yaklaşık yarısı tanı anında asemptomatiktir; bu olgular rastlantısal olarak trombositoz fark edildikten sonra tanınırlar. Semptomatik olgular en sık mikrovasküler, vazomotor belirtilerle gelirler. Bu semptom grubu başağrısı, baş dönmesi, senkop, atipik göğüs ağrısı, akral parestezi, livedo retikularis, eritromelalji ve geçici görme bozukluklarını kapsar. Bunların arasında eritromelalji (el ve ayaklarda eritem ve sıcaklık hissi ile birlikte yanma şeklinde ağrı) en az görülenlerden biri olmakla birlikte en tipik olandır. Eritromelalji tek düşük doz aspirin ile bile belirgin olarak

geriler. Rahatsız edici olsalar da mikrovasküler semptomlar yaşamı tehdit etmez. Fakat aynı şey trombotik komplikasyonlar için söylenemez. Tromboz sıklıkla arteriyeldir, tanı anında olguların %11–25’inde saptanır; izlem sırasında da %11–22 sıklıkta görülür. Hemorajik komplikasyonlar, bununla karşılaştırılınca, daha nadirdir (tanı anında %2–5, izlem sırasında %1–7 oranında gözlenir). Abdominal ven trombozu ET’li hastaların yaklaşık %4’ünde görülmektedir. ET’li olgularda hemorajiden ölüm nadir-ken trombozdan ölüm %13–27 kadardır. Median 9.2 yılda PV ve PMF’a dönüşüm sırasıyla %2.7 ve %4 bulunmuştur. AML dönüşümü 1.7 – 16 yıl arasında değişen izlem süreleri olan çalışmalarda %0.6–5 arasındadır. AML’ye dönüşüm süresi 1.7 –16 yıl arasında değişmektedir. Sitoredüktif tedavi, özellikle birden çok ajan kullanımı, bu olasılığı artırır; bununla birlikte bu tür tedavi almamış hastalarda da bildirilmiştir. Diğer obstetrik komplikasyonların yanı sıra özellikle ilk trimesterde yüksek düşük oranı (%30–40) dikkat çekicidir. Klinik önemi ortaya konmamış asemptomatik pulmoner hipertansiyon saptanabilir. Olguların yaklaşık %25–48’inde hafif veya orta düzeyde splenomegali bulunur. Hepatomegali ve lenfadenomegali sık değildir (40,41).

Yüz elli hasta içeren bir serideki klinik özellikler (42) Tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 4 • Yüz Elli Olguda Tanı Anındaki Klinik Özellikler (42)	
Özellik	Oran veya median (aralık)
Yaş	49.8 (17–98)
Cinsiyet, %kadın	66
Hemoglobin (g/dl)	13.7 (9.1–16.8)
Lökosit sayısı (x1000/ μ L)	9.0 (4.1–25.2)
Trombosit sayısı (x1000/ μ L)	1000 (454–3460)
Palpabl splenomegali, %	34.7
Asemptomatik, %	45.3
Vazomotor semptomlar	13.3
Fetal kayıp yüzdesi (sadece kadınlar)	11.2
Tromboz öyküsü, %	21.3
Kanama öyküsü, %	9.3
Normal sitogenetik, %	87.4
JAK2 mutasyonu, %	48.7

Doksan hasta içeren kendi serimizdeki klinik özellikler ise şöyleydi (43): Yaş ortalaması 55.4 ± 14.9 (26–85); 58’i kadın (%64.4); ortalama lökosit sayısı ($/\text{mm}^3$) 11381 ± 5074 (4,630–36,300); hemoglobin düzeyi (g/dl) 12.9 ± 1.9 ; trombosit sayısı ($/\text{mm}^3$) $1,106,555 \pm 429,226$ (463,000–2,900,000; 17 olguda (%18.0) splenomegali mevcut; JAK2 mutasyonu pozitifliği %42.2; trombohemorajik komplikasyon gelişen hasta oranı %32.2 (60 yaş

üstündeki 32 hastada bu oran %50); mutasyonu olan hastalardaki komplikasyon oranı olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek (%23.3'e karşı %8.9) bulundu.

PROGNOZ VE RİSK FAKTÖRLERİ

ET'li hastalarda uzun süreli sağkalımla ilgili prospektif çalışmalara dayanan güvenilir veriler yoktur. Retrospektif çalışmalar, tanıdan sonraki ilk on yılda mortalite oranlarının kontrol grubuna benzer olduğunu, ancak ondan sonraki dönemde arttığını göstermektedir (44). Geç dönemdeki bu artış tromboz, miyelofibroz ya da AML'ye dönüşümden kaynaklanmaktadır. Fakat son iki dekatta tedavi paradigmaları değiştiğinden bu retrospektif verinin günümüzdeki geçerliliği tartışmalıdır. Median 7 yıl izlenen 605 olguyu içeren bir serideki 155 ölüm incelendiğinde sağkalım üzerine olumsuz faktörler olarak şu dört parametre tanımlanmıştır (45):

- Düşük hemoglobin düzeyi (kadınlarda <12g/dl, erkeklerde <13.5g/dl)
- Yaş ≥60
- Lökosit sayısı ≥15 000/μL
- Sigara, diyabetes mellitus, venöz tromboz öyküsü

Yazarlar sağkalımı öngörmeye yaş ve lökosit sayısına göre basitleştirilmiş bir model oluşturduklarında median sağkalımı her iki risk faktörünü taşıyanlarda 10 yıl, sadece birini taşıyanlarda 17 yıl, ikisini de taşımayanlarda ise 25 yıl bulmuşlardır (45).

ET'de tedavinin genel amacı, miyelofibroz ve lösemi dönüşüm olasılığını arttırmadan, trombohemorajik komplikasyonları azaltmaktır. Risk stratifikasyonu hemorajiden çok trombozu etkileyen faktörler üzerinden yapılmaktadır. Trombozu öngörmeye herkesin uzlaştığı önemli iki faktör:

- Yaş ≥60
- Önceki tromboz öyküsüdür (46,47).

Ateroskleroz için genel risk faktörleri (diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolestrolemi ve sigara) ET'li olgularda da riski arttırılabilir (48). Bu risk faktörleri için gerekli değişikliklerin (sigara içiliyorsa bırakılması gibi) yapılması gerekir. Kardiyovasküler risk faktörlerini taşıyan ancak klasik iki risk faktörünü içermeyen (60 yaş altı ve tromboz öyküsü olmayanlar) ET'li olguların sitoredüktif tedaviden faydalanacakları kesin ortaya konmuş değildir. Tanıdaki trombosit sayısının tromboz için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (33,44,50); ancak bu konuda prospektif veri yoktur. Tanı sırasında JAK2(V617F) mutasyonu taşıyanlarda taşımayanlara göre genel tromboz riskinin arttığı belirlenmişse de bu mutasyonun arteriyel tromboz üzerine etkisi tam olarak gösterilememiştir (49). Sonuç olarak

günümüzde genel olarak 60 yaşın üzerinde olanlarda veya daha önce tromboz öyküsü bulunanlarda sitoredüktif tedavi gerekli bulunmaktadır; diğer risk faktörlerinin tedavi kararını etkilemesi tartışmalıdır. Trombositozun derecesi tromboz riskini göstermede güvenilir bir gösterge olmamakla birlikte (47,50) birçok hekim aşırı trombositoz durumunda ($1500 \times 10^9/L$) sitoredüktif tedavi düşünmektedir.

Trombotik komplikasyonların tersine, miyelofibroz veya akut lösemi dönüşümünü öngörmeye daha az faktör ortaya konabilmiştir. Hastalık süresi arttıkça her iki komplikasyon da artar (44,47). Tedavi seçimi (hydroxyurea'ya göre anagrelide) miyelofibroz riskini arttırabilir (51). Genotoksik ajanlar, özellikle hydroxyurea ile ardışık kullanıldıklarında lösemiye dönüşüm riskini arttırabilir (52). Prospektif bir çalışmada tanı anındaki fibroz sonradan miyelofibroz gelişimini öngörmeye anlamlı bulunmuştur (53).

Günümüzde DSÖ tanı ölçütlerine göre tanımlanmış ET olgularında (muhtemelen PMF olgularının daha iyi dışlanması ile) daha önceki serilere göre daha iyi bir prognoz öngörülmektedir (15 yıllık sağkalım yaklaşık %80 ve 10 yılda AML veya miyelofibroza dönüşüm olasılığı %1'den az) (54).

TEDAVİ

Yukarıda bahsedildiği gibi, ET'li olgular normal veya normale yakın bir yaşam sürdürdüklerinden ve AML veya miyelofibroza dönüşüm riski düşük olduğundan, herhangi bir tedavinin, hastalığın bu doğal seyrini değiştirebilmesi pek mümkün gözükmemektedir. Bu nedenle tedavinin ana hedefi, mikrovasküler patolojiye bağlı semptomları geriletmeye ve tromboza bağlı komplikasyonlardan hastayı korumaya yönelik olmalıdır.

Kardiyovasküler risk faktörü olan olgularda bu faktörlerin modifikasyonu yapılmalıdır. Bir kontrendikasyon olmadıkça tüm ET'li olgularda düşük doz aspirin tedavisi önerilmektedir. Aslında bu önerinin kaynağı büyük ölçüde PV'li olgularda yapılan geniş bir randomize çalışmaya dayanmaktadır (55). Bu çalışmada günde 100 mg aspirinin, tüm risk gruplarında, ciddi bir kanama riskine yol açmaksızın, trombotik olayları anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Yakın zamanda yayınlanan ve 300 düşük riskli ET olgusunu içeren retrospektif bir analizde aspirin alan ve almayan olgular incelendiğinde toplamda trombotik olaylar bakımından iki grup arasında fark yokken, iki alt grupta aspirinin etkili olduğu görülmüştür: Aspirin ile JAK2 mutasyonu pozitif olgularda venöz tromboz insidansı ve kardiyovasküler risk faktörü olanlarda arteriyel tromboz riski azalmaktadır; diğer düşük riskli hastalarda ise aspirin etkisiz bulunmuştur (56). Düşük doz aspirin ET/PV'li olgularda vazomotor semptomları geriletmede de etkili bulunmuştur (57).

Düşük riskli olmakla birlikte trombosit sayısının aşırı yüksek olduğu olgularda ($>1000 \times 10^9/L$), akkiz vWS nedeniyle aspirin kanama riskini

artırabileceğinden, aspirin başlanmadan riscotein kofaktör aktivitesinin bakılması, aktivitenin %30'dan az olması durumunda aspirin verilmemesi önerilmektedir (37).

Yüksek riskli olgularda sitoreduktif tedavi endikasyonu vardır. Bu öneri büyük ölçüde aspirin ile birlikte hydroxyureanın kullanıldığı randomize prospektif bir çalışmadan gelmektedir (58); 114 olgu içeren bu çalışmada 27 aylık izlem süresinde hydroxyurea kolunda tromboz %3.6 iken kontrol grubunda bu oran %24 bulunmuştur. Bu çalışma günümüze değin, bu hasta grubunda, ilaca karşı ilaçsız kontrol grubu olan tek randomize çalışmadır (58). Bundan sonra yüksek riskli hastalarda hydroxyurea ile anagrelidein karşılaştırıldığı iki randomize çalışma daha yapılmıştır. PT-1 çalışmasında 809 yüksek riskli hasta düşük doz aspirine ek olarak hydroxyurea veya anagrelide koluna randomize edilmiştir; bu çalışmada hydroxyurea arteriyel tromboz, majör kanama ve fibroze ilerleme riskini azaltma bakımında anagrelide'e üstün bulunmuştur; buna karşın venöz tromboza karşı korunmada anagrelide kolu daha iyi bulunmuştur. Ayrıca yan etkiler nedeniyle ilacın bırakılması anagrelide kolunda belirgin olarak fazladır (59). ANAHYDRET çalışmasında 258 daha önce tedavi edilmemiş yüksek riskli hasta hydroxyurea (126 olgu) veya anagrelide konuna (122 olgu) randomize edilmiştir; ortalama 2.1 yıllık izlem sonunda ET ilişkili olaylar bakımından iki kol arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Anagrelide kolunda olguların %75.4'ünde, hydroxyurea kolunda %81.7'sinde trombosit sayısı normale dönmüştür. İlaç yan etkisi veya yetersiz yanıt nedeniyle ilacın bırakılması anagrelide kolunda 19, hydroxyurea kolunda 10 hastada söz konusu olmuştur; miyelofibroz transformasyonu bildirilmemiştir (60). Bu veriler değerlendirilirken ikinci çalışmanın bir non-inferiorite çalışması olarak dizayn edildiğini ve olgu sayısı bakımından PT-1 çalışmasındaki farkları ortaya koymada yeterli olmayabileceği hesaba katılmalıdır.

Hydroxyurea ile ilgili temel kaygı, bu ilacın lökomojenik olabileceğidir. Bazı çalışmalar bu potansiyeli gösterirken bazıları lösemi riskinde bir artışı göstermemiştir. Genel olarak bir çok çalışmanın, az sayıda hasta içermesi, başka ilaçların da kullanılmış olması, retrospektif olmaları gibi zayıf yönleri olduğu bilinmektedir. Ayrıca, orak hücre anemisinde kullanılan hydroxyurea bu risk belirlenmemiştir. Bu çalışmalar Hydroxyurea kolunda daha uzun izlem süreleri, çoklu ilaç kullanımı ve ileri yaş ve yüksek lökosit sayısı gibi transformasyona etkili olabilecek ek risk faktörleri içermesi bakımından eleştirilebilir. Tüm bunlara dayanarak, hydroxyurenin, 60 yaş üstü hastalarda kabul edilebilir bir risk ile kullanılabileceği, ancak riskin tam olarak ekarte edilemediği de göz önüne alınarak genç olgularda (özellikle 40 yaş altı) ilk sırada tercih edilmesinin uygun olmayacağı söylenebilir (37,61,62).

Sitoreduksiyon için diğer bir alternatif, trombozu önlemede etkinliğine yönelik kanıtları çok olmamakla birlikte, trombosit sayısını kontrol etmede etkili olduğu bilinen interferon α 'dır (63). İnterferon- α , nonlökomojenik

ve nonteratojeniktir. Tedaviye uyumu zorlaştıran yan etkileri, parenteral kullanımı ve maliyeti ise interferon tedavisinin olumsuz yönlerini oluşturmaktadır. Özellikle yaşlı hastalarda yan etkileri nedeniyle uygun olmayan bir seçenektir. Kullanım kolaylığı bakımından pegylated interferon bir seçenek olarak düşünülebilir. ET ve PV'li olgularda pegylated interferon alfa-2a'nın kullanıldığı yeni bir çalışmada yüksek hematolojik ve moleküler yanıt oranları dikkat çekicidir; ancak hastaların %96'sında yan etki saptanmış ve %22'si tedaviyi bırakmak zorunda kalmıştır (64).

Diğer tedavi seçenekleri günümüzde nadiren kullanılan busulfan, pibobroman ve radyoaktif fosfor olabilir. İlk ikisi alkilleycidir. Özellikle hydroxyurea ile ardışık kullanıldıklarında lösemi riskini arttırabilirler. Radyoaktif fosfor, etkili ancak lökomojendir. İzlem zorluğu olan yaşlı hastalarda uygun bir seçenek olabilir (61,62).

ET'li olgularda sitoreduksiyon trombotik olayı önlemek için uygulandığında hedef trombosit değeri, bir çalışma ile kanıtlanmamış olmakla birlikte, 400 000/ μ L olarak önerilmektedir; çok yüksek bir trombositoz durumunda, kanama riskini azaltmaya yönelik bir sitoreduksiyonda ise sınır daha yüksek olabilir (37).

ET'li olgularda gebelik, cerrahi, akut trombohemorajik tablolar özel durumları oluşturur. Daha öne belirtildiği gibi ilk trimesterde fetal kayıp oranı artar (normalin yaklaşık iki katı); intrauterin gelişme geriliği, pre-eklamsi ve ölü doğum görülebilir. Bu komplikasyonlar gebelik öncesindeki trombosit sayısından bağımsızdır. Gebelik ile ilgili komplikasyonların JAK2 mutasyonu pozitifliği durumunda daha sık oldukları bildirilmiştir (65). Sitoreduktif tedavi ve aspirinin bu komplikasyonları azalttığına dair güvenilir kanıt yoktur. Aspirin, gebelikte güvenle kullanılan bir ajan olduğundan, diğer tüm hastalardaki gibi önerilir. Gebe kalmak isteyen ya da gebelerde sitoreduktif tedavi endikasyonu genel endikasyonlardan farklı değildir. Gebelerde hydroxyurea özellikle ilk trimesterde terotejen olduğundan; anagrelide, terotejenite potansiyeli tam bilinmediğinden ve plesantayı geçerek fetusta trombositopeni yapabileceğinden önerilmez. Interferon bu durumda seçkin ajandır. ET'li olgularda kesin veri bulunmamakla birlikte önceden düşük öyküsü olanlarda trombofilaksi (düşük doz aspirin ve düşük moleküler ağırlıklı heparin) gebelik ve postpartum 6 hafta boyunca önerilebilir. Gebelik hastalığının doğal seyrini etkilemez ancak trombosit sayısı ikinci ve üçüncü trimesterde düşer. Hydroxyurea'nın deney hayvanlarında spermatogenezi azalttığı ve spermelerde genetik hasara yol açabildiği gösterildiğinden çocuk sahibi olmak isteyen yüksek riskli hastalarda bu dönemde interferon tercih edilmelidir (37,41,61,62).

Cerrahi uygulanan ET'li olgularda kanama ve tromboz komplikasyonları artar, ancak bu riskin özgül tedavi ile düzeltilip düzeltilemeyeceği açık değildir (66). Bu hastalarda genel öneriler geçerlidir. Aspirin cerrahiden 7-10 gün önce kesilmeli ve cerrahi alanda hemostaz sağlandıktan hemen

sonra başlanmalıdır. Postoperatif trombofilaksi lokal protokollere göre uygulanmalıdır. Sitoreduktif tedavi almayan bazı hastalarda risk profiline göre, geçici olarak bu tedavi düşünülebilir; sitoreduktif tedavi alanlarda cerrahi öncesi dönemde kan sayımları ile ilaç dozları iyi bir şekilde ayarlanmış olmalıdır (62).

Akut tromboz atağı geçiren olgularda sistemik antikoagulasyonla eş zamanlı sitoreduktif tedavi uygulanmalıdır. Bu durumda aspirin kullanımına, kişisel olarak risk profiline göre karar verilmelidir. Akut trombohemorajik atakta trombositaferez, trombosit sayısını düşürmede etkili olsa da bu etkinin kısa süreli olacağı akılda tutulmalıdır (42,61).

Sitoreduktif tedaviye dirençli olgular diğer özel bir durumu oluşturur. Yakın tarihli bir çalışmada 416 olgulu bir seride European LeukemiaNet (ELN) ölçütlerine göre hidroxyureaya yanıtızlık %17 (%25 tam yanıt, %58 kısmi yanıt) bulunmuştur (67). ELN yanıt ölçütleri Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5 ■ ET İçin ELN Yanıt Ölçütleri

- Tam yanıt: Trombosit sayısı $<400 \times 10^9/L$, hastalıkla ilintili semptom yok, dalak boyutu normal, lökosit sayısı $<10 \times 10^9/L$
- Kısmi yanıt: Tam yanıt ölçütlerini karşılamıyor fakat trombosit sayısı $<600 \times 10^9/L$ veya başlangıca göre %50'den fazla azalmış
- Yanıtız: Kısmi yanıt ölçütlerini karşılamayan herhangi bir yanıt

Hydroxyureaya yanıtız hastalarda interferonlar (ikinci kuşak tercih edilebilir) veya anagrelide (veya kombinasyon tedavisi) düşünülebilir. İleri yaş hastalarda ikinci basamakta interferon yerine anagrelide veya diğerleri (pibobroman, busulfan, radyoaktif fosfor) kullanılabilir (8,37,62).

Klasik tedavilere dirençli hastalar deneysel tedavilere aday olabilirler. Bu alanda JAK2 inhibitörleri bir seçenek olabilir (67,68). Ancak bu noktada JAK2 mutasyonun, yeni serilerde biraz daha yüksek oranlar bildirilmekle birlikte, ET'li tüm hastalarda bulunmadığını yinelemek uygun olur. Örneğin yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada bu mutasyon, PV ve PMF'li olguların tamamında ve her üç hücre dizgesinde pozitifken, ET'li olguların %68'inde pozitif bulunmuştur; pozitif olan olguların da ancak %70'inde üç seride birden pozitiflik saptanmıştır (69). Diğer kuramsal bir sorun, patogeneze kısmında belirtilen biklonal hastalık ve bazen negatif klondan transformasyon olasılığıdır. Ayrıca bu ajanların, kan sayımlarını düşürseler bile, trombozu engellemede etkinlikleri henüz doğrulanmamıştır. JAK2 inhibitörleri JAK2 mutasyonlu ET'li olgularda kan sayımlarını kontrol altına almada, splenomegaliyi geriletmede ve hastalık ilintili semptomları iyileştirmede etkili olabilir (67). İki ayrı JAK2 inhibitörüyle ET ve PV'li hastalarda faz II çalışma sonuçları (70,71) Tablo 6'da görülmektedir (67).

Son olarak, ET'li olgularda moleküler patolojilerin daha iyi aydınlatılması ile yeni tedavi hedeflerinin gündeme gelebileceği söylenebilir.

Tablo 6 ■ PV ve ET'de Klinik JAK2 İnhibitör Tedavi Ön Sonuçları (67)

Çalışma	Tedavi	N	Yanıt	Toksosite
Moliterno AR (70)	CEP-701 80mg günde 2 kez	39	Dalakta küçülme %83; filebotomide azalma 3/5	Gastrointestinal toksikite, 5 trombotik atak
Verstovsek S (71)	INCB018424 10-25 mg günde 2 kez	73	ELN ölçütlerine göre PV'de tam yanıt %45 kısmi yanıt %52; ET'de tam yanıt %90 kısmi yanıt %77	Anemi, trombositopeni

Kaynaklar

1. Tefferi A. The Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorders: a practical overview. Mayo Clin Proc 1998; 73:1177-84.
2. Harrison CN. Current trends in essential thrombocytemia. Br J Haematol 2002; 117:796.
3. Levine RL, Pardanani A, Tefferi A, Gilliland DG. Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferatif disorders. Nat Rev Cancer 2007; 7:673-83.
4. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, et al. Mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort. Blood. 2008;112:141-9.
5. Delhommeau F, Dupond S, Della Valle V, et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. N Engl J Med. 2009;360:2289-301.
6. A Tefferi. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. Leukemia 2010;24:1128-38.
7. Klcó JM, Vij R, Kreisel FH, Hassan A, Frater JL. Molecularpathology of myeloproliferative neoplasms. Am J Clin Pathol 2010;133:602-15.
8. Harrison C. Rethinking disease definiation and therapeutic strategies in essential thrombocytemia and polycytemia vera. Hematology 2010;129-34.
9. McNally RJ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. Hematol Oncol 1997;15:173-89
10. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, at al. Population-based incidanse and survival figures in essential thrombocytemia and agnogenic myeloid metaplasia: An Olmsted Country Study. 1999;61:10-5.
11. Randi ML, Putti MC, Scapin M, et al. Pediatric patient with essential thrombocytemia are mostly polyclonal and V617FJAK2 negative. Blood 2006;108:3600-2.
12. Tefili L, Giona F, Martini N, et al. Markers of myeloproliferative diseases in childhood polycythemia and essential thrombocytemia. J Clin Oncol 2007;25:1048-53.
13. Jacobson S, Carneskog J, Rideli B, Linch DC. Flow cytometric analysis of megakaryocyte ploidy in chronic myeloproliferatif disoeders and reactive trombocytosis. Br J Haematol 1996;56:287-92.
14. Taksin AL, Couedic JP, Dusanter-Fourt I, et al. Autonomous megakaryocyte growth in essential thrombocytemia and idiopathic myelofibrosis is not related to a c-mpl mutation or to an autocrine stimulation by Mpl-L Blood 1999;93:125-39.

15. Hirayama Y, Sakamaki S, Matsunaga T. Concentration of thrombopoetin in bone marrow in normal subjects and in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, aplastic anemia, and essential thrombocytemia correlate with its mRNA expression of bone marrow stromal cells. *Blood* 1998;92:46-52.
16. Horikawa Y, Matsumura I, Hashimoto K, et al. Markedly reduced expression of platelet c-mpl receptor in essential thrombocytemia. *Blood* 1997;90:4031-8.
17. Mele A, Visani G, Pulsoni A, et al. Risk factors for essential thrombocytemia: A case-control study. Italian Leukemia Study Group. *Cancer* 1996;77:2157-61.
18. Falchetta R, Sacerdote C, Bazzan M, et al. Occupational and environmental risk factors for essential thrombocytemia. *G Ital Med Lav Ergon* 2003;25:9-12.
19. Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, et al. Increased risk of polycythemia vera, essential thrombocytopenia, and myelofibrosis among 24,577 first degree relatives of 11,039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood* 2008;112:2199-204.
20. Jones AV, Chase A, Silver RT, et al. JAK2 haplotype is a major risk factor for the development of myeloproliferative neoplasms. *Nat Genet* 2009;41:446-9.
21. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, et al. United Kingdom Myeloproliferative Disorder Study Group; Medical Research Council Adult Leukemia Working Party; Australasian Leukemia and Lymphoma Group. Definitions of subtypes of essential thrombocytemia and relation to polycythemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 2005;366:1945-53.
22. Beer PA, Green AR. Pathogenesis and management of essential thrombocytopenia. *Hematology (ASH)* 2009;621-28.
23. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2006;355:2452-66.
24. Campbell PJ, Bareford D, Erber WN, et al. Retuculin accumulation in essential thrombocythemia: prognostic significance and relationship to therapy. *J Clin Oncol* 2009;27:2991-9.
25. Schaub FX, Jager R, Looser R et al. Clonal analyses of deletions of chromosome 20q and JAK2-V617F in MPD suggest that del20q acts independently and is not one of the pre-disposing mutations for JAK2-V617F. *Blood* 2009;113:2022-7.
26. Beer PA, Jones AV, Bench AJ, et al. Clonal diversity in the myeloproliferative neoplasms: independent origins of genetically distinct clones. *Br J Haematol* 2009;144:904-8.
27. Beer PA, Delhommeau F, Lecouedic JP, et al. Two routes to leukemic transformation following a JAK2 mutation-positive myeloproliferative neoplasm. *Blood* 2010;14:2891-900.
28. Plo I, Nakatake M, Malivert L, et al. JAK2 stimulates homologous recombination and genetic instability: potential implication in the heterogeneity of myeloproliferative disorders. *Blood* 2008;112:1402-12.
29. Zhao R, Follows GA, Beer PA, et al. Inhibitions of the Bcl-xL deamination pathways in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2008;359:2778-89.
30. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2005;128:275-90.
31. Bocca B, Ciabattini G, Tartaglione G, et al. Increased thromboxane biosynthesis in essential thrombocytemia. *Thromb Haemost* 1995;74:1225-30.

32. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, et al. Leukocyte-platelet interaction in patient with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol* 2005;33:523-30.
33. De Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Leukocytosis is a risk factor for recurrent arterial thrombosis in young patient with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol* 2010;85-97.
34. Budde U, Schaefer G, Mueller N, et al. Acquired von Willebrand's disease in the myeloproliferative syndrome. *Blood* 1984;64:981-5.
35. 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.
36. Tefferi A. Approach to the patient with thrombocytosis. www.uptodate.com (last literature review version 19.2:Mayıs 2011; This topic last updated: Ocak 21, 2011).
37. Tefferi A. Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: a continuing medical education series: polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2011 1986;33:292-301
38. Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol* 1997;34:29-39.
39. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, Tefferi A, Gisslinger H. Essential thrombocythemia in Swerdlow SH, Campo, E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W. (Eds) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008, pp 48-50
40. Tefferi A. Diagnosis and clinical manifestations of essential thrombocythemia. www.uptodate.com (last literature review version 19.2:Mayıs 2011; This topic last updated: Mart 15, 2011)
41. Tefferi A. Essential thrombocythemia and thrombocytosis. In Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition (ed. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Glader B, Arber DA, Means RT). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2009;1352-60.
42. 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.
43. Bayram M, Özkocaman V, Özkalemkaş F, ve ark. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2011;37;13-16.
44. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: Life expectancy, long term complication rates, and prognosis factors. *Mayo Clin Proc* 2006;81:159-66.
45. 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;21:270-6.
46. Finazzi G, Barbui T. Risk-adapted therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood Rev* 2005;19:243-52.

47. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocytemia. A study of 605 patients. *Haematologica* 2008;93;1645-51.
48. Radaelli F, Colombi M, Calori R, et al. Analysis of risk factors predicting thrombotic and/or haematologic complications in 306 patients with essential thrombocytemia. *Hematol Oncol* 2007;25;115-20.
49. Finazzi G, Rambaldi A, Guerini V, et al. Risk of thrombosis in patients with essential thrombocytemia and polycythemia vera according to JAK2 V617F mutation status. *Haematologica* 2007;92;135-6.
50. Carobbio A, Antonioli E, Guglielmelli P, et al. Leukocytosis and risk stratification assesment in essential thrombocytemia. *Clin Oncol.* 2008;26;2732-6
51. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagralide in high risk-essential thrombocytemia. *N Engl J Med* 2005;353;33-45.
52. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival for patients with polycythemia and essential thrombocytemia. *Am J Med* 2004;117;755-61.
53. Campbell PJ, Bareford D, Erber WN, et al. Reticulin accumulation inessential thrombocytemia: Prognostic significance and relations to therapy. *J Clin Oncol* 2009;27;2991-9.
54. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al. Survival and risk of leukemic transformation in essential thrombocytemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: An international study of 1104 patients. *Blood* 2010;116;Abstract 457.
55. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J et al. Efficacy and safety of low dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350;114-24.
56. Alvarez-Larran A, Cervantes F, Pereira A, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low risk essential thrombocytemia. *Blood* 2010;116;1205-10.
57. Michiels JJ, Berneman Z, Scroyens W, et al. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocytemia and polycythemia vera: A distinct aspirin-responsive and coumadin resistant arterial thrombophilia. *Platelets* 2006;17;528-44.
58. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocytemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332;1132-6.
59. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagralide in high-risk essential thrombocytemia. *N Engl J Med* 2005;353;33-45.
60. Petrides E, Gotic M, Penka M, et al. Anahyret: European multicenter prospective phase 3 study: Non-inferiority of anagrelide compared to hydroxyurea in newly WHO-diagnosed ET patients. *Haematologica* 2009;94:440.
61. Tefferi A. Prognosis and treatment of essential thrombocytemia. www.uptodate.com Last literature review version 19.2: Mayıs 2011. This topic last updated: Mayıs 31, 2011.
62. Beer PA, Green AR. Essential thrombocytemia. In Williams Hematology 8th Edition (ed. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JJ), McGraw-Hill Companies New York 2010 pp 1237-47.



63. Kiladjan JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon- α thrapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2008;22:1991-8.
64. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshour T, et al. Pegylated interferon alpha-2a yields in rates of hematologic and molecular response in patients with advenced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2009;27:5418-24.
65. Passamonti F, Randi ML, Rumi E, et al. Increased risk of pregnancy complications in patient with assential thrombocytemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation. *Blood* 2007:485-9.
66. Ruggery M, Rodeghiero F, Tosetto A, et al. Postsurgery outcomes in patient with polycythemia vera and essential thrombocytemia: A retrospective survey. *Blood* 2008;111:666-71.
67. Santo FBS, Verstovsek S. JAK2 inhibitors: What's the true therapeutic potential. *Blood Rev* 2011;25:53-63
68. Passamonti F, Maffioli M, Varamazza D, Cazzola M. Myeloproliferative neoplasms: from JAK2 mutations discovery to JAK2 inhibitor therapies. *Oncotarget* 2011;2:485-90.
69. Toyama K, Karasawa M, Yokohama A, et al. Differences in the JAK2 and MPL mutation status in the cell lineages of the bcr/abl-negative chronic myeloproliferative neoplasms subtypes. *Intern Med.* 2011;50:2557-61
70. Moliterno AR, Hexner E, Roboz GJ, et al. An open label study of CEP-701 in patient with JAK2V617F-positive PV end ET: update of 39 enrolled patients. *Blood* Nov 20, 2009;114(22) Abstract 753.
71. Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, et al. Polycythemia vera (PV) end essential thrombocythemia (ET) refractory to hydroxyurea. *Blood* Nov 20, 2009;114(22) Abstract 311.