

MODALITETI U LEČENJU ESENCIJALNE TROMBOCITEMIJE

Irena Čojbašić i Lana Mačukanović-Golubović

Esencijalna trombocitemija (ET) je hronično mijeloproliferativno oboljenje koje nastaje zbog poremećaja multipotentne matične ćelije hematopoeze.

Karakteriše se porastom broja trombocita, hiperplazijom megakariocitne loze u kostnoj srži, sklonošću ka krvarenju i trombozama. Simptomi i znaci uključuju slabost, glavobolju, parestezije, krvarenje, splenomegaliju i digitalnu ishemiju. Bolesnici sa esencijalnom trombocitemijom imaju isto ili nešto kraće preživljavanje nego zdrava populacija istih godina i pola. Glavni razlog smrti su trombotične i hemoragične komplikacije ili transformacija bolesti, bilo kao prirodni tok bolesti ili kao posledica upotrebe citostatika.

Dijagnostički kriterijumi za esencijalnu trombocitemiju su predloženi 2005. godine od strane PVSG i zahtevaju dijagnozu isključivanjem.

Mijelosupresivna terapija za smanjenje broja trombocita sastoji se od hidroksiureje, interferona alfa ili anagrelida. Hidroksiureja je najšire korišćen lek, zbog svoje efikasnosti, niske cene i retke akutne toksičnosti. Interferon alfa je modulator biološkog odgovora. Nije poznato da je teratogen i ne prolazi kroz placentu pa je često tretman izbora tokom trudnoće. Anagrelid suprimira megakariocite kostne srži remeteći proces sazrevanja i smanjujući produkciju trombocita, bez efekta na druge ćelijske linije. Niske doze aspirina mogu biti korišćene u kontroli mikrovaskularnih simptoma.

Preporuke za lečenje bolesnika sa esencijalnom trombocitemijom su date od strane ASH. Sa stanovišta terapije, hidroksiureja je sada potvrđena kao lek izbora za lečenje visoko-rizičnih bolesnika sa esencijalnom trombocitemijom. Interferon alfa i anagrelid su prihvaćeni kao lekovi druge linije. Nisko-rizični bolesnici trebalo bi da dobijaju samo niske doze aspirina. Za bolesnike sa intermedijarnim rizikom nije postignut konsenzus o preporukama za trombocitoreducirajući tretman. *Acta Medica Medianae 2008;47(3):51-55.*

Ključne reči: *esencijalna trombocitemija, preporuke, tretman*

Klinika za hematologiju i kliničku imunologiju Kliničkog centra u Nišu

Kontakt: Irena Čojbašić
Klinika za hematologiju i kliničku imunologiju
Bulevar Zorana Đinđića 48,
18000 Niš, Srbija
Tel.: 063 1045736
E-mail: icojbasic@gmail.com

Uvod

Esencijalna trombocitemija je hronična mijeloproliferativna bolest koja nastaje zbog klonskog poremećaja matične ćelije hematopoeze. Karakteriše se porastom broja trombocita, hiperplazijom megakariocitne loze u kostnoj srži i sklonošću ka krvarenjima i trombozi.

Bolest je retka (incidenca 1:1000000). Javlja se najčešće posle 50. godine života, mada se može javiti od 2. do 90. godine. Bolest je nešto češća kod žena. Etiologija bolesti je nepoznata. Bolest nastaje zbog promena u pluripotentnoj matičnoj ćeliji hematopoeze ili CFU-GEMM matičnoj ćeliji mijeloidnih loza. Bolest karakteriše jako ubrzano stvaranje trombocita (i do 10 puta više

nego normalno) uz njihov očuvan vek, pa njihov broj u perifernoj krvi prelazi i 1000/mm³, dok je stvaranje drugih ćelijskih linija u granicama normale. Zbog uvećanog broja trombocita dolazi do sklonosti ka tromboembolijskim komplikacijama kako u venskim tako i u arterijskim sudovima.

Dijagnostički kriterijumi za esencijalnu trombocitemiju su kontraverzni i univerzalna saglasnost ne postoji, tako da se dijagnoza esencijalne trombocitemije postavlja metodom isključivanja. Verzija PVSG kriterijuma za dijagnozu esencijalne trombocitemije prikazana je u Tabeli 1.

Molekularne studije su ukazale na novi put u dijagnostičkim istraživanjima. Molekularni marker koji se može primeniti u dijagnostičkoj evaluaciji je trombopoetinski receptor c-Mpl. Pronađeno je da je on smanjen u trombocitima kod esencijalne trombocitemije. Studije su takođe pokazale da procenat megakariocita sa Mpl ekspresijom u kostnoj srži obezbeđuje razlikovanje esencijalne trombocitemije od reaktivne ili sekundarne tromboцитoze i može da se predvidi sklonost ka trombozi kao i progresija bolesti u policitemiju veru ili idiopatsku mijelofibrozu (1, 2).

Tabela 1. Predloženi dijagnostički kriterijumi za esencijalnu trombocitemiju

A1	Broj trombocita > 600×10 ⁹ /L u najmanje poslednja 2 meseca
A2	Prisutna JAK2 mutacija
B1	Bez dokaza za reaktivnu trombocitozu - npr. normalni indikatori inflamacije
B2	Bez dokaza o deficitu gvožđa - prisustvo gvožđa u kostnoj srži ili normalan volumen eritrocita
B3	Bez dokaza o policitemiji veri ^a - hematokrit < normalnih vrednosti ili normalan broj eritrocita i vrednosti gvožđa u njima
B4	Bez dokaza o hroničnoj mijeloidnoj leukemiji ^b - bez Filadelfija hromozoma ili bcr-abl genske mutacije
B5	Bez dokaza o mijelofibrozi - bez kolagene fibroze i ≤ gradus 2 retikulinske fibroze (koristeći skalu 0-4)
B6	Bez dokaza o mijelodisplaznom sindromu ^c - bez signifikantne displazije - bez citogenetskih abnormalnosti koji su karakteristični za mijelodisplaziju
Za dijagnozu esencijalne trombocitemije potrebno je: A1 + A2 + B3-6 (V617F-pozitivna ET) ili A1 + B1-6 (V617F-negativna ET).	

Kod preko 50% bolesnika sa esencijalnom trombocitemijom nađena je mutacija V617F JAK, što deli bolesnike u dve različite grupe. V617F pozitivni bolesnici imali su signifikantno viši nivo hemoglobina i veći broj leukocita, izraženu eritrocitopoezu i granulocitopoezu u kostnoj srži, više venskih tromboza, veću incidencu policitemične transformacije, kao i niži nivo serumskog eritropoetina i feritina. V617F negativni bolesnici sa esencijalnom trombocitemijom imaju češće citogenetske abnormalnosti, hipercelulnu kostnu srž sa abnormalnom morfologijom megakariocita, PRV1 overekspresiju, porast eritropoetin zavisnih eritroidnih kolonija i rizik od mijelofibrotične ili leukemijske transformacije. Ove činjenice zahtevaju da esencijalna trombocitemija treba da bude klasifikovana kao V617F pozitivna ili V617F negativna esencijalna trombocitemija. Najnovije studije su pokazale da ne postoji signifikantna razlika između V617F pozitivne i V617F negativne esencijalne trombocitemije u dužini bolesti ili učestalosti transformacije bolesti (3,4). Niži procenat registrovanih mutacija pozitivnih bolesnika je posledica niske senzitivnosti metode i činjenice da je varijabilan procenat granulocita izveden iz malignog klona. U slučaju postojanja JAK2 mutacije, dijagnoza esencijalne trombocitemije zahteva isključivanje drugih mijeloproliferativnih bolesti, reaktivnih trombocitoza i deficita gvožđa (5).

Glavni razlog smrti bolesnika sa esencijalnom trombocitemijom su tromboze, hemoragije i progresija u mijelofibrozu ili akutnu mijeloidnu leukemiju. Mijelosupresivna terapija koja prevencira vaskularne događaje u esencijalnoj trombocitemiji može sama povećati rizik od transformacije u mijelofibrozu ili mijeloidnu leukemiju. Izazov u lečenju esencijalne trombocitemije predstavlja sprečavanje krvarenja i tromboze bez porasta ovog rizika (3).

Vaskularne komplikacije su najveći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod osoba obolelih od ET, s obzirom na vrlo nisku učestalost transformacije u mijelofibrozu (6-10%) i u akutnu leukemiju. Zbog ovoga, dosadašnje studije opisuju ET kao „benigno“ oboljenje i pokazuju da nema signifikantnog smanjenja očekivane dužine života bolesnika sa esencijalnom trombocitemijom u poređenju sa zdravom populacijom. Oko 40% bolesnika pokazuje sklonost ka trombozama, a 60% ka krvarenju. Kod 1/3 bolesnika javljaju se funkcionalne vazomotorne smetnje (vaskularna glavobolja, poremećaji vida, bolovi u dlanovima i tabanima, distalna parestezija, akrocijanaza). Identifikovani su brojni faktori rizika za trombozu. Visok rizik za trombozu imaju bolesnici preko 60 godina ili sa prethodnim trombozama. Značaj broja trombocita je manje jasan. Velike hemoragije su bile češće kod bolesnika sa trombocitima većim od 1500×10⁹/L. Porast rizika od tromboze postoji kod bolesnika sa brojem trombocita većim od 1000×10⁹/L pri postavljanju dijagnoze ili kod bolesnika sa povišenim brojem trombocita tokom terapije. Brojne druge karakteristike mogu korelirati sa trombotičnim komplikacijama. Ovo uključuje klonalnu X hromozomsku inaktivaciju, smanjenje ekspresije MPL u megakariocitima kostne srži, pojačanu ekspresiju PRV1 u granulocitima periferne krvi. Pojačan rizik od tromboze može biti udružen sa antifosfolipidnim antitelima, heterozigotom za faktor V Leiden i brojnim kardiovaskularnim rizičnim faktorima, kao što su hipertenzija, šećerna bolest, pušenje i hiperholesterolemija (6, 7).

Terapija

Da li lečiti esencijalnu trombocitemiju je nerešeno kliničko pitanje. Epidemiološke studije su pokazale da su bolesnici stariji od 60 godina ili oni sa prethodnom istorijom tromboze visoko rizični za trombozu i trebalo bi da su tretirani lekovima koji smanjuju broj trombocita. U isto vreme, ne postoji korelacija između broja trombocita i tromboze u esencijalnoj trombocitemiji i paradoksnno, bolesnici sa ekstremno visokim brojem trombocita većim od 1500×10⁹/L skloniji su krvarenju, dok su bolesnici čiji je broj trombocita manji od 600×10⁹ /L skloniji trombozi (8).

Hidroksiureja je najšire upotrebljavan lek za redukciju broja trombocita. Spada u grupu antimetabolitnih lekova jer inhibiše deoksinukleotid sintetazu i na taj način inhibira ćelijsku replikaciju. Hidroksiureja se primenjuje kao prva terapijska linija kod visoko rizičnih bolesnika zbog svoje efikasnosti, niske cene i retke akutne toksičnosti. Najčešći sporedni efekti su ulcercije na nogama i druge promene na koži (fotosenzitivnost ili solarna keratoza) i reverzibilna supresija kostne srži (9). Ono što zabrinjava jeste pitanje da li hidroksiureja može biti leukemogena. Neke studije su pokazale da 5-10% bolesnika koji dobijaju hidroksiureju razvijaju AML/MDS. Ove studije su uključivale mali broj bolesnika, a mnogi od njih su dobijali i druge citoreduktivne

lekove, tako da je ostalo nejasno da li je to efekat leka ili posledica progresije bolesti. Nasuprot tome, sada postoje brojne nove studije koje pokazuju da bolesnici sa esencijalnom trombocitemijom koji se leče samo hidroksiurejom imaju nisku incidencu AML/MDS, tj. pokazale su da je njen leukemoidni potencijal vrlo mali (3-4%) (10,11).

Interferon alfa je mijelosupresivni proteinski produkt, proizveden rekombinantnom DNA tehnologijom. Mehanizam antitumorske aktivnosti nije potpuno jasan, ali se smatra da direktni antiproliferativni efekat na maligne ćelije i modulacija domaćinovog imunog odgovora verovatno igraju značajnu ulogu.

Italijanski i američki istraživači prikazali su svoje rezultate sa interferonom alfa kod bolesnika sa esencijalnom trombocitemijom. Primenjivan je dugodelujući oblik interferona koji je davan jednom nedeljno. Najveći odgovor je bio posle 3 do 6 meseci od početka terapije sa globalnom stopom odgovora od 50 do 80%. Toksičnost, obično WHO gradus II, očekuje se proporcijalno dozi, ali nema dokaza da interferon permanentno oštećuje kostnu srž (12).

Interferon alfa je efektivan u redukciji broja trombocita ispod $600 \times 10^9/L$ kod 90% bolesnika. Prosečna doza je 3 miliona jedinica dnevno. Nije poznato da je teratogen ili leukemogen, ali je dokazano da ne prolazi kroz placentu, te je često terapija izbora u trudnoći. Potreba za parenteralnom primenom i njegovi sporedni efekti, posebno simptomi gripa, značajan su problem i dovode do obustave primene leka u znatnom procentu bolesnika.

Anagrelid je imidazoquinazolinski derivat koji je originalno razvijen kao inhibitor agregacije trombocita. Kasnije je bila uočena njegova efikasnost u smanjenju broja trombocita kod 70 do 80% bolesnika i to u dozama koje su bile niže od onih koje inhibiraju agregaciju trombocita. Oko 10% bolesnika su kompletno refraktorni, verovatno zbog nemogućnosti da generišu aktivni metabolit leka. Anagrelid inhibiše aktivnost anticiklin AMP fosfodiesteraze. On selektivno inhibiše sazrevanje megakariocita, sa minimalnim efektom ili bez efekta na druge ćelijske linije. Takođe, deluje kao vazodilatator, ima i pozitivan inotropni efekat. PT-1 studija je pokazala da anagrelid nije tako efektivan i dobro tolerisan kao hidroksiureja i ne bi trebalo da bude korišćen kao prva terapijska linija kod visoko rizičnih bolesnika (13).

Do sada su sprovedene samo dve prospektivne randomizirane studije lečenja bolesnika sa esencijalnom trombocitemijom. Prva studija je obuhvatila 114 bolesnika, koji su ili bili stariji od 60 godina ili su imali ranije verifikovanu trombozu. Bili su podeljeni u dve grupe, jednu koja je bila lečena hidroksiurejom i drugu bez citoreduktivne terapije. Posle medijane praćenja od 27 meseci, tromboza se razvila u 3,6% tretiranih bolesnika prema 24% nelečenih bolesnika koji su imali jedan ili više trombotičnih događaja. Tada je po prvi put jasno pokazano da citoreduktivna terapija smanjuje trombotične događaje kod bolesnika sa esencijalnom trombocitemijom (14).

Druga randomizirana studija je obuhvatila preko 800 visoko rizičnih bolesnika sa esencijalnom trombocitemijom, koji su imali prethodnu trombozu, više od 60 godina života ili broj trombocita preko $1000 \times 10^9/L$. Upoređivane su dve grupe bolesnika, jedni su bili tretirani hidroksiurejom i aspirinom, a drugi anagrelidom i aspirinom. Medijana praćenja je bila 39 meseci. Rezultati su pokazali nekoliko glavnih razlika između te dve grupe. Grupa tretirana hidroksiurejom i aspirinom, prema grupi tretiranoj anagrelidom i aspirinom, imala je veću učestalost arterijske tromboze, značajne hemoragije, mijelofibrotičnu transformaciju i prekid lečenja, ali smanjenje procenta venskog tromboembolizma. Kontrola broja trombocita i incidenca leukemije bila je slična u obe grupe (15).

Vrlo je informativno uporediti ove rezultate sa italijanskom studijom. Statistička stopa prve tromboze za 2 godine bila je 4%, 8%, 26%, za pacijente koji su dobijali hidroksiureju i aspirin, anagrelid i aspirin, ili su bili bez citoreduktivne terapije. Italijanska studija je pokazala da je procenat venskih tromboza bio signifikantno niži u grupi koja je tretirana anagrelidom i aspirinom, nasuprot delimičnoj prevenciji arterijske tromboze. Učestalost venskih tromboza kod nelečenih bolesnika sa visoko rizičnom esencijalnom trombocitemijom je nepoznat, kao što nije jasno da li je procenat u porastu kod tretmana hidroksiurejom i aspirinom ili u padu kod tretmana anagrelidom i aspirinom. Optimalni tretman bolesnika sa prethodnom venskom trombozom, zavisi od individualnih okolnosti, znajući da su arterijski trombotični događaji više od 3 puta češći od venskih trombotičnih događaja u esencijalnoj trombocitemiji. Istraživači su zaključili da su hidroksiureja i aspirin superiorniji u odnosu na anagrelid i aspirin kod bolesnika sa esencijalnom trombocitemijom koji imaju visok rizik za vaskularne događaje, jer dovodi do signifikantnog smanjenja broja arterijskih i venskih tromboza (16).

Studija je takođe pokazala da samu kontrolu broja trombocita ne treba uzeti kao merilo efikasnosti tretmana esencijalne trombocitemije, jer postoji porast vaskularnih događaja u grupi sa anagrelidom, nasuprot redukciji broja trombocita koja je bila slična redukciji u grupi sa hidroksiurejom. Verovatno objašnjenje za ovo otkriće je proširena mijelosupresivna aktivnost hidroksiureje koja utiče i na leukocite i eritrocite. Postoji sve više dokaza da ove ćelije igraju značajnu ulogu u patogenezi tromboze u esencijalnoj trombocitemiji.

Anagrelid i niske doze aspirina izgleda imaju sinergistički efekat u porastu rizika od hemoragijskih komplikacija. Uporedo davanje ova dva leka verovatno dovodi do inhibicije funkcije trombocita. Nasuprot tome, kombinacija hidroksiureje i aspirina obezbeđuje zaštitu od tromboze sa minimalnim rizikom od krvarenja.

Pojedine studije su pokazale da je progresija u mijelofibrozu tri puta češća u grupi sa anagrelidom nego u grupi sa hidroksiurejom. Evolucija u mijelofibrozu je deo prirodne istorije esencijalne trombocitemije i sreće se kod oko 3% bolesnika posle 5 godine, 8% posle 8 godina, 15%

posle 15 godina. Rizik od mijelofibroze razlikuje se prema bazičnim karakteristikama kostne srži. Veoma je nizak u takozvanoj pravoj esencijalnoj trombocitemiji kod koje kostna srž nema histopatološke karakteristike mijelofibroze, a viša je kada kostna srž pokazuje prefibrotični stadijum mijelofibroze. Transformacija u akutnu mijeloidnu leukemiju nađena je u sličnom broju i u grupi sa hidroksiurejom i u grupi sa anagrelidom.

Za sada, standardna terapija za bolesnike sa esencijalnom trombocitemijom uključuje hidroksiureju i aspirin i koji imaju visok rizik od tromboze.

Poslednja dva najveća triala, o upotrebi anagrelida u lečenju esencijalne trombocitemije, obuhvatila su više od 9000 bolesnika svaka. U studiju su uključeni bolesnici koji su bili refraktorni ili nisu podnosili drugu terapiju za smanjenje broja trombocita. Anagrelid se pokazao efikasan u smanjenju broja trombocita kod više od 78% bolesnika (64% kompletna remisija-CR, 12% parcijalna remisija-PR) u prvoj, dok je 77% odgovora (66% CR, 11% PR) u drugoj studiji. Sa dnevnom dozom od 2,0 mg do 2,5 mg, vreme odgovora je bilo prosečno 70 dana u svakoj studiji i bez razlike za bolesnike sa ekstremnom trombocitozom (broj trombocita veći od $1500 \times 10^9/L$). Redukcija broja trombocita je bila udružena sa smanjenjem trombotičnih i hemoragičnih događaja. Sporedni efekti leka bili su glavobolja, palpitacije, dijareja, edemi, anemija i vodili su prekidu tretmana kod oko 25% bolesnika (17,18).

Tabela 2. Preporuke ASH za lečenje bolesnika sa esencijalnom trombocitemijom

1. Svi bolesnici: <ul style="list-style-type: none"> • agresivno tretirati reverzibilne kardiovaskularne faktore rizika (pušenje, hipertenzija, hiperholesterolemija, gojaznost).
2. Visoko rizični bolesnici (prethodna tromboza ili starost preko 60 godina ili broj trombocita $> 1500 \times 10^9 /L$): <ul style="list-style-type: none"> • niske doze aspirina plus hydroxyurea (anagrelide ili interferon-α druga linija).
3. Srednje rizični bolesnici (starost 40-60 godina, bez visoko rizičnih odlika): <ul style="list-style-type: none"> • ili ulazak u randomizirane studije (npr. PT-1 srednje rizična grupa), • ili niske doze aspirina (razmotriti citoredukciju ako su drugi kardiovaskularni faktori rizika prisutni).
4. Niskorizični bolesnici (starost <40 godina, bez visoko rizičnih odlika): <ul style="list-style-type: none"> • niske doze aspirina

Novi put u tretmanu esencijalne trombocitemije i drugih mijeloproliferativnih bolesti je otvoren nedavnom identifikacijom mutacije JAK2 gena kod većine bolesnika sa policitemijom verom i oko pola bolesnika sa esencijalnom trombocitemijom ili mijelofibrozom. Posledica ove mutacije je ustanovljena tirozin kinazna aktivnost JAK2 koja rezultira proliferacijom i preživljavanjem progenitorne ćelije hematopoeze. Novi inhibitori tirozin kinaze se razvijaju sa ciljem otkrića ciljane terapije za ovu bolest.

Šema preporuke ASH (Američkog udruženja hematologa) za lečenje esencijalne trombocitemije je prikazana u Tabeli 2.

Dosadašnje studije su pokazale da hidroksiureja treba da bude prva terapijska linija za većinu bolesnika sa viskorizičnom bolešću. Interferon alfa i anagrelid su rezervisani kao druga terapijska linija. Odluka o tome da li koristiti praćeci aspirin zahteva procenu potencijalnog rizika i benefita kod svakog bolesnika individualno. Optimalni tretman bolesnika sa prethodnim venskim trombozama će zavisi od individualnih okolnosti, podsećajući da su arterijski trombotični događaji tokom praćenja više od 3 puta češći nego venske tromboze u esencijalnoj trombocitemiji. Takođe, postoji generalni konzensus da bolesnici sa niskim rizikom od trombotičnih događaja (mlađi od 40 godina, bez visoko rizičnih karakteristika), trebalo bi da dobijaju samo niske doze aspirina. Za srednje rizične bolesnike (starosti od 40 do 60 godina, bez viskorizičnih karakteristika), ne postoje univerzalni vodiči za terapiju jer nije jasno da li je citoredukcija efikasna. Postoje preporuke da bi takvi bolesnici trebalo da uđu u randomizirane studije kao što su intermedijarni rizik PT-1 (hidroksiureja i aspirin naspram samo aspirinu). Ali bolesnici starosti od 40 do 60 godina sa viskorizičnim karakteristikama, (broj trombocita veći od $1000 \times 10^9/L$, porodična trombofilija ili prisutni kardiovaskularni faktori rizika) trebalo bi da budu tretirani citoreduktivnom terapijom. Takođe, postoje vodiči za tretman esencijalne trombocitemije u trudnoći. Preporuka je da se ograniči upotreba trombocitoreducirajućih agenasa kod bolesnika za koje se misli da mogu biti viskorizični za trombozu i delimično kod bolesnika sa istorijom prethodne tromboze ili gubitka ploda. Anagrelid i hidroksiureju ne treba koristiti zbog mogućnosti teratogenog efekta, mada je bilo izveštaja o normalnoj trudnoći uprkos izloženosti hidroksiureji. Interferon alfa se generalno smatra tretmanom izbora i treba ga kombinovati sa heparinom, posebno kod visoko rizičnih bolesnika. Sa tretmanom treba nastaviti nekoliko nedelja posle porođaja.

Literatura

- Mesa RA, Hanson CA, Li CY, et al. Diagnostic and prognostic value of bone marrow angiogenesis and megakaryocyte c-Mpl expression in essential thrombocythemia. *Blood* 2002;99:4131-7.
- Moliterno AR, Lanzkron SM, Spivak JL. Extreme thrombocytosis in sickle cell disease association with a single nucleotide polymorphism of thrombopoietin receptor gene. *Blood* 2003;102:27 b.
- Karlovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain of function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-90.
- Baxter EJ, Acott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK 2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054-61.
- Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK 2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7:387-97.
- Regev A, Stark P, Blickstein D, Lahav M. Thrombotic complications in essential thrombocythemia with relatively low platelet counts. *Am J Hematol* 1997;56:168-72.
- Schafer AI. Thrombocytosis. *N Engl J Med* 2004;350:1211-9.
- Barbui T, Finazzi G. When and how to treat essential thrombocythemia. *N.E. Journal of medicine* 2005;353:85-6.
- Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and high risk of thrombosis. *New Eng J Med* 1995;332:1132-6.
- Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005;105:2664-70.
- Hanft VN, Fruchtman SR, Pickens CV, Rosse WF, Howard TA, Ware RE. Acquired DNA mutations associated with in vivo hydroxyurea exposure. *Blood* 2000;95:3589-93.
- Barbui T, Barosi G, Grossi A, et al. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia: a statement from the Italian Society of Hematology. *Hematologica* 2004;89:215-32.
- Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. A randomized comparison of hydroxyurea with anagrelide in high risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353:33-45.
- Tefferi A, Silverstein MN, Petit RM, Mesa RA, Solberg LA. Anagrelide as a new platelet lowering agent in essential thrombocythemia: mechanism of action, efficacy, toxicity, current indications. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:379-83.
- Campbell P, Green A. Management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Hematology* 2005;201-8.
- Boogaerts M. Efficacy of anagrelide in essential thrombocythemia patients who failed or are intolerant to previous cytoreductive therapy. *Blood* 2003;102:33a.
- Fruchtman S, Pettitt RM, Gilbert H, Anagrelide therapy significantly reduces disease related symptoms in patients with myeloproliferative disorders. *Blood* 2003;103:32 a.
- Storen E, Tefferi A. Long term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood* 2001;97:863-6.

MODALITY OF TREATMENT IN ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA

Irena Cojbasic and Lana Macukanovic-Golubovic

Essential thrombocytosis (ET) is clonal chronic myeloproliferative disorder which originates from abnormality of a multipotent hematopoietic stem cell.

It is characterized by an increased platelet count, megakaryocytic hyperplasia and by hemorrhagic or thrombotic tendency. Symptoms and signs may include weakness, headaches, paresthesias, bleeding, splenomegaly, and digital ischemia. ET patients showed equal or slightly shorter survival than age- and sex-matched healthy population. Major causes of death were thrombotic and hemorrhagic complications or malignant progression due to both the natural history of the disease and, possibly, the use of chemotherapeutic agents.

Diagnostic criteria for essential thrombocythemia were proposed in 2005 by the PVSG and demand diagnosis of exclusion.

Myelosuppressive therapy to lower the platelet count usually consists of hydroxyurea, interferon alfa or anagrelide. Hydroxyurea is the most commonly used treatment, because of its efficacy, low cost and rare acute toxicity. Interferon alfa is a biological response modifier. It is not known to be teratogenic and does not cross the placenta, and is often the treatment of choice during pregnancy. Anagrelide suppresses bone marrow megakaryocytes by interfering with the maturation process and decreasing platelet production without affecting other blood cell lines. Low-dose aspirin may be used to control microvascular symptoms.

Recommendations for management of patients with essential thrombocythemia were given by ASH. From a treatment standpoint, hydroxyurea is now confirmed to be the drug of choice for high-risk patients with essential thrombocythemia. Interferon alfa and anagrelide are reasonable second-line agents. Low-risk patients should receive low-dose aspirin alone. For the intermediate-risk patients, a consensus could not be reached on a recommendation for platelet-lowering treatment. *Acta Medica Medianae* 2008;47(3):51-55.

Key words: essential thrombocythemia, recommendation, treatment