

**DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKI PRISTUP U BOLESNIKA
S ESENCIJALNOM TROMBOCITEMIJOM**
Smjernice Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti – KROHEM

DIAGNOSIS AND THERAPY FOR PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA
Guidelines of Croatian Cooperative Group for hematologic disorders – KROHEM

BORIS LABAR, RAJKO KUŠEC, BRANIMIR JAKŠIĆ, LJUBICA ŠKARE-LIBRENJAK,
ANTICA NAČINOVIĆ-DULETIĆ, JASMINKA PETRIČEVIĆ-SINČIĆ, DUBRAVKA ČARŽAVEC,
BOŽENA COHA, VELKA GVERIĆ-KREČAK, ELIZABETA ČOROVIĆ, NADA LANG,
ZLATA LOJEN-NEMET, RENATA BABOK-FLEGARIĆ*

Deskriptori: Esencijalna trombocitemija – dijagnoza, farmakoterapija; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Esencijalna trombocitopenija (ET) klonski je mijeloproliferativni zloćudni tumor. Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti, KROHEM, predlaže smjernice dijagnostičkog i terapijskog pristupa. Dijagnoza ET temelji se na kriterijima dijagnostike i podjele mijeloidnih zloćudnih tumora Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Razina terapijskih preporuka polazi od pokazatelja predloženih od elektronskog izvora medicinskih informacija, *UpToDate*[®]. Za dijagnozu ET potrebno je dokazati trajan porast broja trombocita ($>450 \times 10^9/L$), uz tipičnu histološku sliku megakariocitopoeze u koštanoj srži te isključiti postojanje sekundarne trombocitoze ili drugih kroničnih mijeloproliferativnih zloćudnih tumora. Liječenje se temelji na pokazateljima rizika od bolesti koji je određen brojem trombocita, dobi bolesnika te prisutnošću rizika ili znakova tromboze i krvarenja. Bolesnike niskog rizika (dob <60 godina i trombociti $<1000 \times 10^9/L$) ne treba liječiti već samo pratiti. U iste dobne skupine bolesnika ovisno o broju trombocita predlaže se liječenje anagrelidom (kada su trombociti $1000-1500 \times 10^9/L$) ili hidroksiurejom (kada su trombociti $>1500 \times 10^9/L$). U bolesnika visokog rizika (dob >60 godina) prva linija terapije je hidroksiureja, a anagrelid se primjenjuje u bolesnika s nepotpunim odgovorom na hidroksiureju. U trudnoća, kada je potrebno liječenje, preporučuje se alfa-interferon.

Descriptors: Thrombocythemia, essential – diagnosis, drug therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Essential thrombocythemia (ET) is a clonal myeloproliferative neoplasm. Croatian Cooperative Group for hematologic disorders, KROHEM proposes the diagnostic and treatment guidelines for ET. Diagnosis of ET is based on the criteria and classification of World Health Organization (WHO). The level of treatment recommendation is based on the *UpToDate*[®] (web based medical community database) criteria. For ET diagnosis it is mandatory to show sustained increased number of platelets with typical histomorphological changes of megakaryopoiesis in bone marrow. Secondary thrombocytosis and other chronic myeloproliferative neoplasms have to be excluded. Therapy is based on risk factors for ET. The risk factors are number of platelets, patient's age, and the risk levels for thrombosis and bleeding. Patients with low risk (age <60 years and platelets $<1000 \times 10^9/L$) are not candidates for therapy. In younger group of patients with platelets between 1000 and $1500 \times 10^9/L$ or more than $1500 \times 10^9/L$ treatment with anagrelide or hydroxyurea is recommended respectively. In high risk patients hydroxyurea is the first line treatment. Anagrelide is indicated in these patients in the absence of treatment response. Alpha-interferon is recommended for pregnant women with ET and high platelet counts.

Liječ Vjesn 2010;132:333–339

1. Uvod

Esencijalna trombocitemija (ET) klonski je zloćudni tumor krvotvornih matičnih stanica i prema podjeli Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) ubraja se u Philadelphia-

-kromosom (Ph¹)-negativne mijeloproliferativne zloćudne tumore (MPN).¹ ET se obično pojavljuje u starijoj dobi i ponajprije ju treba razlikovati od relativno čestih stanja sa sekundarnom, reaktivnom trombocitozom kao npr. pri kro-

* Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Boris Labar, dr. med.), Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, Zagreb (prof. dr. sc. Rajko Kušec, dr. med.), Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Merkur, Zagreb (prof. dr. sc. Branimir Jakšić, dr. med.), Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (Ljubica Škare-Librenjak, dr. med.), Zavod za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka (doc. dr. sc. Antica Načinović-Duletić, dr. med.), Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek (Jasminka Petričević-Sinčić, dr. med.), Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Sestre milosrdnice (Dubravka Čaržavec, dr. med.),

Internistički odjel, OB Josip Benčević, Slavonski Brod (Božena Coha, dr. med.), Internistički odjel, OB Šibenik (Velka Gverić-Krečak, dr. med.), Internistički odjel, OB Dubrovnik (Elizabeta Čorović, dr. med.), Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KB Sveti Duh (doc. dr. sc. Nada Lang, dr. med.), Internistički odjel, OB Koprivnica (Zlata Lojen-Nemet, dr. med.), Internistički odjel, OB Varaždin (Renata Babok-Flegarić, dr. med.)

Svi liječnici – autori aktivni su članovi Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti – KROHEM, koja djeluje unutar Društva za hematologiju i transfuziju Hrvatskoga liječničkog zbora.

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. B. Labar, Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: boris.labar@inet.hr.

Primljeno 28. ožujka 2010., prihvaćeno 3. rujna 2010.

ničnom gubitku krvi, hemolitičkoj anemiji, u kroničnim upalnim stanjima, infekcijama i različitim zloćudnim tumorima.

U ovom su radu prikazane smjernice dijagnostičkog i terapijskog pristupa esencijalnoj trombocitemiji Hrvatske kooperativne grupe za liječenje hematoloških bolesti, KRO-HEM.

2. Metode

2.1. Esencijalna trombocitemija – dijagnostički kriteriji

Dijagnoza esencijalne trombocitemije temelji se na kriterijima dignostike i podjele mijeloidnih zloćudnih tumora

Tablica 1. Preporuke dijagnostičkog postupka u mijeloidnih zloćudnih tumora prema SZO⁴
Table 1. Guidelines for using the revised WHO classification of myeloid neoplasms

Uzorak / Specimen
<ul style="list-style-type: none"> Uzorak periferne krvi i koštane srži treba uzeti prije početka liječenja / Peripheral blood and bone marrow specimens should be collected before beginning of therapy; Uzorak periferne krvi ili razmaz aspirata koštane srži i/ili »touch« preparat treba obojiti MGG ili sličnim bojenjem / Peripheral blood specimen or bone marrow aspirate smears and/or touch preparations should be stained with MMG or similar stain; Uzorak koštane srži dobiven biopsijom mora biti najmanje 1,5 cm dugačak. Biopsiju treba napraviti kad god je to moguće pod desnim kutom prema kortikalni kosti / Bone marrow specimen obtained with biopsy must be at least 1.5 cm long. Biopsy should be done at right angle to the cortical bone whenever possible; Istodobno se uzima uzorak koštane srži za citogenetsko ispitivanje i za protočni razvrstač stanica te dodatni uzorak koji se smrzava za molekularna ispitivanja. Molekularno testiranje se provodi temeljem nalaza kariograma, kliničkih i morfoloških nalaza te imunofenotipizacije / Bone marrow specimen for cytogenetic analysis and for flow cytometry are taken at the same time, with an additional specimen cryopreserved for molecular studies. Molecular studies are performed based on karyogram, clinical and morphologic findings and immunophenotyping.
<p>Blasti / Blasts</p> <ul style="list-style-type: none"> Postotak blasta u perifernoj krvi i u koštanoj srži treba određivati ručnom metodom / Blast percentage in peripheral blood and bone marrow should be determined by manual count; Mijeloblasti. Monoblasti, promonociti, megakarioblasti (ne i displastični megakariociti) ubrajaju se u blaste i njihov zbroj predstavlja broj (%) blasta u dijagnostici AML ili blastične transformacije; patološki promijelociti također se ubrajaju u blaste u slučaju dijagnoze akutne promijelocitne leukemije (AML-M3) / Myeloblasts, monoblasts, promonocytes, megakaryoblasts (but not dysplastic megakaryocytes) are counted as blasts and their sum represents the number (%) of blasts in diagnosis of AML or blast transformation; abnormal promyelocytes are also counted as blasts in diagnosis of acute promyelocytic leukemia (AML-M3); Proeritroblasti se ne ubrajaju u blaste osim u slučaju čiste eritroleukemije / Proerythroblasts are not counted as blasts except in instances of pure erythroleukemia; Određivanje CD34+ stanica protočnim razvrstačem stanica ne može zamijeniti pregled razmaza, jer svi blasti ne izražavaju CD34-biljeg. U slučaju nedostatnog uzorka dobivenog punkcijom ili ako je prisutna fibroza koštane srži, moguće je u biopsijskom materijalu imunohistokemijskim bojenjem na CD-34-stanice odrediti broj blasta / Flow cytometric assessment of CD34+ cells cannot substitute visual inspection, because not all blasts express CD34. If the specimen is insufficient or marrow fibrosis is present, immunohistochemical staining on biopsy sections for CD34 cells can determine blasts number. <p>Određivanje tipa blasta (lozi kojoj pripadaju) / Assessment of blast type (lineage)</p> <ul style="list-style-type: none"> Preporučuje se primjena multiparametrijskog protočnog razvrstača stanica s više od 3 boje; panel protutijela mora biti dostatan da odredi lozu, kao i aberantne antigene zloćudne tumorske populacije / Multiparameter flow cytometry with more than 3 colors is recommended; antibody panel should be sufficient to determine lineage as well as aberrant antigens of malignant tumor population; Citokemija također može biti od pomoći, ponajprije određivanje mijeloperoksidaze ili nespecifičnih esteraza u AML, u slučajevima nejasne dijagnoze, iako u većine bolesnika s akutnom leukemijom nije od posebne vrijednosti / Cytochemistry may be helpful, particularly determination of myeloperoxidase or nonspecific esterase in AML, in case of undefined diagnosis, although in majority of patients with acute leukemia it is not essential; Zbog postojanja velikog broja antitijela sve se više rabi imunohistokemija; ova je metoda od koristi u razlikovanju mijeloidnih i limfoidnih antigena / Because of great number of antibodies immunohistochemistry is being increasingly used; this method is helpful for differentiation of myeloid and lymphoid antigens. <p>Određivanje genskih promjena / Assessment of genetic features</p> <ul style="list-style-type: none"> Kad god je to moguće, treba provesti standardnu citogenetiku stanica koštane srži pri dijagnozi / Whenever possible, standard cytogenetic analysis of bone marrow cells at diagnosis should be performed; Ostala ispitivanja kao FISH, RT-PCR, određivanje mutacija ovisno o procjeni kliničkih, laboratorijskih i morfoloških pokazatelja / Additional studies, such as FISH, RT-PCR, mutational status, depend on clinical, laboratory, and morphologic indicators; Preporučuje se određivanje mutacija NPM1, CEBPA i FLT3 u svih bolesnika s AML i normalnom citogenetikom; JAK2 treba određivati u BCR-ABL1-negativnih mijeloproliferativnih zloćudnih tumora, a mutacije KIT, NRAS, PTNP11 itd. primjenjuju se u slučajevima kliničke indikacije / Determinations of mutated NPM1, CEBPA, and FLT3 are recommended in all patients with cytogenetically normal AML; JAK2 should be determined in BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms, and mutational analysis for KIT, NRAS, PTNP11, etc, should be performed as clinically indicated. <p>Usporedba/Prikaz nalaza / Correlation/Reporting of data</p> <ul style="list-style-type: none"> Sve je nalaze potrebno prikupiti i prikazati kao zajedničko izvješće temeljem podjele SZO / All data should be collected and presented as one report according to WHO classification
<p>NPM1 – nukleofosmin 1 je gen koji kontrolira sintezu bjelančevina jezgrice (mutacija gena važan je prognostički pokazatelj u AML) / Nucleophosmin 1 is a gene controlling nucleolar proteins synthesis (gene mutation is an important prognostic indicator in AML)</p> <p>CEBPA – (CCAAT/enhancer binding protein alpha) – transkripcijski faktor mijeloidne diferencijacije (mutacija gena za CEBPA važan prognostički pokazatelj u AML) / (CCAAT/enhancer binding protein alpha) – transcription factor of myeloid differentiation (gene mutation for CEBPA is an important prognostic indicator in AML)</p> <p>FLT3 – (FMS – like tyrosin kinase 3) stimulator stanične aktivacije – (mutacija ili duplikacija FLT3 – loš prognostički pokazatelj u AML). / (FMS-like tyrosin kinase 3) stimulator of cell activation – (FLT3 mutation or duplication – poor prognostic indicator in AML)</p> <p>JAK2 – Janus kinaza 2 (mutacija JAK2 dovodi do zamjene fenilalanina valinom i dokaz je mijeloproliferativnoga zloćudnog tumora), / Janus kinase 2 (JAK2 mutation causes replacement of phenylalanine with valine and is a proof of myeloproliferative neoplasm)</p> <p>KIT – KIT receptor tirozin kinaza (mutacija gena – loš prognostički pokazatelj u AML) / KIT receptor tyrosine kinase (genemutation – poor prognostic indicator in AM)</p> <p>NRAS – onkogen porodice RAS koji regulira prijenos signala staničnog rasta (mutacija gena – loš prognostički pokazatelj u AML), PTNP11 / RAS family oncogene which regulates transmission of cell growth signal (genem utaltin – poor prognostic indicator in AML), PTNP11</p> <p>FISH – fluorescentna <i>in situ</i> hibridizacija / fluorescence in situ hybridization;</p> <p>RT-PCR – lančana polimerazna reakcija s obrnutom transkriptazom / reverse transcriptase – polymerase chain reaction</p>

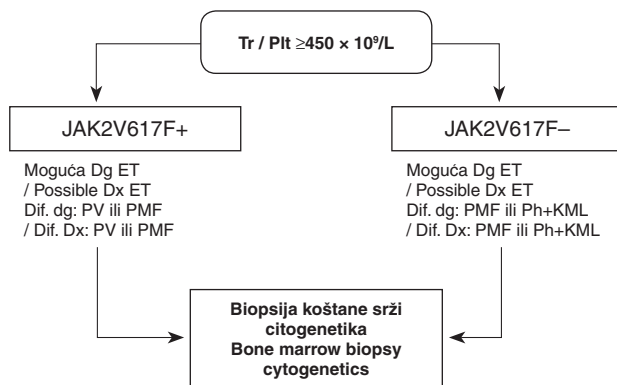
Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).¹ Pri dijagnostičkom pristupu svakako treba provoditi preporuke SZO, ponajprije kako i kada uzimati uzorak za analizu, na kojim uzorcima provoditi koje analize, kako se određuje broj, postotak ili tip blasta te na koji se način određuju genske promjene (tablica 1.).

2.2. Razina terapijske preporuke

Razina terapijske preporuke temelji se na kriterijima koje su predložili urednici elektronskog izvora medicinskih informacija poznatog pod imenom *UpToDate*[®], a dostupan je preko internetske stranice.² Razina preporuka dijeli se te-

Tablica – Table 2. Razina preporuke prema *UpToDate*² / The level of recommendation according to *UpToDate*²

Razina preporuke Grade of recommendation	Jasnoća međuodnosa prednost/rizik Clarity of benefit /risk interrelation	Kakvoća dokaza Quality of evidence	Implikacije Implications
1A. Jaka preporuka, velika razina dokaza / Strong recommendation, high level of evidence	Prednosti se jasno razlikuju i znatno su veće od rizika i izdataka ili obrnuto / Benefits are clearly discerned and are much higher than risk and burdens, or vice versa	Čvrsti dokazi temeljem dobro provedenih randomiziranih, kontroliranih kliničkih ispitivanja ili čvrsti dokazi drugog načina ispitivanja. Ne valja očekivati da bi buduća istraživanja mijenjala naš stav u procjeni prednosti i rizika / Strong evidence from well performed randomized, controlled clinical trials, or strong evidence of some other form of study. Further research is unlikely to change our stand in the estimate of benefit and risk	Jaka preporuka može se bez ikakvih rezervi primijeniti u većine bolesnika i u većine stanja. Kliničar treba slijediti ove preporuke osim ako nije prisutan vrlo jasan i čvrst racional za drugačiji pristup / Strong recommendations can apply to most patients and most conditions without reservation. Clinician should follow these recommendations unless a clear and compelling rationale for a different approach is present
1B. Jaka preporuka, umjerena razina dokaza / Strong recommendation, moderate level of evidence	Prednosti se jasno razlikuju od rizika; mogu biti znatno veće od rizika ili obrnuto / Benefits are clearly discerned from risk; they can be much higher than risk or vice versa	Dokazi temeljem randomiziranih, kontroliranih kliničkih ispitivanja s ograničenjima (nedosljedni rezultati, metodološke pogreške, nedovoljno precizne studije) ili čvrsti dokazi drugog načina ispitivanja. Valja očekivati da bi buduća istraživanja mogla utjecati na stav u procjeni prednosti i rizika i stoga mogla dovesti do promjene procjene preporuke / Evidence from randomized, controlled clinical trials with limitations (inconsistent results, methodologic flaws, insufficiently precise studies), or strong evidence of some other form of study. Further research is likely to have an impact on the stand in the estimate of benefits and risk and might therefore change the estimate of recommendation	Jaka preporuka koja se može primijeniti kod većine bolesnika. Kliničar treba slijediti ove preporuke osim ako nije prisutan vrlo jasan i čvrst racional za drugačiji pristup / Strong recommendation which can apply to most patients. Clinician should follow these recommendations unless a clear and strong rationale for a different approach is present
1C. Jaka preporuka, mala razina dokaza / Strong recommendation, low level of evidence	Prednosti se ne razlikuju jasno od rizika / Benefits are not clearly discerned from risk	Dokazi temeljem opservacijskih kliničkih ispitivanja, nesustavnoga kliničkog iskustva ili temeljem randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja s ozbiljnom pogreškom. Bilo koja procjena učinka nije sigurna / Evidence from observational clinical studies, unsystematic clinical experience, or from randomized, controlled clinical trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain	Jaka preporuka koja se može primijeniti kod većine bolesnika. Dokazi na kojima se temelji preporuka male su razine kvalitete / Strong recommendation which can apply to most patients. Evidence supporting the recommendation is of low quality
2A. Slaba preporuka, velika razina dokaza / Weak recommendation, high level of evidence	Prednosti se ne razlikuju jasno od rizika i izdataka / Benefits are not clearly discerned from risk and burdens	Čvrsti dokazi temeljem dobro provedenih randomiziranih, kontroliranih kliničkih ispitivanja ili čvrsti dokazi drugog načina ispitivanja. Ne valja očekivati da bi buduća istraživanja mijenjala naš stav u procjeni prednosti i rizika / Strong evidence from well performed randomized, controlled clinical trials or strong evidence of some other form of study. Further research is unlikely to change our stand in the estimate of benefit and risk	Slaba preporuka, primjena se može razlikovati ovisno o mogućnostima, stavu bolesnika ili socijalnim pokazateljima / Weak recommendation, it can be applied differently depending on circumstances, patient's attitude or societal indicators
2B. Slaba preporuka, umjerena razina dokaza / Weak recommendation, moderate level of evidence	Prednosti se ne razlikuju jasno od rizika i izdataka; nejasnoće u procjeni prednosti, rizika i izdataka / Benefits are not clearly discerned from risks and burdens; uncertainties in the estimate of benefits, risks and burdens	Dokazi temeljem randomiziranih, kontroliranih studija s ozbiljnim ograničenjima (nedosljedni rezultati, metodološke pogreške, nedovoljno precizne studije) ili čvrsti dokazi drugog načina ispitivanja. Valja očekivati da bi buduća istraživanja mogla utjecati na stav u procjeni prednosti i rizika i stoga mogla dovesti do promjene procjene preporuke / Evidence from randomized, controlled trials with serious limitations (inconsistent results, methodologic flaws, insufficiently precise studies), or very strong evidence of some other form of study. Further research is likely to have an impact on the stand in the estimate of benefits and risk and might therefore change the estimate of recommendation	Slaba preporuka s pristupom prema procjeni što je u određenim situacijama bolje za neke bolesnike / Weak recommendation, with approach according to the estimate what is in particular circumstances better for some patients
2C. Slaba preporuka, mala razina dokaza / Weak recommendation, low level of evidence	Nije moguća procjena prednosti, rizika i izdataka. Prednosti se ne razlikuju jasno od rizika i izdataka / Estimate of benefits, risks, and burdens is not possible. Benefits are not clearly discerned from risks and burdens	Dokazi temeljem opservacijskih kliničkih ispitivanja, nesustavnoga kliničkog iskustva ili temeljem randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja s ozbiljnom pogreškom. Bilo koja procjena učinka nije sigurna / Evidence from observational clinical studies, unsystematic clinical experience, or from randomized, controlled clinical trials with serious flaws. Any estimate of effect is uncertain	Vrlo slaba preporuka. Bilo koji drugi pristup čini se da je jednako prihvatljiv / Very weak recommendation. Any other approach seems equally acceptable

Slika 1. Dijagnostički postupnik u ET²Figure 1. Diagnostic approach in ET²Tablica 3. Kriteriji za dijagnozu esencijalne trombocitemije (ET) prema SZO¹Table 3. Criteria for ET diagnosis according to WHO¹

Za dijagnozu ET potrebna su 4. kriterija / Diagnosis of ET requires meeting 4 criteria	
1. Trajno povećan broj trombocita $\geq 450 \times 10^9/L$ / Sustained increased platelet count $\geq 450 \times 10^9/L$	
2. U biopsiji koštane srži nalaz proliferacije ponajprije megakariocitne loze s povećanim brojem velikih, zrelih megakariocita, a bez značajnog porasta ili pomaka uljevo neutrofilne granulocitopoeze i eritrocitopoeze / Bone marrow biopsy specimen showing proliferation mainly of the megakaryocytic lineage with increased numbers of enlarged, mature megakaryocytes, and without significant increase or left-shift of neutrophil granulocytopenia or erythropoiesis	
3. Nepostojanje kriterija za policitemiju veru, ^a primarnu mijelofibrozu, ^b BCR-ABL-pozitivnu KML ^c ili mijelodisplastični sindrom, ^d ili drugi mijeloidni zloćudni tumor / Not meeting criteria for polycythemia vera, ^a primary myelofibrosis, ^b BCR-ABL-positive KML ^c or myelodysplastic syndrome, ^d or other myeloid neoplasm	
4. Dokaz JAK2V617F ili drugoga klonskog biljega, ili u slučaju negativnog nalaza JAK2V617F nepostojanje pokazatelja za reaktivnu trombocitozu ^e / Demonstration of JAK2V617F or other clonal marker, or in the absence of JAK2V617F, no evidence for reactive thrombocytosis. ^e	

^a Potreban je i kriterij koji pokazuje da se primjenom željeza ne može povećati razina hemoglobina do razine PV u slučaju snižene vrijednosti feritina. PV se može isključiti temeljem vrijednosti hemoglobina i hematokrita, i nije potrebno određivanje mase eritrocita

^b Nepostojanje značajne retikulinske fibroze, kolagenske fibroze, leukoeritroblastoze u perifernoj krvi, ili izrazito hipercelularne koštane srži uz megakariocitnu morfoloiju koja je tipična za primarnu mijelofibrozu (mali do veliki megakariociti s poremećenim omjerom jezgre/citoplazme, hiperkromatske okrugle jezgre s katkad nepravilno uvučenim jezgrama te nalaz gustih nakupina megakariocita)

^c Nužna je odsutnost BCR-ABL1 prijepisa
/ Requires the absence of BCR-ABL1 transcript

^d Nužno je dokazati nepostojanje diseritrocitopoeze i disgranulocitopoeze
/ It is necessary to prove the absence of dyserythropoiesis and dysgranulocytopenia

^e Uzroci reaktivne trombocitoze su manjak željeza, splenektomija, kirurški zahvat, infekcije, upale, bolesti vezivnog tkiva, metastatski karcinom i limfoproliferativne bolesti. Međutim, prisutnost bilo koje od navedenih bolesti i stanja s reaktivnom trombocitozom ne isključuje mogućnost ET ako su zadovoljeni ostali kriteriji

^f Causes of reactive thrombocytosis include iron deficiency, splenectomy, surgery, infection, inflammation, connective tissue disease, metastatic cancer, and lymphoproliferative disorders. However, the presence of any of the listed diseases and conditions with reactive thrombocytosis does not exclude the possibility of ET if other criteria are met.

Tablica 4. Diferencijalna dijagnoza ET i reaktivne ili sekundarne trombocitoze

Table 4. Differential diagnosis of ET and reactive or secondary thrombocytosis

Nalaz Finding	Esencijalna trombocitemija Essential thrombocytosis	Trombocitoza sekundarna (reaktivna) Secondary thrombocytosis (reactive)
Osnovna sistemska bolest / Underlying systemic disease	Ne/No	Često klinički vidljiva / Often clinically evident
Ishemija prstiju i cerebrovaskularna ishemija / Ischemia of fingers and cerebrovascular ischemia	Karakteristično / Characteristic	Ne/No
Arterijska ili venska tromboza velikih krvnih žila / Arterial or venous thrombosis of great blood vessels	Povećan rizik / Increased risk	Ne/No
Krvarenje / Bleeding	Povećan rizik / Increased risk	Ne/No
Splenomegalija / Splenomegaly	Da u oko 40% / Yes in around 40%	Ne/No
Razmaz periferne krvi / Peripheral blood smear	Gigantski trombociti / Giant platelets	Normalni trombociti / Normal platelets
Megakariociti u koštanoj srži / Megakaryocytes in bone marrow Broj / Number Morfološke promjene / Morphologic changes	Povećan gigantski, displastični oblici s povećanjem ploidije; velike mase ostataka trombocita / Increased Giant, dysplastic forms with increased ploidy; large masses of platelet remnants	Da Normalne / Yes Normal
Mutacija JAK2V617F / Mutation JAK2V617F	Prisutna u ~50% pacijenata / Present in ~50% of patients	Nema mutacije / No mutation

meljem njihove snage na tzv. jake i slabe, a temeljem međudnosa prednosti i rizika te kakvoće dokaza određena je njihova klinička prihvatljivost odnosno određena je velika, umjerena i mala razina dokaza (tablica 2.).

2.3. Izrada i prihvaćanje smjernica

Radna skupina koja potpisuje ovaj rad izradila je prijedlog smjernica koji je predstavljen na sastanku Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (KROHEM) dana 6. 11. 2009. u Osijeku. Nakon rasprave smjernice za dijagnostiku i liječenje esencijalne trombocitemije prihvaćene su od članova KROHEMA koji su prisustvovali redovitom godišnjem sastanku u Osijeku.

3. Smjernice – dijagnostički pristup

Dijagnostika ET započinje određivanjem broja trombocita (slika 1.).

Svaka potvrđena trombocitoza $>450 \times 10^9/L$ prvi je pokazatelj moguće ET. Drugi test u ovom algoritmu je određivanje mutacije JAK2V617F u perifernoj krvi. Ova točkasta mutacija opisana je u 95–97% bolesnika s policitemijom verom (PV), u 23 do 75% bolesnika s ET i u 43 do 57% bolesnika s primarnom mijelofibrozmom (PMF).^{3–7} Gen za citoplazmatisku tirozin kinazu, tzv. Janus kinazu 2 (JAK2) nalazi se na kratkom kraku kromosoma 9 (9p). Mutacija eksona 14 JAK2

Tablica 5. Podjela bolesnika s ET temeljem rizika od pojavnosti tromboze i krvarenja⁴Table 5. Classification of patients according to risk for thrombosis and bleeding⁴

Mali rizik / Low risk
<ul style="list-style-type: none"> • Dob <60 godina / Age <60 years • Broj trombocita <1.000×10⁹/L / Platelet count <1.000×10⁹/L • Bez anamneze za trombozu/krvarenje / No history of thrombosis/bleeding
Veliki rizik / High risk
<ul style="list-style-type: none"> • Dob ≥60 godina / Age ≥60 years
i/ili
<ul style="list-style-type: none"> • Pozitivna anamneza za trombozu/krvarenje / History of thrombosis/bleeding

Tablica 6. Preporuke o liječenju u bolesnika s ET
Table 6. Treatment recommendation for patients with ET

Broj Tr (×10 ⁹ /L) Platelet count	<60 godina / years		≥60 godina years
	Mali rizik Bez simptoma, bez ranije tromboze/ trombofilije, JAK2 neg Low risk No symptoms, no previous thrombosis/ thrombophilia, negative JAK2	Veliki rizik Bolesnici sa simptomima, ranije tromboze/trombofilije, JAK2 poz High risk Patients with symptoms, previous thrombosis/ thrombophilia, positive JAK2	
450–1000	0 ili ASK/ASA	ANG ili IFN-α* + ASK/ASA	ASK/ASA + (HU**)
1000–1500	ANG ili IFN-α*	ANG ili IFN-α* + ASK/ASA	HU
1500–2000	HU → ili ANG ili IFN-α*	HU → ANG ili IFN-α	HU
>2000	HU (+/-TF) → IFN-α* ili ANG	HYU (+/-TF) → IFN-α ili ANG	TF + HU

ANG = anagrelid / anagrelide; ASK / ASA = aspirin; HU = hidroksiureja / hydroxyurea; IFN-α = interferon alfa / alpha-interferon, TF = trombocitofereza / thrombocytapheresis

* = u bolesnika trudnica i tijekom dojenja
/ in pregnant patients and during breast feeding;

** = u bolesnika s kliničkim simptomima tromboze
/ in patients with clinical symptoms of thrombosis

dovodi do zamjene fenilalanina valinom u položaju 617, što ima za posljedicu negativnu regulaciju aktivacije kinaze, tj. aktivacija JAK-STAT i drugih putova važnih u prijenosu signala potaknutog eritropoetskim receptorom tom je mutacijom postala neovisna o citokinima pa autonomno i kontinuirano stimulira stvaranje hematopoetskih loza, ponajprije eritroidne loze.⁸ Pozitivan nalaz mutacije JAK2V617F u bolesnika s trombocitozom upućuje na to da se vrlo vjerojatno radi o ET, ali treba isključiti ostale mijeloproliferativne zloćudne tumore, tj. PV i PMF.⁹ Isto tako, negativan nalaz mutacije JAK2V617F ne isključuje dijagnozu ET. U slučaju negativnog nalaza moguća je dijagnoza PMF i Ph¹-pozitivne kronične mijeloidne leukemije (Ph¹+KML).⁹ Sljedeći postupci u dijagnostici su biopsija kosti i citogenetika. Citogenetskim pretragama treba isključiti Ph+KML. U oko 9% bolesnika s ET mogu se dokazati citogenetske promjene, koje nisu specifične za ET¹⁰ pa nemaju veću dijagnostičku vrijednost. Histološke značajke ET u biopsijskom materijalu koštane srži jesu nalaz proliferacije ponajprije megakariocitne loze s povećanim brojem velikih, zrelih megakariocita, a bez značajnog porasta ili pomaka ulijevo neutrofilne granulocitopoeze i eritrocitopoeze. Ako se pak nađu patuljasti megakariociti, opravdano je molekularnim

Tablica 7. Trombofilija – nasljedni i stečeni poremećaji
Table 7. Thrombophilia – hereditary and acquired disorders

Nasljedne trombofilije / Hereditary thrombophilia	Stečeni poremećaji Acquired disorders
<ul style="list-style-type: none"> • Mutacija faktora V Leiden / V Leiden factor mutation • Mutacija protrombinskoga gena / Prothrombin gene mutation • Manjak proteina S / Protein S deficiency • Manjak proteina C / Protein C deficiency • Manjak antitrombina / Antithrombin deficiency • Rijetki poremećaji disfibrinogenemija / Rare disorders dysfibrinogenemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Zloćudni tumori / Neoplasms • Centralni venski kateter / Central venous catheter • Kirurški zahvat (ponajprije ortopedski) / Surgery (notably orthopedic) • Trauma / Trauma • Trudnoća / Pregnancy • Oralni kontraceptivi / Oral contraceptives • Hormonska nadomjesna terapija Tamoksifen, Bevacizumab, Talidomid, Lenalidomid / Hormonal replacement therapy Tamoxifen, Bevacizumab, Talidomid, Lenalidomide • Imobilizacija / Immobilization • Dekompensacija srca / Congestive heart failure • Antifosfolipidni sindrom / Antiphospholipid syndrome • Mijeloproliferativni zloćudni tumori / Myeloproliferative neoplasms • Policitemija vera / Polycythemia vera • Esencijalna trombocitemija / Essential thrombocythemia • Paroksizmalna noćna hemoglobinurija / Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria • Upalna bolest crijeva / Inflammatory bowel disease • Nefrotski sindrom / Nephrotic syndrome • Hiperviskoznost / Hyperviscosity • Waldenströmova makroglobulinemija / Waldenström macroglobulinemia • Multipli mijelom / Multiple myeloma • Izrazita leukocitoza u akutnih leukemija / Marked leukocytosis in acute leukemia • Anemija srpastih stanica / Sickle cell anemia • HIV/AIDS

tehnika (RT-PCR) dokazati ili isključiti postojanje Ph+KML određivanjem *BCR-ABL* prijepisa, unatoč prethodno negativnom citogenetskom nalazu za Philadelphia kromosom odnosno t(9;22).⁹ Važno je napomenuti da se pri obradi i tumačenju nalaza treba što je moguće striktnije pridržavati preporuka SZO za obradu bolesnika koji boluju od zloćudnih mijeloidnih tumora.¹ Temeljni dijagnostički kriteriji za ET prema SZO¹ navedeni su na tablici 3. ET je potrebno razlikovati od sekundarne, reaktivne trombocitoze. Značajke diferencijane dijagnoze između reaktivne trombocitoze i ET prikazuje tablica 4.

4. Smjernice za terapijski postupnik

Terapijski pristup ima za cilj spriječiti pojavnost teških komplikacija ponajprije tromboze, embolije i krvarenja. Stoga se terapijski pristup u bolesnika s ET temelji na riziku od moguće pojave tromboze i krvarenja (tablica 5.). Temeljem rizika bolesnici se dijele u dvije skupine: one malog (niskog) i one velikog (visokog) rizika.¹¹

Iz ove jednostavne podjele vidljivo je da se bolesnici s obzirom na dob, broj trombocita, anamnestičke pokazatelje

Tablica – Table 8. *Neželjene reakcije na primjenu hidroksiureje i anagrelida / Side effects of hydroxyurea and anagrelide*

Hidroksiureja / Hydroxyurea

1. Supresija koštane srži: Može se javiti, ponajprije u bolesnika s anamnezom liječenja kemoterapijom ili ozračenjem
/ Bone marrow suppression: it can occur, notably in patients with history of chemotherapy or radiation therapy
2. Kožni vaskulitis (vaskulitis s ulceracijama i gangrenom): javlja se pogotovo uz istodobnu primjenu s interferonom; ako se razvije kožni vaskulitis, treba prekinuti liječenje hidroksiurejom
/ Cutaneous vasculitis (vasculitis with ulcerations and gangrene): it occurs particularly in concomitant use of interferon; if cutaneous vasculitis develops hydroxyurea treatment should be discontinued
3. Sekundarna leukemija: hidroksiureja je mutageni i klastogeni lijek. Dugotrajno liječenje mijeloproliferativnih zloćudnih tumora (PV i ET) dovodi do pojave sekundarne leukemije; međutim, nije poznato koliko je pojava sekundarne leukemije posljedica lijeka, a koliko je znak transformacije mijeloproliferativnoga zloćudnog tumora
/ Secondary leukemia: hydroxyurea is mutagenic and clastogenic medication. Long term treatment of myeloproliferative neoplasms (PV and ET) results in secondary leukemia; however, it is not known in what extent is the occurrence of secondary leukemia consequence of medication, and in what extent a sign of transformation of myeloproliferative neoplasm
4. Megaloblastična eritrocitopoza: Opaža se u ranoj fazi liječenja; utilizacija željeza od strane prethodnih stanica eritrocitne loze je usporena
/ Megaloblastic erythropoiesis: observed in early treatment stage; iron utilization by preceding cells of erythrocyte lineage is slowed down
5. Učestalost nuspojava $\geq 10\%$
/ Side effects frequency $\geq 10\%$

Neutropenija, anemija, ulkusi usne šupljine, hiperpigmentacije, osip, promjene nokata, ulkusi kože na nogama, promjene poput lihen planusa usta i kože, mučnina, proljevi / Neutropenia, anemia, oral cavity ulcer, hyperpigmentation, rash, nail changes, leg skin ulcers, disorders like lichen planus in mouth and skin, nausea, diarrhea

Anagrelid / Anagrelide

1. Učestalost nuspojava veća od 10% / Frequency of side effects over 10%
 - 1.1. Kardiovaskularne: palpitacije (26%), edem (21%) / Cardiovascular: palpitations (26%), edema (21%)
 - 1.2. Središnji živčani sustav: glavobolja (44%), vrtoglavica (15%), bol (15%) / Central nervous system: headache (44%), dizziness (15%), pain (15%)
 - 1.3. Gastrointestinalni sustav: proljev (26%), mučnina (17%), bol u trbuhu (16%)
/ Gastrointestinal system: diarrhea (26%), nausea (17%), abdominal pain (16%)
 - 1.4. Neuromuskularni sustav: mišićna slabost (23%) / Neuromuscular system: muscular weakness (23%)
 - 1.5. Respiratorni sustav: dispneja (12%) / Respiratory system: dyspnea (12%)
2. Plućna toksičnost: s primjenom anagrelida se povezuje intersticijska bolest pluća (alergijski alveolitis, eozinofilna pneumonija i intersticijski pneumonitis). Pojava toksičnosti od jednog tjedna do nekoliko godina od početka primjene, a obično se očituje progresivnom dispnejom i plućnim infiltratom. Simptomi se značajno smanjuju nakon prekida liječenja
/ Lung toxicity: the use of anagrelide is associated with interstitial lung disease (allergic alveolitis, eosinophilic pneumonia and interstitial pneumonitis). Toxicity occurs from one week to several years after beginning of treatment, and is usually manifested with progressive dyspnea and lung infiltrate. Symptoms are considerably reduced after discontinuation of therapy
3. Primjena uz oprez / Use with caution:
 - 3.1. U slučaju bolesti kardiovaskularnog sustava ponajprije tahikardije, ortostatske hipotenzije ili srčane dekompenzacije
/ In case of cardiovascular disease, notably tachycardia, orthostatic hypotension or congestive heart failure
 - 3.2. U slučaju povećanih vrijednosti jetrenih enzima. Ako su vrijednosti $> 1,5$ puta od gornje referentne vrijednosti, preporuka je reducirati dozu kako bi se zadržao učinak i smanjila razina aktivnosti transferaza. U slučaju teške jetrene lezije primjena anagrelida je kontraindicirana
/ In case of elevated liver enzyme levels. If levels are > 1.5 times upper reference value, recommendation is dose reduction to maintain effect and decrease transferase activity level. In case of severe hepatic lesion the use of anagrelide is contraindicated
 - 3.3. U bubrežnog oštećenja, ako je serumski kreatinin veći od 200 mg/L, striktno pratiti primjenu lijeka i pri porastu kreatinina prekinuti liječenje
/ In renal impairment, if serum creatinine is over 300 mg/L the drug use should be strictly monitored, and in case of creatinine elevation the therapy should be discontinued

o tromboembolijskoj bolesti ili sklonosti za trombozu ili emboliju te dokaze prisutnosti ili odsutnosti *JAK2*-mutacije mogu svrstati u nekoliko terapijskih skupina. Temeljem tih kriterija tablica 6. prikazuje preporuke za liječenje ET.

4.1. Bolesnici s malim rizikom, tj. bolesnici bez simptoma, koji su mlađi od 60 godina, a trombociti su ispod $1000 \times 10^9/L$

U tih se bolesnika predlaže praćenje^{12,13} (razina preporuke 2b)*. Ako postoji bilo koji pokazatelj ili sumnja na trombofiliju, predlaže se provesti dijagnostičku obradu na trombofiliju (tablica 7.). Preporuka je svakih 8–12 tjedana kontrola broja trombocita i temeljem broja trombocita odnosno simptoma i znakova postupiti prema ovim smjernicama.

4.2. Bolesnici bez simptoma, koji su mlađi od 60 godina, a trombociti su iznad $1000 \times 10^9/L$

Predlaže se liječenje anagrelidom (razina preporuke 2c), ako broj trombocita ne prelazi $1500 \times 10^9/L$. Za veće vrijednosti trombocita ($> 1500 \times 10^9/L$) preporučuje se započeti liječenje hidroksiurejom (razina preporuke 2c). Ovakav terapijski pristup temelji se na saznanju da povećani broj trombocita znači rizik od krvarenja.^{14–16} Usto izrazita trombocitoza može potaknuti poremećenu adsorpciju velikih multimerava von Willebrandova faktora (VWF) što ima za posljedicu poremećaj hemostaze.¹⁷ Anagrelid pokazuje dobar učinak na broj trombocita.^{18–20} Preporuke doza za anagrelid su: početna

doza $2 \times 0,5$ mg i povišenje doze za 0,5 mg/tjedan do željenog učinka. Optimalna doza od 1 do 4 mg/dan (4×1 mg/dan) postiže se za 5 do 7 tjedana. Hidroksiureja^{21–23} se primjenjuje u početnoj dozi od 1,5 do 2,0 grama. Nakon što se postigne željeni učinak, doza se snižava na dozu održavanja (obično 0,5–1,0 gram/dan, tj. na dozu koja održava željeni broj trombocita). Cilj terapije je redukcija broja trombocita na vrijednosti $< 800 \times 10^9/L$. Preporuka je (značajno smanjenje mogućnosti pojave krvarenja) smanjiti broj trombocita na vrijednosti ispod $450 \times 10^9/L$. Nema jasnih stavova o potrebi antiagregacijske terapije u ove skupine bolesnika.²⁴ Smanjenje multimerava velike molekularne mase VWF, s razinom ristocetinskog testa $< 30\%$ dovodi do krvarenja.⁹ Stoga se čini da je primjena aspirina prihvatljiva (100 mg/dan) ako je razina ristocetinskog testa $> 30\%$ (razina preporuke 2b)*.

4.3. Bolesnici bez simptoma, visokog rizika, stariji od 60 godina s prisutnim faktorima rizika od kardiovaskularne bolesti

Predlaže se primjena lijekova koji smanjuju broj trombocita na vrijednosti ispod $450 \times 10^9/L$ (razina preporuke 1b). Prva linija terapije je hidroksiureja^{21–23} u početnoj dozi od 1,5 do 2,0 grama. Nakon što se postigne željeni učinak, doza se snižava na dozu održavanja (obično 0,5–1,0 grama/dan), tj. primjenjuje se doza koja održava željeni broj trombocita ispod $450 \times 10^9/L$. Anagrelid^{18–20,25,26} se primjenjuje u stanjima nepotpunog odgovora na hidroksiureju (trombociti iz-

nad $800 \times 10^9/L$), na isti način kao u bolesnika bez simptoma, koji su mlađi od 60 godina, a trombociti su iznad $1000 \times 10^9/L$. Procjena primjene hidroksiureje i anagrelida ovisi i o pojavi/težini neželjenih reakcija na ova dva lijeka²⁷⁻³³ (vidi tablicu 8.).

4.4. Bolesnice trudnice, dojilje ili bolesnice koje planiraju trudnoću

U bolesnica s malim rizikom ne preporučuje se primjena lijekova koji smanjuju broj trombocita³⁴ (razina preporuke 2C)*. U bolesnica s anamnezom spontanog abortusa predlaže se primijeniti aspirin i/ili alfa-interferon, iako ne postoje jasni dokazi učinka ove terapije³⁵ (razina preporuke 2C)*. U bolesnica velikog rizika preporučuje se primijeniti interferon^{36,37} (razina preporuke 2C)*. Prosječna početna doza je 3 milijuna, iako se može primijeniti i doza od 5 milijuna jedinica/m² na dan. U bolesnica velikog rizika s anamnezom abortusa treba što prije započeti s primjenom heparina, alfa-interferona i aspirina.

4.5. Ostalo

U bolesnika s vazomotornim simptomima predlaže se primjena aspirina (100 mg/dan), u slučajevima nepostojanja stečene von Willebrandove bolesti¹¹ (razina preporuke 2C)*. Zbog trombogenog učinka predlaže se zabrana pušenja i u pretiilih osoba smanjenje tjelesne težine^{27,38} (razina preporuke 2C)*.

U slučajevima ekstremne trombocitemije sa znakovima krvarenja ili tromboze predlaže se uz lijekove za smanjenje broja trombocita načiniti trombocitaferezu³⁹ (trombociti $>2000 \times 10^9/L$) (razina preporuke 2C)*.

4.6. Toksičnost liječenja

Primjena i izbor lijekova koji smanjuju broj trombocita ovise ponajprije o razini preporuke navedenoj u ovim smjernicama. No izbor i promjena liječenja ovisi i o pojavi toksičnosti liječenja. Tablica 8. prikazuje najvažnije neželjene reakcije ANG i HU.²⁷⁻³³ U slučaju pojave kožnog vaskulitisa, megaloblastične eritrocitopenije, neželjenih reakcija stupnja 3-4, potrebno je prekinuti liječenje hidroksiurejom i ako je potrebno ($Tr > 800 \times 10^9/L$), terapiju nastaviti anagrelidom (razina preporuke 1C).

U slučaju srčane dekompenzacije, teških aritmija te razvoja intersticijske bolesti pluća, porasta transferaza ($>3 \times$ gornje referentne vrijednosti) i kreatinina na vrijednosti $>200 \text{ mg/L}$ ili u slučaju pojave bilo koje neželjene reakcije stupnja 3-4 potrebno je prekinuti liječenje anagrelidom i nastaviti terapiju hidroksiurejom (razina preporuke 1C).

LITERATURA

- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA i sur: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-51.
- Editorial Policy. Grading guide. <http://www.uptodate.com>. 2009.
- Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ i sur: Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054-61.
- Kralovics R, Passamonti F, Buser AS i sur: A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-90.
- Jones AV, Kreil S, Zoi K i sur: Widespread occurrence of the JAK2v-617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2005;106:2126-8.
- Lippert E, Boissinot M, Kralovics R i sur: The JAK2-V617F mutation is frequently present at diagnosis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* 2006;108:1865-7.
- Lacronique V, Boureau A, Valle VD i sur: A TEL-JAK2 fusion protein with constitutive kinase activity in human leukemia. *Science* 1997;278:1309.
- James C, Ugo V, Le Couedic JP i sur: A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythemia vera. *Nature* 2005;434:1144.
- Tefferi A, Vardiman JW: Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008;22:14-22.
- Gangat N, Tefferi A, Thanarajasingam G i sur: Cytogenetic abnormalities in essential thrombocythemia: prevalence and prognostic significance. *Eur J Haematol* 2009;83:17-21.
- Tefferi A: Prognosis and treatment of essential thrombocythemia. <http://www.uptodate.com>. 2009.
- Ruggeri M, Finazzi G, Tosetto A, Riva S, Rodeghiero F, Barbui T: No treatment for low-risk thrombocythemia: results from a prospective study. *Br J Haematol* 1998;103:772-7.
- Finazzi G, Barbui T: Expertise-based management in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Cancer J* 2007;13:372-6.
- Belluci S, Jamvier M, Tobelem G i sur: Essential thrombocythemias. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer* 1986;58:2440-7.
- Fenaux P, Simon M, Caulier MT, Lai JL, Goudemand J, Bauters F: Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer* 1990;66:549-56.
- Tefferi A: Risk-based management in essential thrombocythemia. *ASH Education Program Book. Haematology* 1999;172.
- Budde U, van Genderen PJ: Acquired von Willebrand disease in patients with high polycythemia and other myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 1997;34:51-4.
- Petitti RM, Silverstein MN, Petrone ME: Anagrelide for control of thrombocythemia in polycythemia and other myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 1997;34:51-4.
- Boban A, Sertić D, Radman I, Zupančić-Salek S, Zadro R, Labar B: Anagrelid u liječenju bolesnika s esencijalnom trombocitemijom. *Liječ Vjesn* 2008;130:141-5.
- Reilly JT: Anagrelide for the treatment of essential thrombocythemia: a survey among European hematologists/oncologists. *Hematology* 2009;14:1-10.
- Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M i sur: Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1132-6.
- Harrison CN, Campbell PJ, Buck G i sur: Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353(1):33-45.
- Spanoudakis E, Bazdiara I, Kotsianidis I i sur: Hydroxyurea (HU) is effective in reducing JAK2V617F mutated clone size in the peripheral blood of essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV) patients. *Ann Hematol* 2009;88:629-32.
- van Genderen PJ, Prins FJ, Michiels JJ, Schrör K: Thromboxane-dependent platelet activation in vivo precedes arterial thrombosis in thrombocythemia: a rationale for the use of low-dose aspirin as an antithrombotic agent. *Br J Haematol* 1999;104:438-41.
- Anagrelide Study Group: Anagrelide, a therapy for thrombocytic states: experience in 577 patients. *Am J Med* 1992;92:69-76.
- Petrides PE, Gisslinger H, Steurer M i sur: Pharmacokinetics, bioequivalence, tolerability, and effects on platelet counts of two formulations of anagrelide in healthy volunteers and patients with thrombocythemia associated with chronic myeloproliferation. *Clin Ther* 2009;31:386-98.
- Navarra P, Preziosi P: Hydroxyurea: New Insight on an Old Drug. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999;29:249.
- Stevens MR: Hydroxyurea: An Overview. *J Biol Regul Homeost Agents* 1999;13:172.
- Yarboro JW: Mechanism of Action of Hydroxyurea. *Semin Oncol* 1992;19(3 Suppl 9):1.
- Pescatore SL, Lindley C: Anagrelide: A Novel Agent for the Treatment of Myeloproliferative Disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1:537.
- Petitti RM, Silverstein MN, Petrone ME: Anagrelide for Control of Thrombocythemia in Polycythemia and Other Myeloproliferative Disorders. *Semin Hematol* 1997;34:51.
- Spencer CM, Brogden RN: Anagrelide. A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in the Treatment of Thrombocythemia. *Drugs* 1994;47:809.
- Steurer M, Gastl G, Jedrzejczak WW i sur: Anagrelide for Thrombocytosis in Myeloproliferative Disorders: A Prospective Study to Assess Efficacy, Adverse Event, Profile. *Cancer* 2004;101:2239.
- Saba R, Jabbour E, Giles F i sur: Interferon alpha therapy for patients with essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 2001;66:152-9.
- Wright CA, Tefferi A: A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. *Eur J Haematol* 2001;66:152-9.
- Martinelli P, Martinelli V, Agangi A i sur: Interferon alfa treatment for pregnant women affected by essential thrombocythemia: case reports and a review. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2016-20.
- Harrison C: Pregnancy and its management in the Philadelphia negative myeloproliferative diseases. *Br J Haematol* 2005;129:293-306.
- Watson KV, Key N: Vascular complications of essential thrombocythemia: a link to cardiovascular risk factors. *Br J Haematol* 1993;83:198-203.
- Lahuerta-Palacios JJ, Bornstein R, Fernandez-Deborja FJ i sur: Controlled and uncontrolled thrombocytosis. Its clinical role in essential thrombocythemia. *Cancer* 1988;61:1207-12.