

**Ghid de diagnostic
și tratament
în trombocitemia
esențială**

Cuprins

I. Definiție, epidemiologie	5
II. Diagnostic.....	6
III. Stadializarea, evaluarea riscurilor, grupe de risc	7
IV. Tratament	9
V. Evaluarea răspunsului la tratament.....	13
VI. Evoluție, complicații și monitorizare pe termen lung, supraviețuire	14
Bibliografie	15

I. Definiție, epidemiologie

Definiție

Dintre neoplasmele mieloproliferative (*myeloproliferative neoplasms*, MPN), trombocitemia esențială (TE) se caracterizează printr-o proliferare cvasiexclusivă a liniei megacariocitare, având drept consecință hiperplachetoza.

Principalul risc în TE este cel trombotic. În cazurile cu hiperplachetoză extremă, de obicei la valori care depășesc 1.000.000 sau chiar 1.500.000/mm³, poate apărea însă un risc hemoragic, printr-o boală von Willebrand dobândită. De asemenea, există un risc de evoluție spre mielofibroză și leucemie acută.

Epidemiologie

Incidența variază între 2 și 5 per 100.000 persoane/an, cu o mediană a vârstei la diagnostic de 60 de ani la bărbați, ușor mai redusă la femei.

Etiologia

Este necunoscută, nefiind relatate asocieri cu substanțe toxice sau medicamente.

II. Diagnostic

Criteriile de diagnostic OMS pentru trombocitemia esențială au rămas neschimbate la revizuirea din 2022 [1], față de ediția 2017 [2], și sunt cvasiidentice cu cele din International Consensus Classification (ICC) din 2022 [3] (vezi în continuare), diferind doar ușor în privința descrierii aspectului bioptic medular.

A. Diagnosticul pozitiv al TE după ICC cere să fie îndeplinite toate cele patru criterii majore sau primele trei majore plus cel minor:

Criterii majore

- $Tr \geq 450.000/mm^3$
- Proliferare medulară a MK cu aspect citologic matur, nuclei hiperlobulați, în grupuri laxe, fibroză absentă sau de grad maximum 1.
- Nu îndeplinește criteriile ICC pentru alte MPN ca PV, MF în stadiu prefibrotic sau CML.
- Mutație JAK2, CALR sau MPL

Criterii minore

- Alt marker de clonalitate.
- Fără elemente de trombocitoză reactivă prezente.

B. Criterii ICC de diagnostic al mielofibrozei post TE. Diagnosticul necesită prezența ambelor criterii majore plus minimum 2 criterii minore:

Criterii majore

- Prezența documentată anterior a unei TE definite după ICC
- Fibroză medulară de grad minimum 2

Criterii minore

- Anemie și scădere de minimum 2 g a Hb față de *baseline*
- Tablou periferic leucoeritroblastic
- Creșterea splenomegaliei palpabile cu peste 5 cm față de *baseline* sau splenomegalie palpabilă nou apărută
- LDH crescute
- Simptome constituționale

III. Stadializarea, evaluarea riscurilor, grupe de risc

Scoruri prognostice pentru supraviețuire în TE

Scorul International Prognostic Score for Essential Thrombocythemia – IPSET pentru supraviețuire [4] a fost urmat, odată cu răspândirea utilizării NGS, de un scor care include anomalii moleculare, *mutation-enhanced international prognostic system*, MIPPS-ET [5], și, mai recent, după asocierea numărului subtipurilor de leucocite cu supraviețuirea, de scorul triplu AAA (Age, Absolute neutrophil count, Absolute lymphocyte count) [6], ca mai jos:

• IPSET

1. vârsta la diagnostic de minimum 60 de ani: 2 puncte
2. istoric de tromboză: 1 punct
3. leucocite ≥ 11.000 : 1 punct

Riscul:

- mic: 0
- intermediar: 1–2
- înalt: 3–4

Supraviețuirea mediană:

- mic: NR la 25 de ani
- intermediar: 24,5 ani
- înalt: 14,7 ani

• MIPPS-ET

1. vârsta la diagnostic de minimum 60: 4 puncte
2. leucocite ≥ 11.000 : 1 punct
3. sex masculin: 1 punct
4. SRSF2, SF3B1, U2AF1 sau TP53 mutate: 2 puncte

Riscul:

- scăzut: 0–1 puncte (supraviețuire mediană: 3,4 ani)

- intermediar: 2–5 puncte (14,1 ani)
- crescut: cel puțin 6 puncte (7,9 ani)

• Triplu AAA

1. vârsta la diagnostic de minimum 70 de ani: *4 puncte*
2. vârsta la diagnostic 50–70 de ani: *2 puncte*
3. neutrofile ≥ 8.000 : *1 punct*
4. limfocite sub 1.700: *1 punct*

Riscul:

- mic: 0–1 puncte (supraviețuire mediană: 47 ani)
- intermediar: 2–3 puncte (20,7 ani) sau 4 puncte (13,5 ani)
- crescut: 5–6 puncte (8 ani)

Scorul pe care se bazează recomandările terapeutice actuale ale NCCN este Revised International Prognostic Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia (revised IPSET-Thrombosis). [7]

Risc	Istoric trombotic	Vârstă	Mutație JAK2
<i>foarte scăzut</i>	fără	≤ 60 ani	fără mutația JAK2V617F
<i>scăzut</i>	fără	≤ 60 ani	prezența mutației JAK2V617F
<i>intermediar</i>	fără	peste 60 ani	fără mutația JAK2V617F
<i>înalt</i>	istoric de tromboză sau asocierea vârstei peste 60 ani cu prezența mutației JAK2		

IV. Tratament

A. Opțiuni terapeutice

- Tratamentul antiagregant plachetar cu acid acetilsalicilic (ASA) în doză de 81–100 mg/zi este considerat ca fiind esențial la majoritatea pacienților cu TE. Excepție fac pacienții intoleranți la antiagregante plachetare (sângerări etc.) sau, în rare cazuri, pacienții tineri considerați cu risc trombotic foarte scăzut și unde riscurile antiagregării ar depăși beneficiile. De asemenea, tratamentul antiagregant plachetar este relativ contraindicat la valori înalte ale trombocitelor din cauza creșterii riscului hemoragic, printr-un mecanism atribuit unei boli von Willebrand dobândite (peste 1.000.000 sau 1.500.000/mm³), caz în care explorarea activității factorului vW este utilă. Eficiența antiagregării în TE a fost extrapolată din studiul ECLAP, efectuat la pacienți cu PV.

- Tratamentul citoreductor, având ca scop normalizarea numărului crescut de plachete, este foarte frecvent utilizat în TE. Hidroxiurea (hidroxicarbamida, HXU) este cel mai popular agent citoreductor. S-a discutat potențialul leucemogen al HXU, care este din punct de vedere farmacologic un citostatic, așa încât există reticență în administrarea HXU pe termen lung la tineri. Însă nu există la această oră studii comparative în PV sau TE care să arate potențial leucemogen [8], astfel încât acest agent este recomandat de primă linie. Au fost definite sub egida ELN criterii de rezistență și intoleranță la HXU (vezi mai jos).

- Busulfanul a fost considerat și el cu potențial leucemogen, din aceleași considerente ca HXU. Cu toate acestea, este prezent în cea mai recentă actualizare de recomandări de la experți în TE [8], care aduc în discuție, similar HXU, lipsa de argumente solide în favoarea riscurilor utilizării busulfanului.

- Agentul antimegakariocitar anagrelid, care nu face parte din citostatice, poate fi utilizat ca alternativă la HXU în tratamentul de reducere plachetară al TE.

- Interferonul alfa este, și în această mieloproliferare, una dintre opțiunile terapeutice eficiente, însă recomandat doar în cazuri speciale (ex.: sarcină). Forma pegylată este o alternativă mai facil de administrat și mai bine tolerată. Ropeginterferon alfa-2b este disponibil în țară pentru indicația PV, însă administrarea în TE este *off label*.

- Ruxolitinibul, inhibitor de JAK2, se află doar în faza de studii clinice în această patologie.

- Alotransplantul medular este o opțiune foarte rezervată, deși este singura cu potențial curativ. De luat în considerare la pacienți tineri cu evoluție precoce spre mielofibroză. Mortalitatea înaltă legată de tratament, vârsta înaintată a pacienților, starea lor potențial precară și rezultatele istorice care nu sunt încurajatoare fac din această opțiune una mai degrabă excepțională.

B. Algoritm de tratament

În absența unor studii care să arate eficacitatea vreunui agent terapeutic în reducerea riscului de progresie spre mielofibroză sau leucemie acută în TE, scopul principal al tratamentului actual este reducerea

riscului de tromboză. De aceea, evaluarea și gestionarea riscului cardiovascular sunt omniprezente în recomandări. Un consult și, la nevoie, luarea în evidență de către un cardiolog sunt astfel de avut în vedere.

Algoritmul Tefferi-Vanucchi-Barbui

Algoritmul prezentat în continuare este preluat din actualizarea recomandărilor publicată în *American Journal of Hematology* în 2024 de către Tefferi-Vanucchi-Barbui, tripleta de eminenți specialiști în materie de MPN. [8]

1. **Risc foarte scăzut:** fără istoric trombotic, maximum 60 de ani, fără mutații JAK-2

1.1. *fără factori de risc CV și triplu negativă:* doar urmărire

1.2. *factori de risc CV prezenți sau CALR-1 sau MPL pozitive:* ASA 1/zi

2. **Risc scăzut:** fără istoric trombotic, maximum 60 de ani, JAK-2 mutată

2.1. *fără factori de risc CV:* ASA (1/zi sau b.i.d.)

2.2. *factori de risc CV prezenți:* ASA b.i.d.

3. **Risc intermediar:** fără istoric trombotic, peste 60 de ani, fără mutații JAK-2

3.1. *fără factori de risc CV:* ASA b.i.d

3.2. *factori de risc CV prezenți:* HXU + ASA b.i.d.

4. **Risc crescut:** istoric de tromboză sau vârsta peste 60 de ani cu mutație JAK2: HXU+ASA, iar dacă:

4.1. *istoric de tromboză arterială la orice vârstă:* HXU + ASA b.i.d.

4.2. *istoric de tromboză venoasă la orice vârstă:* HXU + anticoagulare

Dacă este prezentă mutația JAK2 sau dacă factori de risc CV prezenți: de luat în considerare adăugarea de ASA 1/zi.

- Administrarea de ASA trebuie monitorizată îndeaproape dacă există trombocitoză extremă cu boală von Willebrand dobândită. Vezi discuția despre trombocitoză extremă de la cazuri particulare.

- Pentru pacienții intoleranți sau refractari la HXU recomandarea autorilor este busulfan sau IFN- α pegylat (vezi discuții la opțiunile terapeutice).

Recomandările NCCN

Recomandările National Comprehensive Cancer Network [9] utilizează scorul IPSET-thrombosis revizuit (vezi Capitolul III). Gestionarea riscului cardiovascular este recomandată la toate categoriile de risc.

1. **Risc foarte scăzut:** ASA 81–100 mg/zi pentru pacienții cu tulburări vasomotorii/microvasculare

2. **Risc scăzut sau risc intermediar:** ASA 81–100 mg/zi și:

- monitorizare pentru tromboze nou apărute, sindrom vW dobândit și/sau sângerări majore legate de boală. Evaluare periodică pentru indicații de terapie citoreductoare și monitorizare pentru semne și

simptome de progresie. Se utilizează Scorul Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score (MPN-SAF TSS). [10]

- pacientul simptomatic cu indicație potențială de tratament citoreductor este definit ca prezentând: splenomegalie, trombocitoză progresivă și/sau leucocitoză, simptome generale (ex.: prurit, transpirații nocturne, astenie), tulburări vasomotorii/microvasculare care nu răspund la aspirină (ex.: cefalee, durere toracică, eritromelalgii). În aceste cazuri, se trece la gestionarea ca pentru pacienții cu risc înalt.

- înainte de începerea tratamentului citoreductor se face aspirat și BOM pentru excluderea progresiei spre MF. În caz de progresie a bolii spre MF sau fază accelerată ori blastică, se gestionează conform recomandărilor pentru aceste patologii.

3. Risc înalt: ASA 81–100 mg/zi. Tratament citoreductor. Tratamentul preferat este HXU. Alte tratamente recomandate sunt Peginterferonul alfa-2a (de luat în considerare la pacienții tineri cu necesar de citoreducție sau la gravide, nerambursat în țara noastră) sau anagrelid.

- monitorizare pentru tromboze nou apărute, sindrom vW dobândit și/sau sângerări majore legate de boală.

- monitorizare pentru semne și simptome de progresie în funcție de statusul clinic (MPN-SAF TSS).

- în caz de progresie a bolii spre MF sau fază accelerată ori blastică, se gestionează conform recomandărilor pentru aceste patologii.

În caz de răspuns neadecvat sau pierderea răspunsului:

- Indicatori potențiali de schimbare a tratamentului citoreductor:

- intoleranță sau rezistență a HXU (vezi în continuare) sau peginterferon alfa ori anagrelid

- tromboză nouă, sindrom vW și/sau sângerare majoră legată de boală

- splenomegalie, trombocitoză sau leucocitoză

- simptome legate de boală (prurit, transpirații nocturne, astenie)

- tulburări microcirculatorii/vasomotorii care nu răspund la aspirină (ex.: cefalee, durere toracică, eritromelalgie)

- Regimuri preferate: trial clinic sau HXU (dacă nu a fost deja utilizată). Alte regimuri recomandate: peginterferon alfa-2a, dacă nu a fost deja utilizat, sau anagrelid, dacă nu a fost deja utilizat. Util în anumite circumstanțe: ruxolitinib sau afereză plachetară (aceasta din urmă pentru situații punctuale, cum ar fi complicații neurologice severe legate de trombocitoză).

Definiții ELN pentru rezistența/intoleranța la HXU la pacienții cu TE¹¹ (Barosi BJH 2010)

- Tr. peste 600.000/mm³ după 3 luni de HXU la o doză de cel puțin 2 g/zi (2,5 g la subiecții de peste 80 kg) sau

- Tr. peste 400.000/mm³ și L sub 2.500/mm³ la orice doză de HXU sau

- Tr. peste 400.000/mm³ și Hb sub 10 g/dl la orice doză de HXU sau

- Prezența de ulcere de MI sau alte manifestări mucocutanate inacceptabile la orice doză de HXU sau

- Febră legată de administrarea de HXU.

C. Situații particulare

TE și sarcină:

- De luat în considerare aspirină + heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) până la 6 săptămâni după naștere (doză profilactică). În caz de istoric trombotic major sau complicații legate de sarcină: HGMM în doză terapeutică pe durata sarcinii și post partum. INF în cazurile $PLT > 1,5$ milioane/ mm^3 sau hemoragii severe.
- Pacientele în tratament cu HXU înainte de sarcină ar trebui schimbate pe interferon/peginterferon alfa (HXU și anticoagulatele orale directe nu sunt recomandate în sarcină și în perioada de alăptare).

Tratamentul în caz de intervenții chirurgicale:

- Se încearcă normalizarea parametrilor hematologici.
- Se administrează profilactic HGMM.
- Este recomandat să se întrerupă tratamentul cu aspirină cu 7 zile înainte de intervenție și să fie reluat la 24 de ore post-intervenție sau în funcție de riscul hemoragic.

Sângerările în TE:

- Tratamentul cu aspirină ar trebui întrerupt până la controlul hemoragiei.
- Inițierea citoreducției pentru normalizarea numărului de trombocite.
- Efectuarea testelor pentru boala vW la pacienții care sunt programați pentru intervenții chirurgicale cu risc mare, trombocitoză, splenomegalie sau sângerări.

Trombozele în TE:

- Tratament anticoagulant (LMWH, DOAC) cu durată variabilă în funcție de caracteristicile pacientului.
- Atenție sporită la asocierea de anticoagulate cu antiagregante deoarece crește riscul de sângerare.
- Reconsiderarea tratamentului luând în considerare istoricul trombotic, conform recomandărilor.

V. Evaluarea răspunsului la tratament

Scopul primordial al tratamentului este prevenirea complicațiilor trombotice. Au fost elaborate criterii de răspuns, revizuite printr-o colaborare a European Leukemia Net (ELN) cu International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) [12], prezentate în cele ce urmează. Acestea au fost considerate ca utile mai ales în contextul studiilor clinice.

Cu toate acestea, recent au fost raportate date care asociază semnificativ răspunsul hematologic complet la HXU în primă linie la pacienții cu risc intermediar și crescut după scorul IPSET-thrombosis revizuit, cu o supraviețuire mai bună și o rată mai mică de progresie. [13] Astfel, evaluarea standardizată a răspunsului la tratament în TE ar putea să capete semnificație mai mare în recomandările de tratament în viitorul apropiat.

Criteriile de răspuns ELN și IWG-MRT în trombocitemia esențială [12]

Remisie completă:

A: Rezoluție durabilă (minimum 12 săptămâni) a semnelor legate de boală ca hepatosplenomegalia palpabilă, scădere de minimum 10 puncte în MPN-SAF TSS

și

B: Remisie durabilă (minimum 12 săptămâni) la nivel de hemogramă definită ca $Tr \leq 400.000/mm^3$, $L < 10.000/mm^3$, absența tabloului leucoeritroblastic

și

C: Fără semne de boală progresivă și absența oricăror evenimente hemoragice sau trombotice

și

D: Remisie histologică medulară definită ca dispariția hiperplaziei megakariocitare și absența unei fibroze reticuline mai mari decât de grad 1

Remisie parțială:

A, B, C ca anterior, însă fără remisie histologică medulară, definită ca dispariția hiperplaziei megakariocitare.

D: Remisie histologică medulară definită ca dispariția hiperplaziei megakariocitare și absența unei fibroze reticuline mai mari decât de grad 1.

Fără răspuns: orice răspuns care nu se încadrează la remisie parțială.

Boală progresivă: transformare în PV, mielofibroză post-TE sau leucemie acută.

VI. Evoluție, complicații și monitorizare pe termen lung, supraviețuire

Evoluțiile potențiale sunt reprezentate de mielofibroză post TE și acutizare.

Complicațiile principale sunt cele trombotice, a căror prevenire reprezintă ținta tratamentului în TE.

Monitorizarea pacientului se face în funcție de prezentarea clinică până la stabilizare, iar la pacientul stabilizat se face la 3–6 luni.

Bibliografie

- [1] Khoury J.D., Solary E., Abela O., Akkari Y., Alaggio R., Apperley J.F. *et al.* „The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms“, *Leukemia*, 2022, 36(7), pp. 1703-1719
- [2] Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M. *et al.*, „The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia“, *Blood*, 2016, 127(20), pp. 2391-2405
- [3] Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P., Borowitz M.J., Calvo K.R., Kvasnicka H.M. *et al.*, „International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data“, *Blood*, 2022, 140(11), pp. 1200-1228
- [4] Passamonti F., Thiele J., Girodon F., Rumi E., Carobbio A., Gisslinger H. *et al.*, „A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment“, *Blood*, 2012, 120(6), pp. 1197-1201
- [5] Tefferi A., Guglielmelli P., Lasho T.L., Coltro G., Finke C.M., Loscocco G.G. *et al.*, „Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera“, *Br J Haematol*, 2020, 189(2), pp. 291-302
- [6] Krecak I., Lekovic D., Arsenovic I., Holik H., Zekanovic I., Moric Peric M. *et al.*, „The triple A model (age, absolute neutrophil count, absolute lymphocyte count-AAA) predicts survival and thrombosis in polycythemia vera“, *Am J Hematol*, 2024, 99(5), pp. 989-992
- [7] Barbui T., Vannucchi A.M., Buxhofer-Ausch V., De Stefano V., Betti S., Rambaldi A. *et al.*, „Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia“, *Blood Cancer J*, 2015, 5(11), p. e369
- [8] Tefferi A., Vannucchi A.M., Barbui T., „Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management“, *Am J Hematol*, 2024, 99(4), pp. 697-718
- [9] NCCN, *National Comprehensive Cancer Network Myeloproliferative Neoplasms Guideline Version 2.2024*, 2024
- [10] Emanuel R.M., Dueck A.C., Geyer H.L., Kiladjan J.J., Slot S., Zweegman S. *et al.*, „Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs“, *J Clin Oncol*, 2012, 30(33), pp. 4098-4103
- [11] Barosi G., Birgegard G., Finazzi G., Griesshammer M., Harrison C., Hasselbalch H. *et al.*, „A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process“, *Br J Haematol*, 2010, 148(6), pp. 961-963
- [12] Barosi G., Mesa R., Finazzi G., Harrison C., Kiladjan J.J., Lengfelder E. *et al.*, „Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project“, *Blood*, 2013, 121(23), pp. 4778-4781
- [13] Santaliestra M., Garrote M., Noya M.S., Perez-Encinas M., Senin A., Perez-Lopez R. *et al.*, „Prognostic value of response to first-line hydroxyurea according to IPSET stratification in essential thrombocythemia“, *Leukemia*, 2024, 38(12), pp. 2636-2643

