

1.6. Nadpłytkowość samoistna

Joanna Góra-Tybor

1.6.1. Wprowadzenie

Nadpłytkowość samoistna (ET, *essential thrombocythemia*) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych *BCR-ABL1(-)*. Choroba wywodzi się z wielopotencjalnej komórki pnia. Jej podstawową cechą jest zwiększona produkcja płytek krwi (PLT, *platelets*), przy nieobecności stanów mogących indukować wtórną trombopoezę.

1.6.2. Epidemiologia

Zapadalność na ET wynosi około 1,5/100 000. Obserwuje się niewielką przewagę zachorowalności kobiet. Mediana wieku zachorowania wynosi 60 lat, ale w ostatniej dekadzie obserwuje się zwiększoną liczbę rozpoznań wśród młodszych dorosłych [1].

1.6.3. Patogeneza

Etiologia ET jest nieznaną. Pewne znaczenie mają predyspozycje genetyczne — stwierdzono, że takie wrodzone cechy, jak haplotyp GGCC *JAK2*, polimorfizmy genu *TERT* (*telomerase reverse transcriptase gene*) i mutacje genu *RBBP6* (*retinoblastoma binding protein 6*) wiążą się z predyspozycją do zachorowania na MPN *JAK2+*. Za czynnik bezpośrednio odpowiedzialny za rozwój choroby uważa się występowanie specyficznych mutacji somatycznych. U 40–50% pacjentów występuje mutacja somatyczna dotycząca genu kinazy tyrozynowej *JAK2* V617F (ekson 14.), 3–5% chorych charakteryzuje się obecnością mutacji genu dla receptora trombopoetyny (TPO) — mutacja genu *MPL* W515L/K. W 2013 roku u około 80% pacjentów z ET bez stwierdzonej mutacji *JAK2* i *MPL* ziden-

tyfikowano obecność mutacji genu kodującego białko kalretikulinę (*CALR*, *calreticulin*). Wszystkie wymienione mutacje prowadzą do aktywacji szlaku sygnałowego JAK–STAT (*signal transducers and activators of transcription*). Mutacje *JAK2*, *CALR* i *MPL* są mutacjami wykluczającymi się [2–8].

1.6.4. Diagnostyka

1.6.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

U około 50% pacjentów z ET podczas rozpoznania nie występują objawy kliniczne. Po zostali chorzy najczęściej prezentują objawy związane z zaburzeniami krążenia w małych naczyniach, takie jak bóle i zawroty głowy, zaburzenia widzenia, erytromelalgia, parestezje, owrzodzenia skóry, zaburzenia psychiczne, drgawki. U 10–25% osób rozpoznanie wiąże się z wystąpieniem powikłania zakrzepowego, częściej dotyczącego naczyń tętniczych, na przykład przemijającego ataku niedokrwionego, udaru mózgu, zawału serca. U około 6% chorych podczas rozpoznania występują objawy krwotoczne, najczęściej krwawienia śluzówkowe, u około 25% zaś w badaniu palpacyjnym stwierdza się powiększoną śledzionę [9].

1.6.4.2. Badania laboratoryjne

Morfologia krwi obwodowej charakteryzuje się podwyższoną liczbą PLT powyżej 450 G/l, w rozmazie krwi obwodowej często są obecne płytki olbrzymie, fragmenty megakariocytów. U około 50% chorych występuje umiarkowanie zwiększona liczba leukocytów, głównie neutrofilów, mogą wystąpić bazofilia i eozynofilia. U około 20% pacjentów obraz jest leukoerytroblastyczny.

W innych badaniach laboratoryjnych stwierdza się: podwyższone stężenie TPO w surowicy, samoistny (niezależny od TPO) wzrost kolonii megakariocytarnych, samoistny (niezależny od erytropoetyny [Epo]) wzrost kolonii erytroidalnych, podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy, zaburzenia funkcji PLT, zmniejszona aktywność kofaktora rylostocetyny związana z nabytym zespołem von Willebranda (*AvWS*, *acquired von Willebrand syndrome*) [10].

1.6.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

Szpipek kostny charakteryzuje proliferacja głównie linii megakariocytowej ze zwiększoną liczbą dużych, dojrzałych megakariocytów. Brak wyraźnej proliferacji lub przesunięcia w lewo w liniach granulocytarnej i czerwono-krwinkowej.

W badaniach cytogenetycznych wykazuje się aberracje u około 5% chorych podczas rozpoznania. Najczęstsze z nich to: del (21q), del (20q), del (1q). Częstość zaburzeń kariotypu zwiększa się wraz z czasem trwania choroby. W badaniach molekularnych u 40–50% pacjentów stwierdza się obecność mutacji genu *JAK2* V617F. U osób, u których nie stwierdzono mutacji V617F, należy wykonać badanie w kierunku mutacji *CALR* stwierdzanych u 20–25% chorych. Mutacja genu *MPL* W515L/K jest obecna u 3–5% chorych, natomiast około 20% pacjentów jest tzw. „potrójnie negatywnych”. Ze względu na konieczność wykluczenia przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myelogenous*

Tabela 1.6.1. Kryteria diagnostyczne nadpłytkowości samoistnej (wg [13])*

Kryteria większe	<ol style="list-style-type: none"> 1. Liczba płytek krwi ≥ 450 G/l 2. Cechy proliferacji linii megakariocytowej ze zwiększoną liczbą dużych, dojrzałych megakariocytów, z hiperlobulacją jąder. Brak wyraźnej proliferacji lub przesunięcia w lewo w liniach granulocytowej i czerwonekrwinkowej. Rzadko niewielkie włóknienie retikulino- we. ≤ 1 3. Brak kryteriów diagnostycznych dla PV, PMF, CML, MDS lub innych nowotworów mieloidalnych 4. Wykazanie mutacji V617F <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> lub <i>MPL</i>
Kryteria mniejsze	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wykazanie markera klonalności, w przypadku braku — wykluczenie nadpłytkowości reaktywnej

*Do rozpoznania ET wymagane jest spełnienie wszystkich 4 kryteriów dużych lub trzech pierwszych większych i mniejszego; PV (*polycythemia vera*) — czerwieńca prawdziwa; PMF (*primary myelofibrosis*) — pierwotna mielofibroza; CML (*chronic myelogenous leukemia*) — przewlekła białaczka szpikowa; MDS (*myelodysplastic syndrome*) — zespół mielodysplastyczny

leukemia) niezbędne jest zawsze badanie w kierunku obecności transkryptu *BCR-ABL1* [10–12].

1.6.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

Kryteria rozpoznania ET według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku zamieszczono w tabeli 1.6.1 [13].

W nowych kryteriach diagnostycznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) uwzględniono obecność mutacji *CALR* jako większego kryterium diagnostycznego. Ponadto w obrazie histopatologicznym szpiku dopuszczono jedynie 1. stopień włóknienia retikulino-
wego. Jest to bardzo istotne ze względu na konieczność odróżnienia ET od przedwłóknieniowej/wczesnej fazy pierwotnego włóknienia szpiku (PMF, *primary myelofibrosis*) [14, 15]. Szczegóły dotyczące różnicowania tych dwóch jednostek chorobowych zamieszczono w rozdziale „Pierwotna mielofibroza”. Podczas rozpoznania ET niezbędne jest wykluczenie nadpłytkowości odczynowych, pojawiających się najczęściej: w przebiegu infekcji i stanów zapalnych, niedokrwistości z niedoboru żelaza, nowotworów narządów twardych (rak jelita grubego, rak płuca), u pacjentów po splenektomii, a także innych nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, *myeloproliferative neoplasms*), w których przebiegu często dochodzi do zwiększenia PLT [10–12].

1.6.4.5. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Systemy prognostyczne stosowane w ET dotyczą przede wszystkim ryzyka powikłań zakrzepowych, ponieważ są one główną przyczyną chorobowości i umieralności w tym nowotworze [16–18]. W prospektywnych badaniach dotyczących pacjentów z ET wykazano częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych wynoszącą 2–4% chorych/rok, z częstością powikłań tętniczych 3-krotnie wyższą od żylnych [16].

W kwalifikacji chorych na ET do określonej terapii uwzględnia się przede wszystkim ryzyko powikłań zakrzepowych, biorąc pod uwagę dwa czynniki — wiek powyżej 60 lat i obecność epizodów zakrzepowych w wywiadzie. Do grupy niskiego ryzyka zalicza się

chorych nieobciążonych żadnym czynnikiem ryzyka, zaś do grupy wysokiego — chorych cechujących się 1 czynnikiem lub 2 czynnikami [11, 12].

W 2012 roku zaproponowano nową skalę do oceny ryzyka powikłań zakrzepowych — IPSET-*thrombosis* [19]. Na podstawie retrospektywnej oceny 891 pacjentów z ET zidentyfikowano 4 czynniki ryzyka: wiek ponad 60 lat (1 pkt), obecność przynajmniej 1 czynnika sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu) (1 pkt), epizod zakrzepowy w wywiadzie (2 pkt.), obecność mutacji *JAK2 V617F* (2 pkt.). Do grupy niskiego ryzyka zalicza się chorych, którzy uzyskali 0 lub 1 punkt, pośredniego — 2 punkty, wysokiego zaś — 3 i więcej punktów (tab. 1.6.2).

Zależnie od liczby czynników chorzy są kwalifikowani do następujących grup ryzyka: 1) niskiego (0 pkt.) — z nieosiągniętą medianą czasu przeżycia; 2) pośredniego (1–2 pkt.) — z medianą czasu przeżycia wynoszącą 24,5 roku; 3) wysokiego (3–4 pkt.) — z medianą czasu przeżycia wynoszącą 13,8 roku (tab. 1.6.3).

U chorych z mutacjami genu *CALR* stwierdzono istotnie większą liczbę PLT, niższe stężenie hemoglobiny i mniejszą liczbę krwinek białych oraz niższe ryzyko powikłań zakrzepowych w porównaniu z pacjentami, którzy mają mutacje w genie *JAK* [20, 21].

Zaproponowany w 2012 roku wskaźnik prognostyczny IPSET (*International Prognostic Score for ET*), służący do prognozowania przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), uwzględnia 3 czynniki ryzyka przy rozpoznaniu: 1) wiek co najmniej 60 lat (2 pkt.); 2) liczbę leukocytów wynoszącą 11 G/l i więcej (1 pkt); 3) obecność epizodów zakrzepowych w wywiadzie (1 pkt) [22].

Tabela 1.6.2. Skala prognostyczna oceny ryzyka powikłań zakrzepowych u chorych na nadpłytkowość samoistną IPSET-*thrombosis* (*International Prognostic Score for ET for thrombosis*) (źródło [19])

Czynnik ryzyka	Liczba punktów	Grupa ryzyka
Wiek > 60 lat	1	Niskie — 0–1 pkt.
Występowanie ≥ 1 spośród 3 czynników: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu	1	Pośrednie — 2 pkt.
Powikłania zakrzepowe w wywiadzie	2	Wysokie ≥ 3 pkt.
Obecność mutacji <i>JAK2 V617F</i>	2	

Tabela 1.6.3. Skala prognostyczna oceny przeżycia chorych na nadpłytkowość samoistną IPSET (*International Prognostic Score for ET*) (źródło [22])

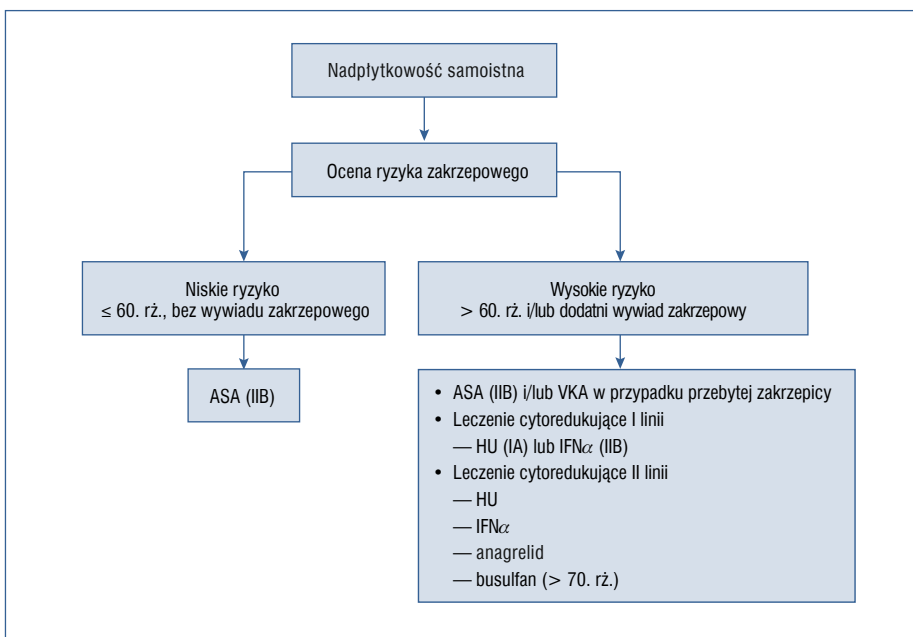
Czynnik ryzyka	Liczba punktów	Grupa ryzyka	Mediana czasu przeżycia
Wiek ≥ 60 lat	2	Niskie — 0 pkt.	Nieosiągnięta
Liczba WBC ≥ 11 G/l	1	Pośrednie — 1–2 pkt.	24,5 roku
Zakrzepica w wywiadzie	1	Wysokie — 3–4 pkt.	13,8 roku

WBC (*white blood cells*) — liczba krwinek białych

1.6.5. Leczenie

Celem leczenia chorych na ET jest przede wszystkim obniżenie ryzyka powikłań zakrzepowych. Ponadto wśród celów leczenia należy uwzględnić zmniejszenie ryzyka krwawienia oraz eliminację objawów ogólnych towarzyszących chorobie. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy uwzględniać ryzyko transformacji ET do ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) i post-ET MF. Decyzję o rodzaju terapii należy podjąć po ocenie ryzyka zakrzepowego u pacjenta [10–12] (ryc. 1.6.1).

Skuteczność kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acid acetylsalicylic*) u pacjentów z ET nie była oceniana w randomizowanych badaniach klinicznych. Jednak, zgodnie z zaleceniami ELN (*European LeukemiaNet*) i ESMO (*European Society for Medical Oncology*), wszyscy chorzy na ET powinni być leczeni małą dawką ASA (75–100 mg) (IIB) [11, 12]. Wykazano, że ASA obniża ryzyko zarówno żylnych, jak i tętniczych powikłań zakrzepowych. Ponadto u znacznego odsetka chorych znosi objawy związane z zaburzeniami w mikrokrążeniu, takimi jak erytromelalgia, bóle głowy, parestezje, zaburzenia widzenia. U pacjentów z bardzo wysoką liczbą PLT (> 1000 G/l) należy zachować ostrożność przy włączaniu ASA ze względu na możliwe współwystępowanie AvWS. W tej grupie osób należy oznaczyć aktywność kofaktora ryostocetyny i wstrzymać terapię przeciwplatekową w przypadku, gdy aktywność ta jest mniejsza niż 30%. Aktywność kofaktora ryostocetyny należy również oznaczyć u pacjentów z objawami skazy krwotocznej, na przykład krwawieniami z błon śluzowych [10–12].



Rycina 1.6.1. Schemat terapii chorych na nadpłytkowość samoistną zależnie od grupy ryzyka; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; VKA (*vitamin K antagonist*) — antagoniści witaminy K; HU (*hydroxyurea*) — hydroksymocznik; IFN α — interferon α

Niektórzy eksperci nie zalecają stosowania ASA u chorych z ET o bardzo niskim ryzyku zakrzepowym (< 60. rż. bez zakrzepicy w wywiadzie, bez mutacji *JAK2*, bez sercowo-naczyniowych czynników ryzyka), natomiast w ET z wysokim ryzykiem zakrzepowym i dodatkowo obecnością sercowo-naczyniowych czynników ryzyka proponują stosowanie ASA 2 razy/dobę [10].

Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych (60. rż. i/lub z epizodami zakrzepowymi w wywiadzie) dodatkowo kwalifikują się do leczenia cytoredukcyjnego. Lekiem pierwszego wyboru w tej grupie jest hydroksymocznik (HU, *hydroxyurea*) (IA). Wykazano, że zastosowanie HU zmniejsza liczbę powikłań zakrzepowych, nie wpływając na prawdopodobieństwo transformacji białaczkowej [23].

W przypadku osób poniżej 40. roku życia część autorów preferuje stosowanie interferonu alfa (IFN α) (IIB). Należy jednak podkreślić, że opublikowane badania z zastosowaniem IFN α nie miały charakteru randomizowanego, przeprowadzone były na stosunkowo niewielkich grupach pacjentów, z zastosowaniem różnych preparatów IFN α , a przy ocenie odpowiedzi kierowano się różnymi kryteriami [24–26]. Uwagi dotyczące stosowania IFN α w MPN zamieszczono w rozdziale 1.4.

W przypadku oporności lub nietolerancji leczenia pierwszej linii należy zmienić terapię, odpowiednio, na IFN α , HU, busulfan (u osób > 70. rż., dawkowanie — *patrz* rozdz. 1.4) lub anagrelid (IIB). Kryteria nietolerancji lub oporności na HU przedstawiono w tabeli 1.6.4 [11].

Wyniki badania, w którym porównywano skuteczność HU i anagrelidu w grupie 809 pacjentów z ET wysokiego ryzyka, opublikowane w 1995 roku, wykazały, że w grupie leczonej anagrelidem występowało więcej tętnicznych powikłań zakrzepowych (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 2,16; $p = 0,03$), powikłań krwotocznych (OR 2,61; $p = 0,008$) oraz transformacji do MF (OR 2,92; $p = 0,01$), natomiast istotnie mniej żylnych powikłań zakrzepowych (OR 0,27; $p = 0,006$) [27, 28]. W kolejnym badaniu służącym porównaniu HU i anagrelidu (ANAHYDRET), przeprowadzonym w grupie 259 chorych z rozpoznaniem ET zgodnym z kryteriami WHO, z 2008 roku nie wykazano różnic pod względem skuteczności obu leków w zakresie częstości powikłań zakrzepowych i krwotocznych [28]. W badaniu ANAHYDRET nie opublikowano danych dotyczące transformacji ET do MF.

W przypadku konieczności szybkiego zmniejszenia liczby PLT można rozważyć przeprowadzenie zabiegu trombocytoferozy.

Tabela 1.6.4. Kryteria nietolerancji/oporności na hydroksymocznik (HU, *hydroxyurea*) u pacjentów z nadpłytkowością samoistną według *European LeukemiaNet* (źródło [11])

1. Liczba PLT > 600 G/l mimo ≥ 3 -miesięcznej terapii HU w dawce ≥ 2 g/d. lub
2. Liczba PLT > 400 G/l, liczba leukocytów < 2,5 G/l w przypadku stosowania dowolnej dawki HU lub
3. Liczba PLT > 400 G/l, stężenie hemoglobiny < 10 g/dl w przypadku stosowania dowolnej dawki HU lub
4. Niehematologiczne działania niepożądane związane z HU, takie jak: owrzodzenia na skórze i śluzówkach lub inne objawy skórno-śluzówkowe, gorączka, objawy ze strony przewodu pokarmowego

PLT (*platelets*) — płytki krwi

U wszystkich chorych na ET należy zwrócić uwagę na eliminację czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, ze szczególnym uwzględnieniem zaprzestania palenia tytoniu. Stosowanie hormonalnych leków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej jest niewskazane.

1.6.5.1. Kryteria odpowiedzi na leczenie

Zaproponowane przez ekspertów ELN w 2009 roku kryteria odpowiedzi na leczenie dotyczą odpowiedzi kliniczno-hematologicznej, molekularnej i histopatologicznej [11]. Odpowiedź kliniczno-hematologiczna uwzględnia liczbę PLT, liczbę leukocytów, wielkość śledziony i obecność objawów związanych z chorobą. Kryteria ELN mają zastosowanie przede wszystkim w badaniach klinicznych i dotychczas nie udowodniono, by spełnienie warunków odpowiedzi całkowitej wpływało na OS pacjentów.

1.6.6. Rokowanie

Czas przeżycia chorych na ET nie różni się istotnie od przewidywanego czasu przeżycia w dobranej wiekowo grupie kontrolnej. Transformacja do AML zdarza się rzadko i dotyczy mniej niż 2% pacjentów. U 2–6% występuje transformacja do MF [22].

1.6.7. Szczególne sytuacje kliniczne

Zalecenia dotyczące postępowania u kobiet z MPN w okresie ciąży zamieszczono w rozdziale 1.4.

Postępowanie w zakrzepicy żyły wrotnej i zakrzepicy żył wątrobowych oraz w okresie okołoperacyjnym jest podobne jak u pacjentów z czerwienicą prawdziwą (*patrz* rozdz. 1.4.).

Piśmiennictwo

1. Moulard O., Mehta J., Fryzek J. i wsp. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur. J. Haematol.* 2014; 92: 289–297.
2. Baxter E.J., Scott L.M., Campbell P.J. i wsp. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365: 1054–1061.
3. James C., Ugo V., Le Couedic J.P. i wsp. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005; 434: 1144–1148.
4. Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S. i wsp. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1779–1790.
5. Levine R.L., Wadleigh M., Cools J. i wsp. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell.* 2005; 7: 387–397.
6. Them N.C., Kralovics R. Genetic basis of MPN: beyond JAK2-V617F. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2013; 8: 299–306.
7. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. i wsp. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 2391–2405.
8. Klampfl T., Gisslinger H., Harutyunyan A.S. i wsp. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 2379–2390.

9. Geyer H.L., Scherber R.M., Dueck A.C. i wsp. Distinct clustering of symptomatic burden among myeloproliferative neoplasm patients: retrospective assessment in 1470 patients. *Blood* 2014; 123: 3803–3810.
10. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2017; 92: 94–108.
11. Barbui T., Barosi G., Birgegard G. i wsp. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 761–770.
12. Vannucchi A.M., Barbui T., Cervantes F. i wsp. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26 (supl. 5): v85–v99.
13. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. i wsp. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391–1405.
14. Thiele J., Kvasnicka H.M., Müllauer L. i wsp. Essential thrombocythemia versus early primary myelofibrosis: a multicenter study to validate the WHO classification. *Blood* 2011; 117: 5710–5718.
15. Barbui T., Thiele J., Passamonti F. i wsp. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 3179–3184.
16. Carobbio A., Thiele J., Passamonti F. i wsp. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood* 2011; 117: 5857–5859.
17. Falanga A., Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2012; 2012: 571–581.
18. Barbui T., Finazzi G., Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood* 2013; 122: 2176–2184.
19. Barbui T., Finazzi G., Carobbio A. i wsp. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 2012; 120: 5128–5133.
20. Rumi E., Pietra D., Ferretti V. i wsp. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood* 2014; 123: 1544–1551.
21. Rotunno G., Mannarelli C., Guglielmelli P. i wsp. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood* 2014; 123: 1552–1555.
22. Passamonti F., Thiele J., Girodon F. i wsp. 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: 1197–1201.
23. Cortelazzo S., Finazzi G., Ruggeri M. i wsp. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1132–1136.
24. Kiladjian J.J., Mesa R.A., Hoffman R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood* 2011; 117: 4706–4715.
25. Quintás-Cardama A., Kantarjian H., Manshouri T. i wsp. Pegylated interferon-alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5418–5424.
26. Mascarenhas J.O., Prchal J.T., Rambaldi A. Interim analysis of the Myeloproliferative Disorders Research Consortium (MPD-RC) 112 Global Phase III Trial of Front Line Pegylated Interferon Alpha-2a Vs. Hydroxyurea in High Risk Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Blood* 2016; 128: 479–479.
27. Harrison C.N., Campbell P.J., Buck G. i wsp. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 33–45.
28. Gisslinger H., Gotic M., Holowiecki J. i wsp. Anagrelide compared to hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHDRET study, a randomized controlled trial. *Blood* 2013; 121: 1720–1728.