

## POLİSİTEMİA VERA: PATOGENEZ, TEŞHİS VE TEDAVİDE GÜNCEL BİLGİLER

### *POLYCYTHEMIA VERA: UPDATE ON PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT*

İpek YÖNAL, Fatma Deniz SARGIN \*

#### ÖZET

Polisitemia vera (PV), eritrosit kitlesinde mutlak artış ile karakterize, sıklıkla granülosit ve trombositlerin aşırı üretiminin ve splenomegalinin eşlik ettiği bir miyeloproliferatif neoplazidir. JAK2V617F mutasyonu, PV tanılı olguların %95'inden fazlasında görülmektedir. Kemik iliği incelemesinde eritroid, miyeloid ve megakaryositik seride proliferasyon görülür. PV'nın prognozu, klinik seyir sırasında ortaya çıkan komplikasyonların ciddiyetine bağlıdır. PV'da morbidite ve mortalitenin ana nedeni trombotik komplikasyonlardır. Yaşam, hastalığın pletorik fazında uygun tedavinin başlanıp başlanmamasından etkilenmektedir. Kontrol edilemeyen eritrositoz varlığında tromboz riski belirgin şekilde artış gösterir. Bazı çalışmalarda PV'nın normal veya normale yakın yaşam süresi ile ilişkisi gösterilmiştir. Fakat, birçok çalışmada PV'da trombotik komplikasyonlar ve akut lösemiye dönüşüm sonucunda artmış mortalite olduğu bildirilmiştir. Bu derlemenin amacı, PV tanılı olgularda patogenezi, tanı yöntemleri ve güncel tedaviyi vurgulamaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Akut lösemiye dönüşüm; Miyeloproliferatif neoplazi; Polisitemia vera; Trombotik komplikasyonlar

#### ABSTRACT

Polycythemia vera (PV) is a myeloproliferative neoplasm characterized by increased red blood cell mass and usually overproduction of granulocytes and platelets and increased spleen size. JAK2V617F mutation is present in more than 95% of PV patients. Bone marrow examination reveals excessive proliferation of erythroid, myeloid, and megakaryocytic elements. The prognosis of PV depends on the severity of the complications occurring during the clinical course. Thrombotic complications are the main cause of morbidity and mortality in PV. Survival is affected whether appropriate therapy is applied during the erythrocytotic phase of the disease. Uncontrolled erythrocytosis poses very high risk for development of thrombosis. Some studies suggest that PV patients have a normal or near-normal life-expectancy. Most studies, however, report excess mortality caused by thrombotic complications and acute leukemia transformation during course of PV. This review aims to highlight the pathogenesis, diagnosis and current management in PV.

**Key words:** Acute leukemia transformation; Myeloproliferative neoplasm; Polycythemia vera; Thrombotic complications

#### GİRİŞ

Polisitemia vera (PV), herhangi bir uyarın olmadan ve ekstrasplenik hematopoeze eğilim yaratmadan morfolojik olarak normal kırmızı kan hücreleri, beyaz küre hücreleri ve trombositlerin aşırı üretimi ile karakterize, edinsel klonal hematopoetik bir kök hücre hastalığıdır. Yıllık insidensi yaklaşık 100.000'de 2 olmakla beraber kadınlar için ortalama yaş 50, erkekler

için 60'dır (23). Erkek baskınlığı biraz daha fazladır (49).

#### Patogenezi

PV'da hematopoez monoklonal olmakla beraber multipotent hematopoetik progenitör hücrenin etkilenmesi karakteristik bir özelliktir. PV'da diğer eritrositoz nedenlerinden farklı olarak serum eritropoetin (EPO) düzeyleri oldukça düşüktür. Eritroid progenitörlerin değerlendirilmesi için saflaştırılmış EPO

Date received/Dergiye geldiği tarih: 21.03.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 16.09.2015

\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE  
(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: ipekyonal@yahoo.com.tr)

*İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 3 • Yıl/Year: 2015*

ve semisolid kültür tekniklerinin geliştirilmesinden sonra PV'da eritropoezin otonom olduğu gösterilmiştir (38). PV'da EPO reseptörü patogenezele ilişkisiz kabul edilse de PV'da büyüme faktörü reseptör biyolojisindeki ileri incelemeler, MPL ve insülin-benzeri büyüme faktörü 1'e (IGF-1) dikkati çekmiştir. PV'da eritroid progenitör hücreleri, IGF-1'e aşırı duyarlıdır. Ayrıca, PV'da IGF-1 bağlayıcı protein-1'in serum konsantrasyonu artmıştır ve bu protein in vitro olarak 'eritroid burst' oluşumunu stimüle eder (30).

MPL, pluripotent hematopoetik progenitörlerinde eksprese edilir ve onun ligandı olan trombopoetin (TPO), bu hücrelerin yaşam süresini arttırır (44). PV'da trombosit ve megakaryositlerde MPL protein ekspresyonu belirgin olarak azalır. Bunun sonucunda trombositlerde trombopoetin indüklenmiş sinyal iletiminde belirgin azalma gözlenir. MPL protein ekspresyon kaybı, PV'lı hastaların çoğunda görülmekle beraber ekspresyon kaybının derecesi, hastalık süresi ve ekstramedüller hematopoezin derecesi ile ilişkili görünmektedir (31).

Miyeloproliferatif neoplazilerde (MPN) bazal tirozin kinaz aktivitesinin keşfi, PV'da olası bir moleküler hasarın varlığını düşündürmüştür (12, 14). JAK2, fosfatidilinozitol 3-kinaz (PIK3) veya Src'nin inhibitörlerinin, PV'da eritropoietinden *bağımsız* eritroid koloni (EEC) oluşumunu ortadan kaldırdığına dair yazılar, artmış kinaz aktivitesinin indirekt kanıtıdır (41).

PV progenitörlerinde endojen eritroid koloni büyümesinin JAK2 kinaz inhibitörleri ile baskılandığının gösterilmesi, JAK2 geninde sekans yapılmasına neden olmuş ve JAK2 psödokinaz domaininde nokta mutasyonun (V617F) keşfedilmesine neden olmuştur (22, 53). Bu gözlemi takiben büyük ölçekli sekanslama projelerinin kapsamında çalışmalar yayınlanmıştır (3, 24, 26, 28).

#### **TANI**

JAK2 mutasyonlarının (örneğin JAK2V617F, JAK2 ekzon 12 mutasyonları) keşfedilmesinden sonra günümüzde en çok kullanılan tanı sistemi olan 2008 yılında revize edilmiş Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterleri geliştirilmiştir (Tablo I) (50). JAK2V617F mutasyonu, PV tanısında sensitif bir gösterge olmakla beraber spesifik değildir. Bu mutasyon esansiyel trombositemi (ET), primer miyelofibrozis (PMF) ve trombositozun eşlik ettiği halka sideroblastlı refrakter anemi (RARS-T) olgularının yaklaşık %50'sinde bulunmaktadır (9, 21, 48). Sonuç olarak JAK2V617F mutasyonu MPN'leri birbirinden ayırmamakla beraber mutasyon taramaları standardize edilmemiştir ve yalancı pozitiflikler yanında yalancı negatiflikler saptanabilir. Bu durum dikkate alınarak 2008 yılında revize edilmiş DSÖ kriterlerinde, MPN ile tutarlı kemik iliği histolojisi, JAK2 mutasyonu-negatif PV tanısı için gereklidir.

**Tablo 1. DSÖ 2008 PV tanı kriterleri**

#### **Majör kriterler:**

- 1- Erkeklerde hemoglobin (Hgb) düzeyinin > 18.5 g/dl, kadında > 16.5 g/dl olması veya yaş, cinsiyet ve yaşanan irtifaya göre hesaplanmış referans aralığın %99'undan büyük Hgb değeri veya demir eksikliğinin düzeltilmesi ile ilişkisiz olarak, bazale göre  $\geq 2$  g/dl artışın varlığında, erkekte > 17 g/dl, kadında > 15 g/dl Hgb değeri veya eritrosit kitlesinin normal öngörülen ortalama değerinden %25'den fazla artması
- 2- JAK2V617F mutasyonu veya benzer mutasyonun varlığı

#### **Minör kriterler:**

- 1- Kemik iliğinde her üç seride miyeloproliferasyon
- 2- Serum EPO düzeyinin normalin altında olması
- 3- Endojen eritroid koloni büyümesi

**Tanı:** Tanı konması için iki majör ve bir minör kriter veya ilk majör kriterle beraber iki minör kriter gereklidir.

#### **KLİNİK ÖZELLİKLER**

PV'nın başlangıç semptomları spesifik değildir (Tablo II). Bu semptomların çoğu eritrosit kitlesinde artış ile ilişkili hiperviskozite sonucunda ortaya çıkar. En belirgin etkisini dolaşım stazı sonucunda santral sinir sisteminde gösterir. PV'lı hastaların yaklaşık %30'unda banyo sonrasında ortaya çıkan kaşıntı, hastalığın en spesifik semptomudur (46). PV, çoğu zaman asemptomatik olup rutin laboratuvar analizleri sırasında saptanan Hgb yüksekliği sonucunda tanı alır. Laboratuvar tetkikleri sırasında eritrositoza her zaman lökositoz ve trombositoz eşlik etmez (Tablo III). Kanamaya eğilim vardır, özellikle gastrointestinal sistem kanaması sonucunda hastalar mikrositoz ile başvurabilir. PV, aynı zamanda koagülasyon sisteminde artışa neden olmaktadır. PV, açıklanamayan bir tromboz varlığında, özellikle intraabdominal venöz trombozda dışlanmalıdır (33). PV, batı dünyasında hepatik ven trombozunun en

sık nedeni olmakla beraber hepatik ven trombozu, PV'nın sık bir prezentasyon şeklidir (54). Yüz, konjonktiva, mukoz membranlar ve ellerde pletore dikkat çekici bir bulgudur. Hipertansiyon eritrosit kitlesinde artışın diğer bir göstergesidir. Dolaşım stazının bir sonucu olarak veya trombosit değerinin 1.000.000/mm<sup>3</sup>'den fazla olduğu durumlarda edinsel tip IIa von Willebrand hastalığına (vWH) bağlı olarak kolay morarma, epistaksis veya gingival kanama ortaya çıkabilir. Splenomegali, pletoreden sonra en sık fizik muayene bulgusudur ve genellikle orta dereceli büyümeye neden olur. Hepatomegali sıklıkla daha az sıklıkta görülür ve hepatik ven trombozu hariç splenomegali olmadan tek başına saptanmaz.

PV'nın klinik sonuçları tablo IV'de özetlenmiştir. Trombotik ve hemorajik olaylar, PV'nın en sık ve en ciddi komplikasyonlarıdır. PV'lı hastaların %49'unda başvuru bulgusu tromboz olmakla beraber hastalığın

seyri sırasında gelişen tromboz insidensi %40 olarak bildirilmiştir. Daha öncesinde tromboz öyküsü olan hastalarda trombozda tekrarlama eğilimi vardır. PV tanısı konmadan yıllar öncesinde hastalarda vasküler olay insidensinin yüksek olduğu vurgulanmıştır (1). PV'da tromboz, ölümlerin %40'ından sorumludur. Arteriyel tromboz, venöz trombozdan daha sık olmakla beraber en sık miyokard infarktüsü ve inme görülmektedir. PV, intraabdominal venöz trombozun en sık nedeni olmasına rağmen, büyük serili çalışmalarda periferik venöz tromboz, venöz trombozun en sık prezentasyon şekli olarak gösterilmiştir (18, 27, 33).

Kanamama insidensi, trombozdan düşüktür ve hastaların yaklaşık %20'sinde ortaya çıkar. Sıklıkla gastrointestinal sistem veya santral sinir sistemi kanamaları görülmektedir. Kanamalı hastaların %10'undan azında mortalite gelişmektedir (55). Kanamaya neden olan mekanizmalar arasında hiperviskoziteye bağlı endotelial hücre hasarı ile birlikte olan vasküler staz ve edinsel tip IIa vWH'nın gelişimi vardır. PV'da trombosit sayısının yükselmesi sonucunda, trombositlerin bağlanması ve proteolize bağlı olarak yüksek moleküler ağırlıklı von Willebrand multimerlerinin konsantrasyonunun azaldığına inanılmaktadır (6).

Sistolik hipertansiyon, PV'da eritrosit kitlesi artışının başka bir sonucu olup özellikle geç dönemde tanı alan olgularda görülmektedir. Eritrosit kitlesi arttıkça plazma hacmi de artar. Bunun tersi olarak sekonder eritrositoz durumlarında normal kan hacmini korumak için plazma hacminde kontraksiyon gerçekleşir.

PV'da trombosit aktivasyonu sonucunda eritromelalji, geçici iskemik atak ve oküler migren gibi birtakım oklüzif veya vazospastik sendromlar ortaya çıkar. Büyük hasta serisini içeren bir çalışmada eritromelalji sıklığı %5 olarak bildirilmiştir (27). Eritromelalji, esas olarak ayaklarda, bazen ellerde ortaya çıkan, sıcak, pozisyon ve egzersiz ile alevlenen, etkilenmiş ekstremitenin elevasyonu veya soğuk uygulaması sonucunda rahatlayan, eritem, sıcaklık ve yanma ile karakterize özgün bir sendromdur. Eritromelalji idiyopatik olabilmekle beraber periferik damarları etkileyen hastalıklarda da ortaya çıkabilir. Fakat, en sık PV ve ET'de görülmektedir (25). Eritromelalji, trombosit agregasyonu ve trombosit-endotelial hücre etkileşimi sonucunda ortaya çıkar ve geçici veya kalıcı

olarak arteriyollerin şişmesi ve oklüzyonuna neden olur (29). Bunun sonucunda akrosiyanoza ve etkilenmiş parmağın ülserasyon veya nekrozuna neden olur. Eritromelaljinin santral sinir sistemindeki eşdeğeri olan oküler migren, skotom, baş dönmesi, baş ağrısı, geçici iskemik atak ve kortikal körlük ile karakterizedir. Bu sendromlar, nadiren kalıcı sekel bırakmaktadır. Etiyolojide trombosit sayısı yanında trombosit aktivasyonu da rol oynamaktadır. Buna yönelik tedavi, semptomları hafifletir ve sendromu ortadan kaldırır. Eritromelaljide tek doz aspirin ile semptomların rahatlaması patognomonik bir bulgudur.

PV'da peptik ülserin genel popülasyona göre sıklığının arttığına dair gözlemler genellikle eski çalışmalara dayandırılmaktadır. H.pylori, histamin veya sitokin salınımının rolü net bilinmemektedir (36). Dolaşımdaki staz ve eritrosit kitlesindeki artışın kontrolsüz hale gelmesiyle ortaya çıkan vazokonstriksiyonun peptik ülserle ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. PV'da hiperüriseminin, urat metabolizmasındaki değişikliğe bağlı olarak ortaya çıkmadığı ve kan hücrelerinin hızlı turnoverine bağlı olduğu bilinmektedir (19). PV'da pruritus hastaların yaklaşık %30'unda görülmekle beraber genellikle banyodan sonra ortaya çıkar. Bazı hastalarda semptomlar hafif olmakla beraber bazılarında normal aktiviteyi kısıtlayacak kadar şiddetlidir. Kutanoz mast hücre aktivitesindeki artışın rolü olduğunu destekleyen çalışmalar yanında ilişkisiz olduğunu vurgulayan çalışmalar da bulunmaktadır (5). Bazı çalışmalarda pruritusta histaminin, demir eksikliğinin ve trombositlerin rolü olduğu ileri sürülmektedir (42, 56). Pruritusun mekanizmasında vasküler stazın önemli rol oynadığı bilinmekle beraber flebotomi yapılması bazı hastalarda semptomları azaltmaktadır. Organomegali ve portal hipertansiyon, tedavi edilmeyen olgularda dalağın kanla dolup genişlemesinden kaynaklanır. Fakat zaman içerisinde ekstramedüller hematopoeze bağlı bazı hastalarda dalak ve karaciğerde daha belirgin büyüme olmaktadır. Dalaktaki büyüme, splanknik kan akımında artışa ve portal hipertansiyona neden olur (40). Bunun sonucunda ortaya çıkan özofagus varisleri bazı hastalarda kanamaya neden olmaktadır. Splenik ven trombozu ise gastrik varislere neden olmaktadır. Hepatik ven trombozu ve splenektomi varlığında karaciğerin ekstramedüller hematopoezin esas bölgesi haline gelmesiyle karaciğerde büyüme ortaya çıkar (51).

**Tablo 2. PV'da başvuru semptomları (Spivak JL. Myeloproliferative disorders. In: Handin RI, ed. Blood. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003)**

|                              | Yüzde (%) | Dağılım aralığı |
|------------------------------|-----------|-----------------|
| Halsizlik veya güçsüzlük     | 51        | 31-66           |
| Baş ağrısı                   | 50        | 31-90           |
| Baş dönmesi veya vertigo     | 48        | 28-70           |
| Kanamama veya morarma        | 34        | 30-40           |
| Dispne                       | 31        | 17-40           |
| Karın ağrısı                 | 30        | 23-50           |
| Görme bulguları              | 29        | 7-37            |
| Parestezi/ekstremitte ağrısı | 27        | 13-60           |
| Pruritus                     | 27        | 10-50           |
| Tromboz                      | 26        | 17-45           |
| Dispepsi                     | 13        | 8-19            |

**Tablo 3. PV'da laboratuvar bulguları (Spivak JL. Myeloproliferative disorders. In: Handin RI, ed. Blood. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003)**

|                                       | Yüzde (%) | Dağılım aralığı |
|---------------------------------------|-----------|-----------------|
| Eritrositoz                           | 91        | 88-99           |
| Lökositoz                             | 67        | 43-84           |
| Trombositoz                           | 52        | 40-63           |
| Retikülositoz                         | 35        | 6-54            |
| Artmış lökosit alkalin fosfataz skoru | 81        | 63-100          |

**Tablo 4. Polisitemia veranın klinik sonuçları**

| Klinik sonuçlar                   | Neden   |
|-----------------------------------|---|
| Tromboz, hemoraji, hipertansiyon  | Eritrosit kitlesinde artış, vWF multimerlerinde azalma    |
| Organomegali                      | Ekstramedüller hematopoez veya eritrosit kitlesinde artış |
| Pruritus, peptik hastalık         | İnflamatuvar mediatörler                                  |
| Eritromelalji                     | Trombositoz   |
| Hiperürisemi, gut, böbrek kalkülü | Artmış hücre turnoveri                                    |
| Miyelofibroz                      | Neoplastik klonun reaksiyonu                              |
| Akut lösemi                       | Tedavi ilişkili veya klonal dönüşüm                       |

**TEDAVİ**

PV'da ortalama yaşam süresinin 15 yılı aştığı ve 10 yılda miyelofibroza veya akut miyeloid lösemiye (AML'ye) dönüşümün rölatif olarak düşük olduğu bilinmektedir (sırasıyla %10 ve %6) (17). Günümüzde, ilaç tedavisinin bu komplikasyonları önlediğine dair veri yoktur. Fakat kontrollü çalışmalar, PV'lı hastalarda düşük doz aspirinin, trombotik komplikasyonların insidensini belirgin ölçüde azalttığını göstermiştir (27). PV'da güncel kılavuz, tüm hastalar için flebotomi ve düşük doz aspirini; yüksek riskli hastalar için ek olarak hidroksiürenin kullanımını önermektedir (16). PV'da ileri derecede trombositoz (trombosit sayısı 1.000.000/mm<sup>3</sup>'den fazla) varlığında edinsel vWH dışlanmalıdır. Ristostetin ko-faktör aktivitesi %30'un altında olan hastalara aspirin tedavisi verilmemelidir (6). Diğer yandan, ileri derecede trombositoz yüksek riskli hastalık anlamına gelmeyeceği gibi sitoredüktif tedavi gerektirmez. PV'lı hastalarda hematokrit (Htc) değerini erkekte %45'in, kadında %42'nin altında tutmak önerilmesine rağmen zorunlu tutulmamaktadır (15). Günümüzde, PV'da halen güvenli Htc değeri bilinmemekle beraber, güncel kılavuzlar Htc değerini %45'in altında tutmayı önermektedir (13). PV tedavisi için risk faktörlerine dayalı olarak çeşitli algoritmalar geliştirilmiştir (Tablo V) (7). Bazı çalışmalarda 60 yaş ve üzerinde olan ve/veya tromboz öyküsü olanlar yüksek riskli; bu risklerin hiçbirini taşımayanlar düşük riskli ve kardiyovasküler risk faktörlerini taşıyanlar ve/veya lökositozu olanlar orta riskli olarak tanımlanmıştır. Bir çalışmada ise risk grupları yukarıda tanımlandığı gibi düşük riskli, yüksek riskli ve ek olarak düşük riskli ama trombosit sayısı 1.000.000/mm<sup>3</sup>'den fazla olan grup olmak üzere üçe ayrılmıştır (13). 'ECLAP' çalışmasında PV'lı tüm hastaların düşük doz aspirinden fayda gördüğü gösterilmiştir. Düşük riskli hastalar flebotomi ile tedavi edilmelidir (7). Flebotomi, PV'nın başlangıç tedavisidir. PV'da yüksek Htc değeri ile tromboz arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar sonucunda bu tedavi yöntemi kullanılmaya başlanmıştır (35, 45). PV'da tromboz riskinin altında yatan mekanizmalar tam olarak çözülmemiştir fakat Htc'in tek

risk faktörü olmadığı bilinmektedir. Ortalama kiloya sahip bir bireyde Htc değerlerini normal veya normale yakın seviyeye indirmek için her 2-4 günde bir 450-500 ml kan alınmalıdır. 50 kg'dan düşük kiloya sahip bireylerde, daha az miktarda kan alınmalıdır (15). Htc değeri %64'den fazla ise, flebotominin uygulanma aralığı kısaltılmalıdır. Flebotominin anlık etkisiyle Htc azalmaktadır ve bunun sonucunda baş ağrısı gibi semptomlar gerilemektedir. Flebotomi, lökosit ve trombosit değerini düşürmemekle beraber pruritus veya gut gibi semptomları da etkilememektedir. Demir eksikliği, tekrarlanan flebotomilerin beklenen bir sonucudur. Sonuç olarak flebotomi, PV'lı hastalarda kanın *viskozitesini* normale getirmek için etkili bir yöntemdir. Flebotomi ile sitoredüktif tedaviyi karşılaştıran bir çalışmada, flebotomi uygulanan grupta tromboz atağının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Fakat bu risk tedavinin ilk 3 yılına sınırlı gibi durmaktadır. Flebotominin bu artmış riski, hastalığın geç döneminde lösemi insidensinin diğer gruba göre daha düşük olmasıyla dengelenmektedir. Çalışmalarda trombosit değeri ile trombotik komplikasyonlar arasında bir korelasyon gösterilmemiştir. PV'da birçok hasta flebotomi ile tek başına kontrol altına alındığı için sitotoksik tedavinin yeri bazen sorgulanmaktadır (32). 50 yaşın altında ve tromboz öyküsü olmayan hastalarda tek başına flebotomi önerilmekle beraber bu öneri kesin kanıtlanmış değildir.

Yüksek riskli veya flebotomiye tolere edemeyen hastalarda sitoredüktif tedavi endikasyonu vardır. Ayrıca progresif miyeloproliferasyon bulguları ile birlikte trombositozu, semptomatik splenomegalisi, pruritus veya konstitüsyonel semptomları olan hastalarda kullanılmalıdır. Hidroksiüre, PV tedavisinde en sık kullanılan miyelosüpresif ajandır. Başlangıç dozu 500-1000 mg/gün olmakla beraber önerilen günlük doz 10-30 mg/kg/gündür. Hidroksiüre, eritrosit, lökosit ve trombosit değerlerini kontrol altına alan etkili bir tedavidir ve tek başına flebotomi ile karşılaştırıldığında tedavinin ilk yıllarında tromboz riskini azaltmaktadır. Miyelosüpresif etkisi kısa süreli olduğu için aralıklı tedavi yerine devamlı tedavi gerektirmektedir. Ayrıca

etki süresi kısa olduğu için rölatif olarak güvenilir bir ajandır. Kemik iliğini aşırı baskıladığı durumlarda, ilaca ara verildikten sonra günler veya haftalar içinde kan değerleri yükselir. Alkilleyici bir ajan olmadığı için diğer miyelosüpresif ajanlarla kıyaslandığında daha az lökomojenik etkisi vardır. Flebotomi ile birlikte kullanıldığında trombotik komplikasyonları azaltmaktadır. Bir çalışmada 7 yıllık bir takip sonrasında, hidroksiüre kullanan gruptaki lösemi insidensi, tek başına flebotomi uygulanan gruba göre istatistiksel anlamı olmadan hafifçe artmış saptanmıştır. Hidroksiürenin yan etkileri arasında sitopeni, gastrointestinal sistem semptomları, mukokutanöz ülserler, alopesi ve ateş vardır (7).

Busulfan, PV tedavisinde uygun ve etkili bir tedavi yöntemidir. Bu ilaca bağlı kemik iliği baskılanması uzun süreli olduğu için aralıklı tedavi önerilir. Birkaç hafta boyunca günde 2-4 mg uygulanması, kan değerlerini normale getirmek için yeterlidir. İlaça ara verildikten sonra birkaç hafta boyunca kan değerleri düşmeye devam eder. Kan değerleri, birkaç ay, bazen yıllar boyunca normal aralıkta kalabilir. Busulfanla tedavi edilen hastalarda ortalama ilk remisyon süresi 4 yıldır. Eğer tedavi çok uzun süre veya yüksek dozlarda sürdürülürse kemik iliği baskılanması birkaç ay veya bazen bir yıl sürebilmektedir. Bu nedenle ihtiyaç halinde günlük dozu 4 mg'ın üzerine çıkmak yerine tedavi periyodunu uzatmak daha güvenilir görünmektedir. Busulfan ile aralıklı tedavi edilen hastalarda akut lösemiye dönüşüm riski rölatif olarak düşüktür (52).

İnterferon alfa'nın PV'da başlangıçta haftada 3 kez 3.000.000 U dozunda uygulanması, %50 veya daha fazla hastada terapötik yanıt sağlamaktadır. Eritrosit kitlesi yanında lökosit ve trombosit değerlerinde azalma

sağlamaktadır. PV'da pruritus şikayetini kontrol altına almakta etkilidir. Bu ilacın uygulanması sık enjeksiyon gerektirdiği için bazı hastalar için sıkıntı vericidir. Ayrıca interferon alfa tedavisinin, PV'da maliyeti düşük ve daha kullanışlı tedavilere göre avantajı olup olmadığı açık değildir. İnterferon alfa ile tedavi edilen hastalarda lösemi ve miyelofibroz insidensinde azalma olasılığı vardır (43). İnterferon alfa'nın FDA ve EMA onayı olmamasına rağmen, hem konvansiyonel hem pegile formlarının iyi yanıt sağladığı ve pegile formunun daha iyi tolere edildiği belirtilmektedir (7). İnterferon alfa, PV'lı hamilelerde kullanılmaktadır (Tablo V).

Anagrelid, trombositler üzerine selektif etkilidir. PV'lı trombositozu olan 113 hastada, anagrelidin uygulanması sonucunda %75 trombosit yanıtı elde edilmiştir (37). Başlangıç dozu günde 4 kez 0.5-1 mg'dır. Çoğu hastada bir hafta içinde yanıt gözlenmektedir. Trombosit değerini kontrol altına almak için gerekli ortalama doz günde 2.4 mg'dır. Yan etkileri arasında baş ağrısı, çarpıntı, diare ve sıvı retansiyonu vardır (47). PV'da anagrelid, hidroksiüre ve interferona refrakter olgularda tercih edilir (20).

Radyoaktif fosfor (32p), orta dereceli lökomojenik riski olan, pahalı ve uygun olmayan bir tedavi yöntemi olmakla beraber bazı araştırmacılar, özellikle yaşlı hastalarda bir tedavi seçeneği olduğunu ileri sürmektedir (2).

JAK2 inhibitörlerinin PV'da hastalığın evolüsyonunu değiştirdiği kanıtlanamamıştır. Bu nedenle miyelofibroz fazındaki endikasyonu daha fazladır (7). Son zamanlarda vorinostat ve givinostatı içeren histon deasetilaz inhibitörlerine (HDAC) ilgi artmıştır fakat etkinliği ve güvenilirliği için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (39).

**Tablo 5. PV'da risk kategorileri ve tedavi yönetimi**

| Risk Kategorileri   | Tedavi  | Hamilelik sırasında tedavi  |
|---|---|---|
| <b>Düşük risk</b>   | <b>Düşük doz aspirin + Flebotomi</b>  | <b>Düşük doz aspirin + Flebotomi</b>  |
| <b>Düşük risk ama trombosit sayısı 1.000.000/mm<sup>3</sup>'den fazla</b> | Düşük doz aspirin (ristosetin ko-faktör aktivitesi %30'dan fazla ise) + Flebotomi       | Düşük doz aspirin (ristosetin ko-faktör aktivitesi %30'dan fazla ise) + Flebotomi |
| <b>Yüksek risk (60 yaş ve üstü hasta ve/veya tromboz öyküsü)</b>          | Düşük doz aspirin + Flebotomi + Hidroksiüre   | Düşük doz aspirin + Flebotomi + İnterferon alfa                                   |
| <b>Hidroksiüreye dirençli veya intoleran yüksek riskli hastalık</b>       | Düşük doz aspirin + Flebotomi + İnterferon alfa (yaş < 65) veya busulfan (yaş ≥ 65 yaş) | Düşük doz aspirin + Flebotomi + İnterferon alfa                                   |

#### **Seyir ve Prognoz**

PV'da morbidite ve mortalitenin en sık nedeni trombotik komplikasyonlardır. Diğer polisitemi yapan hastalıklardan farklı olarak lösemiye dönüşüm riski artmıştır. PV'da birkaç klinik evre tanımlanmasına rağmen (pletorik veya proliferatif faz, stabil faz, postpolisitemik miyeloid metaplazi fazı, akut lösemi), bu evrelerin hastalığın progresyonunun göstergesi olup olmadığı net değildir. 'PVSG', tek başına flebotomi ile tedavi edilen olgularda ortalama yaşamın 13.9 yıl,

radyoaktif fosfor (32p) ile tedavi edilenlerde 11.8 yıl ve klorambusil ile tedavi edilenlerde 8.9 yıl olduğunu bildirmiştir (4). Bu çalışmada mortalitenin en sık nedeni tromboz olmakla beraber akut lösemi, diğer maligniteler ve kanama ölüm nedenleri arasında bildirilmiştir (sırasıyla %31, %19, %15 ve %5). Bir çalışmada, radyoaktif fosfor (32p) ile tedavi edilen hastalarda ortalama yaşam, yaş uyumlu kontrol grubuna göre sadece hafifçe azalmış bulunmuştur (sırasıyla 13.5 yıl, 15.2 yıl) (43). Diğer çalışmalar PV'nın normal veya

## Polycythemia vera

normale yakın yaşam süresi ile ilişkisi olduğunu ileri sürmektedir (34). Fakat birçok çalışma, PV'nin trombotik komplikasyonlar ve lösemi dönüşümüne bağlı artmış mortalite ile ilişkisini göstermektedir (27). Lösemnin, tek başına flebotomi ile tedavi edilen hastalarda dahi ortaya çıktığı bildirilmekle beraber bazı

sitotoksik tedavilerin kullanımı sonucunda insidensinin arttığı gözlenmiştir (Tablo VI). PV'nin lösemik transformasyonunda en sık neden AML olmakla beraber, akut lenfoblastik lösemi ve kronik nötrofilik lösemi de bildirilmiştir (8).

**Tablo 6. Polisitemia vera tedavisi**

| Tedavi                         | Avantajlar   | Dezavantajlar   |
|--------------------------------|--|---|
| <b>Flebotomi</b>               | Riski az, uygulaması kolaydır.   | Trombositoz veya lökositozu kontrol altına almaz.   |
| <b>Hidroksiüre</b>             | Lökositoz ve trombositozu kontrol altına alır, lökomojenik riski düşüktür.                       | Devamlı tedavi gereklidir.  |
| <b>Busulfan</b>                | Uygulanması kolay, uzun süreli remisyon sağlar, lökomojenik riski muhtemelen yüksek değildir.    | Yüksek dozu, kemik iliğinde uzamış baskılanmaya neden olur. Lökomojenik riski var, uzun süreli kullanımı akciğer ve deride toksisite yapar. |
| <b>Radyoaktif fosfor (32p)</b> | Hastanın kompliyansına ihtiyaç yoktur, trombositozu ve lökositozu uzun süre kontrol altına alır. | Pahalıdır ve rölatif olarak uygun bir tedavi değildir. Lökomojenik riski ortadır.   |
| <b>Klorambusil</b>             | Uygulanması kolaydır, trombositoz ve lökositozu kontrol altına alır.                             | Lökomojenik riski yüksektir.  |
| <b>İnterferon alfa</b>         | Düşük lökomojenik potansiyeli vardır, pruritus şikayetine etkilidir.                             | Uygun bir tedavi değildir, pahalıdır ve yan etkileri sıktır.  |
| <b>Anagrelid</b>               | Trombositler üzerine selektif etkilidir.   | Trombositler üzerine selektif etkilidir.  |

## TARTIŞMA

PV'da morbidite ve mortalitenin ana nedenleri arasında vasküler komplikasyonlar ve myelofibrozis veya akut lösemiye progresyon vardır. Günümüz tedavi stratejileri ile PV'da kümülatif yaşam süresi 15-17 yıl olarak bildirilmesine rağmen mortalite hızı yaş ve cinsiyet uyumlu popülasyona göre 1.84 kat artmıştır. Tedavideki hedefler kan değerlerini normale getirmek ve ek trombotik olayları önlemektir. Tromboz riskini önlemek için erkekte Htc'in %45'in ve kadında %42'nin altında tutulması hedeflenmektedir. Büyük bir randomize çalışmada önceki tromboz varlığı, yaş, flebotomi öyküsü ve flebotomi sıklığı tromboz riskinde artışla ilişkili olarak bildirilmiştir (18). Hastanın yaşı (60 yaş ve üstü olması) ve önceki tromboz öyküsü, PV'da yeni majör vasküler komplikasyonlar için majör risk faktörleridir. Bazı çalışmalarda trombozun patogenezinde lökositozun ve JAK2V617F allel yükünün de rol oynadığı bildirilmesine rağmen bu iki faktör günümüzde henüz tedavi kararını yönlendirmemektedir (10, 11). Bazal lökosit sayısı ve mutant JAK2 allel yükü göz önüne alınarak hastalık risk analizinin yapılacağı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. PV'da, JAK2V617F allel yükünün bir biyobelirteç olabilmesi için öncelikle hastalığın doğal seyrini değiştiren ve trombotik atak, miyelofibroz veya akut lösemiye dönüşüm gibi komplikasyonların oluşmasını önleyen, allel yükünde gerekli azalma miktarını belirleyen çalışmalara ihtiyaç vardır. PV patogenezinde ve progresyonunda etkin çoklu genetik ve epigenetik faktör varlığı nedeniyle sadece JAK2 üzerine etkin ilaçların küratif olması olası değildir. Çoklu ilaç kombinasyonlarını standard tedavi ile karşılaştıran randomize klinik çalışmalar, PV

olgularında doğal seyri etkileyecek sonuçlara ulaşılmasını sağlayacaktır.

## Öneriler

### PV tanılı olgularda güncel tedavi yaklaşımı aşağıda özetlenmiştir:

- Nötrofil sayısını normalin alt sınırında tutmak için önerilen başlangıç hidroksiüre dozu 1500 mg/gün ve uzun süreli tedavi dozu 500-2000 mg/gün'dür. Hidroksiürenin yerine interferon alfa verilebilir. Buna ek olarak bazı hastalarda Hgb ve trombosit değerlerini normal aralıkta tutmak için flebotomi ve/veya anagrelid gerekmektedir.
- Majör kanama veya gastrik intolerans öyküsü olmayan tüm hastalara günde 80-100 mg aspirin önerilmektedir.
- Kaşıntıyı kontrol altına almak için ilaç tedavisi ve gereğinde allopurinol başlanmalıdır.
- Hiperviskosite semptomları arasında başağrısı, konsantrasyon güçlüğü ve yorgunluk vardır. Htc değerinin %55'in üzerinde olması durumunda ve flebotomi sonrasında semptomları hemen gerileyen hastalarda izovolemik replasmanla birlikte düzenli flebotomi uygulanması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Anger B, Haug U, Seidler R, Heimpel H. Polycythemia vera. A clinical study of 141 patients. Blut. 1989;59(6):493-500.
2. Balan KK, Critchley M. Outcome of 259 patients with primary proliferative polycythaemia (PPP) and idiopathic thrombocythaemia (IT) treated in a regional nuclear medicine department with phosphorus-32--a 15 year review. Br J Radiol. 1997;70(839):1169-73.

3. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, Vassiliou GS, Bench AJ, Boyd EM, Curtin N, Scott MA, Erber WN, Green AR; Cancer Genome Project. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365(9464):1054-61.
4. Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, Fruchtman SM, Berlin NI, Wasserman LR. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol*. 1986;23(2):132-43.
5. Buchanan JG, Ameratunga RV, Hawkins RC. Polycythemia vera and water-induced pruritus: evidence against mast cell involvement. *Pathology*. 1994;26(1):43-5.
6. Budde U, Scharf RE, Franke P, Hartmann-Budde K, Dent J, Ruggeri ZM. Elevated platelet count as a cause of abnormal von Willebrand factor multimer distribution in plasma. *Blood*. 1993;82(6):1749-57.
7. Bittencourt RI, Vassallo J, Chauffaille Mde L, Xavier SG, Pagnano KB, Nascimento AC, De Souza CA, Chiattonne CS. Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(2):140-9.
8. Camós M, Cervantes F, Montoto S, Hernández-Boluda JC, Villamor N, Montserrat E. Acute lymphoid leukemia following polycythemia vera. *Leuk Lymphoma*. 1999;32(3-4):395-8.
9. Campbell PJ, Griesshammer M, Döhner K, Döhner H, Kusec R, Hasselbalch HC, Larsen TS, Pallisgaard N, Giraudier S, Le Bousse-Kerdilès MC, Desterke C, Guerton B, Dupriez B, Bordessoule D, Fenaux P, Kiladjian JJ, Viallard JF, Brière J, Harrison CN, Green AR, Reilly JT. V617F mutation in JAK2 is associated with poorer survival in idiopathic myelofibrosis. *Blood* 2006;107:2098-100.
10. Caramazza D, Caracciolo C, Barone R, Malato A, Saccullo G, Cigna V, Berretta S, Schinocca L, Quintini G, Abbadessa V, Di Raimondo F, Siragusa S. Correlation between leukocytosis and thrombosis in Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Ann Hematol*. 2009;88(10):967-71.
11. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Dellacasa CM, Salmoiraghi S, Delaini F, Rambaldi A, Barbui T. JAK2V617F allele burden and thrombosis: a direct comparison in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol*. 2009;37(9):1016-21.
12. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, Kutok J, Clark J, Galinsky I, Griffin JD, Cross NC, Tefferi A, Malone J, Alam R, Schrier SL, Schmid J, Rose M, Vandenberghe P, Verhoef G, Boogaerts M, Wlodarska I, Kantarjian H, Marynen P, Coutre SE, Stone R, Gilliland DG. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1201-14.
13. Crisà E, Venturino E, Passera R, Prina M, Schinco P, Borchiellini A, Giai V, Ciocca Vasino MA, Bazzan M, Vaccarino A, Boccadoro M, Ferrero D. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. *Ann Hematol*. 2010;89(7):691-9.
14. Cross NC, Reiter A. Tyrosine kinase fusion genes in chronic myeloproliferative diseases. *Leukemia*. 2002;16(7):1207-12. Review.
15. Di Nisio M, Barbui T, Di Gennaro L, Borrelli G, Finazzi G, Landolfi R, Leone G, Marfisi R, Porreca E, Ruggeri M, Rutjes AW, Tognoni G, Vannucchi AM, Marchioli R; European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP) Investigators. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. *Br J Haematol*. 2007;136(2):249-59.
16. Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;109:5104-5111.
17. Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, Li CY, Schwager S, Wu W, Tefferi A. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: A single institutional study of 605 patients. *Leukemia* 2007;21:270-276.
18. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med*. 1995;123(9):656-64.
19. Gutman AB, Kupfer S, Sharney L, Weissmann B, Yu TF. On the biosynthesis of uric acid from glycine-N15 in primary and secondary polycythemia. *Am J Med*. 1956;21(6):901-17.
20. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, Wilkins BS, van der Walt JD, Reilly JT, Grigg AP, Revell P, Woodcock BE, Green AR; United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353(1):33-45.
21. Heller PG, Lev PR, Salim JP, Kornblihtt LI, Goette NP, Chazarreta CD, Glembotsky AC, Vassallu PS, Marta RF, Molinas FC. JAK2V617F mutation in platelets from essential thrombocythemia patients: correlation with clinical features and analysis of STAT5 phosphorylation status. *Eur J Haematol*. 2006; 77: 210-216.
22. James C, Ugo V, Le Couédic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, Garçon L, Raslova H, Berger R, Bennaceur-Griscelli A, Villeval JL, Constantinescu SN, Casadevall N, Vainchenker W. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005;434(7037):1144-8.
23. Johansson P, Kutti J, Andréasson B, Safai-Kutti S, Vilén L, Wedel H, Ridell B. Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Göteborg, Sweden, during 1983-99. *J Intern Med*. 2004;256(2):161-5.
24. Jones AV, Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, Zhang L, Score J, Seear R, Chase AJ, Grand FH, White H, Zoi C, Loukopoulos D, Terpos E, Vervessou EC, Schultheis B, Emig M, Ernst T,

- Lengfelder E, Hehlmann R, Hochhaus A, Oscier D, Silver RT, Reiter A, Cross NC. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood*. 2005;106(6):2162-8.
25. Kalgaard OM, Seem E, Kvernebo K. Erythromelalgia: a clinical study of 87 cases. *J Intern Med*. 1997;242(3):191-7.
26. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1779-90.
27. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, Barbui T; European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004;350(2):114-24.
28. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, Boggon TJ, Wlodarska I, Clark JJ, Moore S, Adelsperger J, Koo S, Lee JC, Gabriel S, Mercher T, D'Andrea A, Fröhling S, Döhner K, Marynen P, Vandenberghe P, Mesa RA, Tefferi A, Griffin JD, Eck MJ, Sellers WR, Meyerson M, Golub TR, Lee SJ, Gilliland DG. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005;7(4):387-97.
29. Michiels JJ. Erythromelalgia and vascular complications in polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23(5):441-54.
30. Mirza AM, Ezzat S, Axelrad AA. Insulin-like growth factor binding protein-1 is elevated in patients with polycythemia vera and stimulates erythroid burst formation in vitro. *Blood*. 1997;89(6):1862-9.
31. Moliterno AR, Spivak JL. Posttranslational processing of the thrombopoietin receptor is impaired in polycythemia vera. *Blood*. 1999;94(8):2555-61.
32. Nand S, Messmore H, Fisher SG, Bird ML, Schulz W, Fisher RI. Leukemic transformation in polycythemia vera: analysis of risk factors. *Am J Hematol*. 1990;34(1):32-6.
33. Parker RG. Occlusion of the hepatic veins in man. *Medicine (Baltimore)*. 1959;38:369-402.
34. Passamonti F, Malabarba L, Orlandi E, Baratè C, Canevari A, Brusamolino E, Bonfichi M, Arcaini L, Caberlon S, Pascutto C, Lazzarino M. Polycythemia vera in young patients: a study on the long-term risk of thrombosis, myelofibrosis and leukemia. *Haematologica*. 2003;88(1):13-8.
35. Pearson TC, Wetherley-Mein G. Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythaemia. *Lancet*. 1978;2(8102):1219-22.
36. Perkins J, Israuels MC, Wilkinson JF. Polycythaemia vera: clinical studies on a series of 127 patients managed without radiation therapy. *Q J Med*. 1964;33:499-518.
37. Pettit RM, Silverstein MN, Petrone ME. Anagrelide for control of thrombocythemia in polycythemia and other myeloproliferative disorders. *Semin Hematol*. 1997;34(1):51-4.
38. Prchal JF, Axelrad AA. Letter: Bone-marrow responses in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 1974;290(24):1382.
39. Rambaldi A, Dellacasa CM, Finazzi G, Carobbio A, Ferrari ML, Guglielmelli P, Gattoni E, Salmoiraghi S, Finazzi MC, Di Tollo S, D'Urzo C, Vannucchi AM, Barosi G, Barbui T. A pilot study of the Histone-Deacetylase inhibitor Givinostat in patients with JAK2V617F positive chronic myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol*. 2010;150(4):446-55.
40. Rosenbaum DL, Murphy GW, Swisher SN. Hemodynamic studies of the portal circulation in myeloid metaplasia. *Am J Med*. 1966;41(3):360-8.
41. Röder S, Steimle C, Meinhardt G, Pahl HL. STAT3 is constitutively active in some patients with Polycythemia rubra vera. *Exp Hematol*. 2001;29(6):694-702.
42. Salem HH, Van der Weyden MB, Young IF, Wiley JS. Pruritus and severe iron deficiency in polycythaemia vera. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6335):91-2.
43. Silver RT. Interferon alfa: effects of long-term treatment for polycythemia vera. *Semin Hematol*. 1997;34(1):40-50.
44. Solar GP, Kerr WG, Zeigler FC, Hess D, Donahue C, de Sauvage FJ, Eaton DL. Role of c-mpl in early hematopoiesis. *Blood*. 1998;92(1):4-10.
45. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood*. 2002;100(13):4272-90.
46. Steinman HK, Greaves MW. Aquagenic pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(1):91-6.
47. Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood*. 2001;97(4):863-6.
48. Szpurka H, Tiu R, Murugesan G, Aboudola S, Hsi ED, Theil KS, Sekeres MA, Maciejewski JP. Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T), another myeloproliferative condition characterized by JAK2 V617F mutation. *Blood* 2006;108:2173–2181.
49. Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. *Semin Hematol* 2005;42:206-220.
50. 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(1):14-22. Comment in: *Leukemia*. 2008;22(11):2118-9.
51. Towell BL, Levine SP. Massive hepatomegaly following splenectomy for myeloid metaplasia. Case report and review of the literature. *Am J Med*. 1987;82(2):371-5.
52. Treatment of polycythaemia vera by radiophosphorus or busulphan: a randomized trial. "Leukemia and Hematosarcoma" Cooperative



---

***Polisitemia vera***

- Group, European Organization for Research on Treatment of Cancer (E.O.R.T.C.). Br J Cancer. 1981;44(1):75-80.
53. Ugo V, Marzac C, Teyssandier I, Larbret F, Lécluse Y, Debili N, Vainchenker W, Casadevall N. Multiple signaling pathways are involved in erythropoietin-independent differentiation of erythroid progenitors in polycythemia vera. Exp Hematol. 2004;32(2):179-87.
54. Valla D, Casadevall N, Lacombe C, Varet B, Goldwasser E, Franco D, Maillard JN, Pariente EA, Leporrier M, Rueff B, et al. Primary myeloproliferative disorder and hepatic vein thrombosis. A prospective study of erythroid colony formation in vitro in 20 patients with Budd-Chiari syndrome. Ann Intern Med. 1985;103(3):329-34.
55. Wehmeier A, Daum I, Jamin H, Schneider W. Incidence and clinical risk factors for bleeding and thrombotic complications in myeloproliferative disorders. A retrospective analysis of 260 patients. Ann Hematol. 1991;63(2):101-6.
56. Westin J, Granerus G, Weinfeld A, Wetterquist H. Histamine metabolism in polycythaemia vera. Scand J Haematol. 1975;15(1):45-57.