

## TROMBOCITEMIA ESENCIAL

- Descripción de la enfermedad
- Aspectos generales del tratamiento
- Ensayos clínicos en curso

### Descripción de la enfermedad

La revisión de los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el diagnóstico de la trombocitemia esencial exige los siguientes criterios:[1]

#### Criterios

1. Recuento plaquetario sostenido mínimo de  $450 \times 10^9/l$ .
2. Biopsia de médula ósea que presente proliferación predominante de megacariocitos maduros agrandados; sin aumento significativo de precursores granulocíticos o eritroides. Este hallazgo distingue la trombocitemia esencial de otra entidad con trombocitosis, a saber, mielofibrosis primaria prefibrótica, que se identifica por un aumento de precursores granulocíticos o eritroides, megacariocitos atípicos y aumento de celularidad en la médula ósea.

Los pacientes de mielofibrosis primaria prefibrótica tienen una supervivencia más precaria que los pacientes de trombocitemia esencial, debido a un aumento en la evolución a mielofibrosis y un aumento en la evolución a leucemia mielógena aguda.[2-4] Los pacientes de mielofibrosis primaria prefibrótica también pueden tener una tendencia más alta a las hemorragias que se puede agravar con dosis bajas de Aspirina.[5]

3. No cumplir con los criterios para la policitemia vera (p. vera), mielofibrosis primaria, leucemia mielógena crónica, síndrome mielodisplásico u otro neoplasia mieloide.
4. Demostración de la mutación *JAK2* 617V o leucemia mieloproliferativa (MPL) en el exón 10.[6] Ante la ausencia de un marcador clonal, no debe haber prueba de trombocitosis reactiva. En particular, con una disminución de la ferritina sérica, no debe haber aumento en las concentraciones de hemoglobina a rangos de p. vera con un tratamiento de restitución de hierro. Ante la presencia de una mutación *JAK2* o *MPL*, y la exclusión de otras características mieloproliferativas o mielodisplásicas, puede no ser obligatorio realizar una aspiración o biopsia de médula ósea para obtener un diagnóstico.[7] Cerca de 60% de los pacientes de

trombocitemia esencial son portadores de una mutación *JAK2* y aproximadamente 5 a 10% de los pacientes tienen mutaciones activadoras en el gen receptor de trombopoyetina, *MPL*. Aproximadamente 70% de los pacientes sin *JAK2* ni *MPL* son portadores de una mutación somática del gen *CALR*, que se relaciona con una evolución clínica más lenta que la observada en los casos de mutaciones en *JAK2* o *MPL*. [8-12]

Los pacientes mayores de 60 años o aquellos que hayan sufrido antes un episodio trombótico o con leucocitosis, tienen hasta 25% de probabilidad de presentar trombosis cerebrales, cardíacas o arteriales periféricas y, con menor frecuencia, una probabilidad de presentar un embolismo pulmonar o una trombosis venosa profunda. [2,13,14] A semejanza de los otros síndromes mieloproliferativos, la evolución a leucemia aguda se encuentra en un porcentaje pequeño de pacientes (<10%) con seguimiento a largo plazo.

No hay un sistema de estadificación para esta enfermedad.

La trombocitemia esencial sin tratamiento previo se refiere a un paciente recién diagnosticado y que no recibió ningún tratamiento previo con excepción de cuidado médico de apoyo.

### **Aspectos generales del tratamiento**

Existe una considerable polémica sobre si los pacientes asintomáticos con trombocitemia esencial necesitan tratamiento. En un estudio de observación de casos y controles de 65 pacientes de riesgo bajo (<60 años de edad, recuento de plaquetas <1.500 × 10<sup>9</sup>/l y sin antecedentes de trombosis o hemorragia), con mediana de seguimiento de 4,1 años, el riesgo de trombosis de 1,91 casos por 100 años-paciente y el riesgo de hemorragia de 1,12 casos por 100 años-paciente no aumentaron más que en los controles normales. [15]

1. En un ensayo aleatorizado con pacientes de trombocitemia esencial y un riesgo alto de trombosis, se comparó el tratamiento con hidroxiurea con ajuste de la dosis para obtener un recuento plaquetario por debajo de los 600.000/mm<sup>3</sup>, con un grupo de control que no recibió tratamiento. Se encontró que la hidroxiurea fue eficaz para prevenir episodios trombóticos (4 vs. 24%). [13] [Grado de comprobación: 1iiDiv] En un análisis retrospectivo de este ensayo, se encontró que los medicamentos antiplaquetarios no tuvieron influencia significativa alguna en el desenlace. La resistencia a la hidroxiurea se define como un recuento plaquetario mayor de 600,000/ $\mu$ l luego de tres meses de por lo menos 2 g por día de hidroxiurea o un recuento plaquetario mayor de 400.000/ $\mu$ l, y un recuento de glóbulos blancos de menos de 2.500/ $\mu$ l o hemoglobina menor de 10 g/dl con cualquier dosis de hidroxiurea. [16]
2. En un ensayo aleatorizado prospectivo con 809 pacientes realizado en el Reino Unido (UK), se comparó la hidroxiurea más Aspirina con anagrelida más Aspirina. [17] A pesar de que el efecto de disminución plaquetaria fue equivalente,

el grupo de anagrelida resultó tener significativamente más episodios trombóticos y hemorrágicos (coeficiente de riesgo instantáneo [CRI] = 1,57;  $P = 0,03$ ) y más mielofibrosis (CRI = 2,92;  $P = 0,01$ ). En este ensayo, no se observaron diferencias en mielodisplasia o leucemia aguda subsiguientes.[18][Grado de comprobación: 1iiD]

3. En otro ensayo aleatorizado prospectivo también se compararon hidroxiurea y anagrelida en 259 pacientes sin tratamiento previo y de riesgo alto.[19] En este ensayo realizado en Europa central, el diagnóstico de trombocitemia esencial se realizó de acuerdo con las recomendaciones de la , no según los criterios del Polycythemia Vera Study Group utilizados en el estudio del UK. Esto significa que los pacientes con leucocitosis y diagnóstico de mielofibrosis prefibrótica temprana (ambos grupos con tasas mucho más altas de trombosis) se excluyeron del ensayo de Europa central. En este análisis, no hubo diferencias en el desenlace por episodios trombóticos o hemorrágicos.[19][Grado de comprobación: 1iiD]

Estos tres ensayos prospectivos aleatorizados establecen la eficacia e inocuidad del uso de hidroxiurea en pacientes de trombocitemia esencial de riesgo alto (edad >60 + recuento plaquetario  $>1.000 \times 10^9/l$  o  $>1.500 \times 10^9/l$ ). Para los pacientes diagnosticados según los estándares de la OMS (con exclusión de los pacientes de leucocitosis y mielofibrosis prefibrótica diagnosticados con biopsia de médula ósea), la anagrelida representa una alternativa terapéutica razonable. Aunque la adición de Aspirina a las terapias citorreductoras, como las de hidroxiurea o anagrelida continúa siendo polémica, pero en un informe anecdótico retrospectivo se indica reducción de la trombosis en pacientes mayores de 60 años.[20]

Muchos médicos usan hidroxiurea o aféresis plaquetarias antes de la cirugía electiva para reducir el recuento plaquetario y evitar tromboembolismos posoperatorios. Ninguno de los ensayos prospectivos o aleatorizados documenta el valor de este enfoque.

Entre los pacientes de riesgo bajo (que se definen como aquellos de  $\leq 60$  años sin episodios trombóticos previos), una revisión retrospectiva de 300 pacientes mostró el beneficio de fármacos antiplaquetarios para reducir las trombosis venosas en los casos positivos para *JAK2* y para reducir la trombosis arterial en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.[21] Puede ser difícil equilibrar los riesgos y beneficios de la administración de Aspirina para pacientes de riesgo bajo.[22] Al extrapolar los datos de los ensayos de p. vera, se ha indicado el uso de dosis bajas de Aspirina para prevenir episodios cardiovasculares, pero no hay datos provenientes de estudios o ensayos clínicos para abordar este tema.[23,24]

#### **Opciones de tratamiento:**

1. Ningún tratamiento, a menos que se presenten complicaciones si los pacientes son asintomáticos, menores de 60 años, y tienen un recuento plaquetario de menos de  $1.500 \times 10^9/l$ .
2. Hidroxiurea.[13]

3. Interferón  $\alpha$ [25-27] o interferón  $\alpha$  pegilado.[28,29]
4. Anagrelida.[18,30]

### Ensayos clínicos en curso

Consultar la lista de estudios o ensayos clínicos sobre el cáncer auspiciados por el NCI que están aceptando pacientes. Para realizar la búsqueda, usar el término en inglés essential thrombocythemia. La lista de ensayos se puede reducir aun más por la ubicación, los medicamentos que se utilizan, el tipo de intervención y otros criterios. Nota: los resultados obtenidos solo están en inglés.

Asimismo, se dispone de información general sobre ensayos clínicos en el portal de Internet del NCI.

### Bibliografía

1. Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW: The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos. *Cancer* 115 (17): 3842-7, 2009. [PUBMED Abstract]
2. Passamonti F, Thiele J, Girodon F, 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* 120 (6): 1197-201, 2012. [PUBMED Abstract]
3. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, et al.: Disease characteristics and clinical outcome in young adults with essential thrombocythemia versus early/prefibrotic primary myelofibrosis. *Blood* 120 (3): 569-71, 2012. [PUBMED Abstract]
4. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al.: Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol* 29 (23): 3179-84, 2011. [PUBMED Abstract]
5. Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, et al.: Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia* 26 (4): 716-9, 2012. [PUBMED Abstract]
6. Campbell PJ, Green AR: The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 355 (23): 2452-66, 2006. [PUBMED Abstract]
7. Harrison CN, Bareford D, Butt N, et al.: Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol* 149 (3): 352-75, 2010. [PUBMED Abstract]
8. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al.: Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 369 (25): 2379-90, 2013. [PUBMED Abstract]
9. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al.: Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 369 (25): 2391-405, 2013. [PUBMED Abstract]
10. Cazzola M, Kralovics R: From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 123 (24): 3714-9, 2014. [PUBMED Abstract]
11. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, et al.: JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood* 123 (10): 1544-51, 2014. [PUBMED Abstract]
12. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, et al.: Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood* 123 (10): 1552-5, 2014. [PUBMED Abstract]
13. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al.: Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 332 (17): 1132-6, 1995. [PUBMED Abstract]
14. Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, et al.: JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 366 (9): 787-98, 2012. [PUBMED Abstract]

15. Ruggeri M, Finazzi G, Tositto A, et al.: No treatment for low-risk thrombocythaemia: results from a prospective study. *Br J Haematol* 103 (3): 772-7, 1998. [PUBMED Abstract]
16. Barosi G, Besses C, Birgegard G, et al.: A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. *Leukemia* 21 (2): 277-80, 2007. [PUBMED Abstract]
17. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al.: Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 353 (1): 33-45, 2005. [PUBMED Abstract]
18. Green A, Campbell P, Buck G: The Medical Research Council PT1 trial in essential thrombocythemia. [Abstract] *Blood* 104 (11): A-6, 2004.
19. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al.: Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood* 121 (10): 1720-8, 2013. [PUBMED Abstract]
20. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, et al.: Cytoreduction plus low-dose aspirin versus cytoreduction alone as primary prophylaxis of thrombosis in patients with high-risk essential thrombocythaemia: an observational study. *Br J Haematol* 161 (6): 865-71, 2013. [PUBMED Abstract]
21. Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A, et al.: Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood* 116 (8): 1205-10; quiz 1387, 2010. [PUBMED Abstract]
22. Harrison C, Barbui T: Aspirin in low-risk essential thrombocythemia, not so simple after all? *Leuk Res* 35 (3): 286-9, 2011. [PUBMED Abstract]
23. Finazzi G: How to manage essential thrombocythemia. *Leukemia* 26 (5): 875-82, 2012. [PUBMED Abstract]
24. Squizzato A, Romualdi E, Passamonti F, et al.: Antiplatelet drugs for polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD006503, 2013. [PUBMED Abstract]
25. Sacchi S: The role of alpha-interferon in essential thrombocythaemia, polycythaemia vera and myelofibrosis with myeloid metaplasia (MMM): a concise update. *Leuk Lymphoma* 19 (1-2): 13-20, 1995. [PUBMED Abstract]
26. Gilbert HS: Long term treatment of myeloproliferative disease with interferon-alpha-2b: feasibility and efficacy. *Cancer* 83 (6): 1205-13, 1998. [PUBMED Abstract]
27. Huang BT, Zeng QC, Zhao WH, et al.: Interferon  $\alpha$ -2b gains high sustained response therapy for advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera with JAK2V617F positive mutation. *Leuk Res* 38 (10): 1177-83, 2014. [PUBMED Abstract]
28. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, et al.: Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol* 27 (32): 5418-24, 2009. [PUBMED Abstract]
29. Quintás-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshouri T, et al.: Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon  $\alpha$ -2a. *Blood* 122 (6): 893-901, 2013. [PUBMED Abstract]
30. Anagrelide, a therapy for thrombocythemic states: experience in 577 patients. Anagrelide Study Group. *Am J Med* 92 (1): 69-76, 1992. [PUBMED Abstract]

- **Actualización:** 14 de marzo de 2016

*Este texto puede copiarse o usarse con toda libertad. Sin embargo, agradeceremos que se dé reconocimiento al Instituto Nacional del Cáncer como creador de esta información. El material gráfico puede ser propiedad del artista o del editor por lo que tal vez sea necesaria su autorización para poder usarlo.*