

Risque thrombotique et aspects thérapeutiques

Néoplasies myéloprolifératives polycythemia vera et thrombocythémie essentielle: particularités chez le sujet (très) âgé

La dernière classification OMS des hémopathies malignes définit les critères diagnostiques des néoplasies myéloprolifératives (NMP) (1). Elles comportent principalement la leucémie myéloïde chronique (LMC) qui a une signature cytogénétique: la translocation entre les chromosomes 9 et 22 (t(9 ;22), ou chromosome Philadelphie) et/ou son correspondant moléculaire: le gène de fusion BCR-ABL; et les autres NMP dites Philadelphie négatives, à savoir la polycythemia vera (PV), la thrombocythémie essentielle (TE), et la myélofibrose primitive (MFP). La myélofibrose peut aussi être secondaire à l'évolution d'une PV ou d'une TE.

La MFP est une entité complexe, de prise en charge difficile; elle ne sera pas abordée dans cet article. Le risque thrombotique existe pour la PV et la TE; il est fréquemment au premier plan et est notamment lié à l'âge. Dans cette courte mise au point nous mettrons par conséquent l'accent sur ce risque.

Critères diagnostiques

La PV et la TE sont des entités proches, qui se distinguent par l'élévation de la lignée rouge ou plaquettaire, et le spectre des signatures moléculaires (génome tumoral). Chez les patients âgés, le diagnostic différentiel d'une hypercytose (élévation des valeurs d'hémoglobine, des leucocytes et des plaquettes) est particulièrement étendu et la prise en charge diagnostique qui en résulte est plus complexe que chez les patients plus jeunes. Les critères diagnostiques sont indiqués dans le tableau 1. Ils seront probablement amenés à changer depuis la récente mise en évidence de mutations du gène de la calréticuline (2,3) chez une grande partie des malades avec TE qui n'ont pas une mutation de JAK2.

Epidémiologie des maladies et des complications thrombotiques

L'épidémiologie de la PV et de la TE est assez mal définie et les estimations varient. La PV et la TE sont classiquement décrites comme des maladies de la personne âgée. L'âge médian au diagnostic est de l'ordre de 60 ans; il est plus élevé avec les données populationnelles que dans les cohortes des études rétrospectives des centres spécialisés, reflétant probablement un biais de sélection ou un meilleur diagnostic de patients autrement non classables (tab. 2). Selon une revue systématique basée sur des registres européens, l'incidence annuelle de la PV et de la TE est estimée respectivement entre 0.4 et 2.8, et 0.38 et 1.7 pour 100 000 personnes respectivement (4) et augmente avec l'âge (7.5 pour 100 000 personnes de plus que 65 ans (5)). De manière similaire la prévalence augmente aussi avec l'âge, en raison d'une part de l'augmentation générale de



Dr Yan Beauverd
Genève

l'espérance de vie, et d'autre part de l'amélioration de la prise en charge de ces patients et de l'évolution clinique lente de la maladie. Ainsi les données d'un registre européen des maladies hématologiques malignes indiquent que la prévalence des PV et ET est estimée à 3.8 pour 100 000 patients dans les 2 ans qui suivent le diagnostic et progresse jusqu'à 12.6 pour 100 000 patients les 15 années suivantes (6).

Le phénotype biologique pourrait être influencé par l'âge au moment du diagnostic. Ainsi les patients avec PV âgés de plus de 65 ans présentent une leucocytose plus importante et une charge allélique de la mutation JAK2 V617F plus élevée (7) que les patients moins âgés. De même les patients avec TE âgés de plus de 75 ans ont un compte plaquettaire plus élevé et un hémocrite plus bas par rapport aux patients diagnostiqués entre 60 et 74 ans (8).

En plus d'être un facteur de risque validé pour la prédiction d'événements thrombotiques ainsi que nous l'abordons plus bas, l'âge au moment du diagnostic est considéré comme un facteur prédictif de mortalité, aussi bien chez les patients avec PV que ceux avec TE (9), suggérant une plus grande agressivité de la maladie dans la population gériatrique. En outre les patients d'âge gériatrique pourraient être moins tolérants au traitement en raison des comorbidités (voir paragraphe traitement). La présence de comorbidités liées à l'âge semble aussi affecter le pronostic des patients âgés atteints de PV ou TE. Une étude populationnelle cas-contrôle a récemment montré que les patients de plus de 65 ans avec NMP ont une incidence plus élevée d'événements cardio-vasculaires, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale, de maladie hépatique et d'infections par rapport à une population contrôle (10).

En ce qui concerne les complications thrombotiques, qui sont veineuses et artérielles, l'ampleur du risque et les facteurs de risque sont indiqués dans les tableaux 3 et 4 respectivement. La pathogenèse de ces complications est complexe, encore mal comprise, et ne peut être réduite aux hypercytoses (11).

Les thromboses artérielles sont plus fréquentes que les veineuses. Les manifestations vasculaires distales, par atteinte de la microcirculation, type érythermalgies (appelées aussi érythromé-lalgies), peuvent être séparées des thromboses proprement dites. Une des caractéristiques de la maladie thrombotique veineuse liée

TAB. 1 Critères diagnostiques de la PV, de la TE et de la MFP selon la classification OMS 2008 (1) – adapté de Tefferi, 2007 (25)									
		Polycythemia vera			Thrombocythémie essentielle			Myélofibrose primaire	
		Le diagnostic de PV nécessite soit les 2 critères majeurs et un critère mineur soit le premier critère majeur et 2 critères mineurs.				Le diagnostic de TE nécessite les 4 critères majeurs.		Le diagnostic de MFP nécessite les 3 critères majeurs et un critère mineur.	
critères majeurs	1	Hb > 185 g/L (homme) ^a Hb > 165 g/L (femme) ^a	1	Thrombocytes (plaquettes) > 450 G/L	1	Fibrose ^b avec prolifération de mégacaryocytes atypiques ^c			
	2	Présence de la mutation JAK2 V617F ou de mutations de l'exon 12 de JAK2	2	Prolifération de mégacaryocytes dans la moelle	2	Pas de critères OMS pour une LMC, PV, SMD ou autre néoplasie myéloïde			
			3	Pas de critères OMS pour une LMC, PV, MFP, SMD ou autre néoplasie myéloïde	3	Présence d'un marqueur clonal (JAK2 V617F ou autre) ou absence d'arguments pour une thrombocytose réactionnelle et pas d'arguments pour une fibrose réactionnelle			
			4	Présence d'un marqueur clonal (JAK2 V617F ou autre) ou absence d'arguments pour une thrombocytose réactionnelle					
critères mineurs	1	Hypercellularité médullaire pour l'âge avec prolifération des 3 lignées			1	Leucoérythroblastose			
	2	Erythropoïétine sérique diminuée			2	Augmentation des LDH			
	3	Croissance de colonies érythroblastiques endogènes in vitro sans addition d'érythropoïétine			3	Anémie			
					4	Splénomégalie palpable			

LMC: leucémie myéloïde chronique, PV: polycythemia vera, MFP: myélofibrose primitive; SMD: syndrome myélodysplasique; LDH: lactate déshydrogénase
^a: ou Hb/Ht > 99^{ème} percentile de référence selon l'âge, le sexe et l'altitude, ou volume érythrocytaire total > 25% de la moyenne prédite, ou Hb > 170 g/L (homme) / > 150 g/L (femme) si associée à une augmentation persistante de plus que 20 g/L par rapport à la valeur basale. ^b: en l'absence de fibrose, il faut la présence d'une hypercellularité médullaire avec prolifération de la lignée myéloïde et une diminution de la lignée érythroïde. ^c: de petite taille avec rapport nucléocytoplasmique aberrant et noyau hyperchromatique et irrégulier

TAB. 2 Démographie des patients avec PV et TE au moment du diagnostic					
Type d'étude	Population d'étude	Nombre de patients	Sexe n (%)	Age médian au diagnostic (écart), sauf indication contraire	Référence
PV	Centres spécialisés	1545	F : 785 (51) H : 760 (49)	62 (18-92) 59 (19-95)	Tefferi, 2014 (12)
	Centres spécialisés	1638	F : 696 (42.5) H : 942 (57.5)	60.4* (13.2)**	Marchioli, 2008 (25)
	Etude populationnelle	4389	F : 118 (57.5) H : 87 (42.5)	71***	Hultcrantz, 2012 (26)
TE	Centres spécialisés	1063	F : 709 (66.7) H : 354 (33.3)	55 (8-95)	Carobbio, 2008 (27)
	Centres spécialisés	891	F : 521 (58.5) H : 370 (41.5)	56 (13-91)	Barbui, 2011 (28)
	Etude populationnelle	2559	F : 106 (62.8) H : 47 (30.7)	71***	Hultcrantz, 2012 (26)

n: nombre de patients; PV: polycythemia vera; TE: thrombocythémie essentielle; *: âge moyen; **: déviation standard; ***: inclus: PV, TE et myélofibrose primitive, Toutes les études de centres spécialisées sont rétrospectives. Des données prospectives ont été aussi obtenues dans le cadre de rares essais thérapeutiques.

aux NMP est l'atteinte de sites veineux dits inhabituels : en effet, même si l'essentiel des événements thrombotiques veineux survient dans les localisations fréquentes (thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et embolie pulmonaire), les NMP sont associées à des thromboses veineuses dans le territoire splanchnique (syndrome de Budd-Chiari, veine porte, veine splénique, veines mésentériques), ainsi que, dans une moindre mesure, dans les veines cérébrales.

Des études observationnelles rétrospectives ont permis d'identifier différents facteurs de risque thrombotiques pour les NMP (tab. 4). Pour la plupart des analyses multivariées, l'âge (> 60 ans) ainsi qu'un antécédent thrombotique sont des facteurs de risque thrombotique, donc liés au malade (12). D'autres facteurs de risque sont propres à la maladie NMP (par exemple le statut mutationnel) et relèvent de la pratique spécialisée en hématologie.

Traitements

Nous n'aborderons pas l'approche thérapeutique avec l'interféron ou une cytoréduction autre que l'hydroxyurée, l'indication à ces traitements étant rare et leur utilisation difficile chez les malades âgés. Nous ne traiterons pas non plus du traitement anticoagulant d'un événement thrombotique constitué (tab. 5).

Thrombocythémie essentielle

La morbidité chez les malades avec TE résulte principalement par l'apparition d'événement thrombotique ou hémorragique, par l'évolution en MF secondaire ou en leucémie aiguë. Les causes de mortalité sont fortement liées à l'évolution de la maladie y compris chez le sujet de plus de 75 ans (8). Les complications les plus fréquentes étant les événements thrombotiques, la stratification de ce risque est importante (risque élevé défini par un âge >60 ans ou un antécédent d'événement thrombotique). Les patients d'âge gériatrique sont donc à risque thrombotique élevé, tandis que la préoccupation du risque leucémogène de l'hydroxyurée passe au second plan.

Aspirine

Si un traitement par aspirine a montré un impact réel pour diminuer le risque thrombotique chez les patients avec PV (13), il n'en est pas de même pour les patients atteints de TE à risque non élevé, avec des données contradictoires dans la littérature médicale (14, 15). Cependant, chez les patients à haut risque, un consensus s'est dégagé sur l'intérêt probable de l'utilisation de l'aspirine pour réduire le risque thrombotique. Un compte plaquettaire >1000 G/L doit être pris en considération, les patients avec une thrombocytose importante présentant paradoxalement en apparence un risque supérieur de saignement. Dans cette situation, certains experts recommandent aussi la mesure du facteur von Willebrand dans le plasma au vu de la possibilité de ce qu'il est convenu d'appeler un syndrome de von Willebrand acquis.

Cytoréduction: hydroxyurée et anagrélide

La cytoréduction par hydroxyurée a montré un bénéfice en termes de réduction du risque thrombotique chez les patients à risque élevé (16). De même, dans une étude de non-infériorité, le traitement par anagrélide a également montré une diminution de la fréquence des événements thrombotiques (17) et peut être utilisé en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'hydroxyurée. L'objectif du traitement cytoréducteur est la normalisation du compte plaquettaire (<450 G/L).

Polycythemia vera

A l'instar de la TE, les événements thromboemboliques font partie des principales complications de la PV, bien avant la transformation en myélofibrose ou en leucémie aiguë. C'est pour cette raison que les traitements visent principalement la réduction du risque thromboembolique et la mortalité associée.

Aspirine

Un traitement avec aspirine à faible dose (100 mg/j) a été démontré avoir un impact favorable, avec diminution du risque d'infarctus du myocarde, d'AVC ou de décès de cause cardiovasculaire (16) et tout patient diagnostiqué avec une PV devrait donc en bénéficier.

Cytoréduction: phlébotomie et hydroxyurée

Obtenir et maintenir des valeurs d'hématocrite <0,45 a été associé à une moindre mortalité de cause cardiovasculaire et à une moindre fréquence d'événements thrombotiques (18). Pour cette raison il est souhaitable d'atteindre cet objectif. Des phlébotomies régulières le permettent. Chez les patients cardiopathes, les changements volémiques liés à la procédure peuvent être mal tolérés. Dans ces situations une substitution par un fluide de réhydratation (NaCl 0.9%) peut être indiquée, ou dans les cas extrêmes, la réalisation d'aphérèses érythrocytaires, qui sont cependant gourmandes en temps et en personnel médical et onéreuses. De plus, les patients régulièrement saignés présentent inévitablement une carence martiale franche qui peut s'accompagner de symptômes de type asthénie, syndrome des jambes sans repos ou chute des cheveux nécessitant parfois un arrêt des phlébotomies et l'introduction d'un autre traitement. Outre une mauvaise tolérance aux phlébotomies, les autres indications à débiter une cytoréduction médicamenteuse sont une splénomégalie symptomatique ou en progression, des symptômes généraux (perte de poids, sudations nocturnes) ou une thrombocytose (19). Dans ces cas, un traitement par hydroxyurée est également une option efficace.

Myélofibrose secondaire

La MF secondaire à une néoplasie myéloproliférative se caractérise par une fibrose de la moelle et l'apparition d'une hématopoïèse extramédullaire. Les patients relatent le plus souvent, asthénie, symptômes B, gênes et douleurs abdominales ou inappétence (liée à une splénomégalie), prurit. L'amélioration des symptômes généraux avec ruxolitinib (JAK1/2 inhibiteur) (20,21) permet dans

TAB. 3 Prévalence des événements thrombotiques artériels et veineux au moment du diagnostic et incidence lors du suivi des patients avec une NMP Philadelphie négative, TE ou PV

			Au diagnostic		Lors du suivi*		
Auteur	Type de NMP	Nombre de patients	Thrombose artérielle n (%)	Thrombose veineuse n (%)	Thrombose artérielle n (%)	Thrombose veineuse n (%)	Taux de thrombose pour 100 patient années
Carobbio (29)	TE	891	129 (14)	62 (6)	79 (9)	37 (4)	bas risque ^a : 1.03 risque interm ^a : 2.35 haut risque ^a : 3.56
Marchioli (25)	PV	1638	470 (28.7)	225 (13.7)	87 (5.3)	88 (5.4)	bas risque ^b : 2.5 haut risque ^b : 10.9

NMP: néoplasie myéloproliférative; n: nombre de patients avec événement ; TE : thrombocythémie essentielle; PV: polycythemia vera; risque interm: risque intermédiaire

*: suivi médian: Carobbio: 6.2 ans; Marchioli: 2.7 ans; Barbui : 2.92 ans

a: selon score IPSET-thrombosis (1 point si âge >60 ans, 1 point si présence d'un facteur de risque cardiovasculaire, 2 points si antécédent de thrombose, 2 points si mutation JAK2 V617F). Bas risque: <2 points; risque intermédiaire: 2 points; haut risque: >2 points

b: bas risque: âge <60 ans et absence d'antécédent thrombotique; haut risque: âge >60 ans ou antécédent thrombotique

TAB. 4 Facteurs de risque thrombotique pour les NMP Philadelphie négatives	
Facteurs majeurs de risque (liés au malade)	Age >60 ans Antécédent de thrombose
Facteurs de risque liés à la NMP	Présence de la mutation JAK2 V617F ^a Charge allélique de JAK2 V617F Leucocytose ^b
Autres facteurs de risque (liés au malade)	Hypercholestérolémie Tabagisme Diabète Obésité Hypertension Thrombophilie constitutionnelle Traitement oestrogénique, grossesse
^a : pour la thrombocythémie essentielle et la myélofibrose primaire uniquement. ^b : > 11 G/L pour la thrombocythémie essentielle (pour les thromboses artérielles), > 15 G/L pour la polycythemia vera (pour les thromboses artérielles) et pour la myélofibrose primitive (pour les thromboses artérielles et veineuses).	

TAB. 5 Recommandations de traitement	
TE	PV
Les patients devraient être stratifiés selon le risque thrombotique pour déterminer le traitement adéquat	AAS et phlébotomies en première intention
Patients à risque élevé: AAS + HU AAS + anagrélide (second choix)	AAS et HU (si intolérance aux phlébotomies, splénomégalie symptomatique ou en progression, symptômes généraux, thrombocytose)
Patients non à risque élevé AAS à discuter HU ou anagrélide non recommandé	
Un compte de plaquettes > 1000 G/L est une contre-indication relative au traitement par AAS.	
TE: thrombocythémie essentielle; PV: polycythemia vera; AAS: acide acétylsalicylique ou aspirine; HU: hydroxyurée	

bon nombre de cas une bonne qualité de vie. L'impact sur la survie reste encore à être démontré, particulièrement chez les patients très âgés.

Leucémie aiguë secondaire

La leucémie aiguë secondaire à une néoplasie myéloproliférative est toujours de mauvais pronostic et le seul traitement avec un potentiel curatif est l'allogreffe de CSH. Malheureusement, chez les patients d'âge gériatrique, cette approche n'est pas envisageable et les armes thérapeutiques à disposition sont limitées. Ces dernières, palliatives, consistent principalement en une cytoréduction (hydroxyurée) ou un traitement hypométhylant (5-azacytidine), et en un soutien transfusionnel.

Spécificité des patients âgés

En dehors des leucémies secondaires, la prise en charge des patients âgés ne devrait pas être fondamentalement différente de celle des patients plus jeunes. Bien qu'aucune étude n'ait spécifiquement étudié cette population, cette dernière a été incluse dans les études dont les recommandations actuelles de traitement sont dérivées. Il convient cependant de garder à l'esprit que cette population est souvent polymédiquée avec un risque accru d'interactions médicamenteuses.

Le risque hémorragique d'un traitement par aspirine ne semble pas augmenter avec l'âge, dans les études ne portant pas spécifiquement sur les NMP (22). L'incidence d'ulcère des membres inférieurs, complication de l'hydroxyurée, est en revanche probablement augmentée avec l'augmentation de l'âge (23).

Une étude rétrospective monocentrique de 326 malades de plus de 60 ans au diagnostic (dont 118 âgés de 75 ans ou plus) suggère que l'efficacité et la tolérance de la cytoréduction restent bonnes dans ces tranches d'âge (8). L'analyse du sous-groupe des plus de 80 ans de l'étude observationnelle EXELS (395 malades d'un total de 3598) suggère aussi que les recommandations actuelles européennes (ELN) peuvent être appliquées à cette tranche d'âge (24), la grande majorité des malades étant traités avec hydroxyurée avec un bon contrôle de la numération plaquettaire et des résultats cliniques satisfaisants.

Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires

Les NMP sont une cause supplémentaire aux habituels facteurs de risque cardiovasculaire pour les événements thromboemboliques. Pour cette raison, un dépistage et une prise en charge de l'hypertension, du diabète, de la dyslipidémie et du tabagisme sont nécessaires en plus des mesures spécifiques liés à la TE ou la PV.

Dr Yan Beauverd
Dr Alessandro Casini
Dr Kaveh Samii
Pr Thomas Lecompte

Service d'hématologie
 Département des spécialités de médecine
 Hôpitaux Universitaires de Genève
 Rue Gabrielle Perret-Gentil 4, 1211 Genève
 ThomasPierre.Lecompte@hcuge.ch

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Messages à retenir

- ◆ La PV et TE sont parmi les maladies hématologiques malignes les moins rares et leur incidence et prévalence augmentent avec l'âge
- ◆ Le diagnostic différentiel d'une polyglobulie ou d'une thrombocytose est large. Le diagnostic de PV et de TE est facilité par la mise en évidence d'une anomalie moléculaire (génomique tumorale)
- ◆ Le risque thrombotique, le risque hémorragique et la mortalité liées à la PV et la TE augmentent avec l'âge
- ◆ Une prise en charge multidisciplinaire, avec une attention particulière aux facteurs de risque cardiovasculaires, est nécessaire
- ◆ Les traitements antithrombotiques et/ou cytoréducteurs sont les traitements actuellement disponibles, et les recommandations internationales peuvent être appliquées quel que soit l'avancement en âge. Leur utilisation doit cependant prendre en compte les comorbidités et polymédications fréquentes des sujets âgés

Références:

1. Swerdlow S et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fourth ed; 2008
2. Nangalia J et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013;369:2391-405
3. Klampfl T et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013;369:2379-90
4. Moulard O et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 2014;92:289-97
5. Visser O et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48:3257-66
6. Sant M et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116:3724-34
7. Stein BL et al. Age-related differences in disease characteristics and clinical outcomes in polycythemia vera. *Leukemia & Lymphoma* 2013;54:1989-95
8. Palandri F et al. Very elderly patients with essential thrombocythaemia: are they a separate category? A monocentric study on 118 patients older than 75 years. *Brit J Haematol* 2012;156:676-9
9. Sant M et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:931-42
10. Davis KL et al. Comorbidity burden in elderly persons with Non-CML myeloproliferative neoplasms: real-world evidence from a United States Medicare population. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120:1734
11. Casini A et al. Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: risk assessment and risk-guided management. *J Thromb Haemost* 2013;11:1215-27
12. Tefferi A et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia* 2013;27:1874-81
13. Landolfi R et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114-24
14. Jensen MK et al. Incidence, clinical features and outcome of essential thrombocythaemia in a well defined geographical area. *Eur J Haematol* 2000;65:132-9
15. Alvarez-Larran A et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood* 2010;116:1205-10; quiz 387
16. Cortelazzo S et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1132-6
17. Gisslinger H et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood* 2013;121:1720-8
18. Marchioli R et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013;368:22-33
19. McMullin MF et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Brit J Haematol* 2005;130:174-95
20. Harrison C et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:787-98
21. Verstovsek S et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:799-807
22. Valkhoff VE et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin. *Best Pract & Res Clin Gastroenterol* 2012;26:125-40
23. Francis S et al. Prognostic implications of leg ulcers from hydroxycarbamide therapy in patients with essential thrombocythaemia. *Leukemia Research* 2012;36:488-90
24. Kiladjian JJ et al. Efficacy and safety of cytoreductive therapies in patients with essential thrombocythaemia aged >80 years: an interim analysis of the EXELS study. *Clin Drug Investig* 2013;33:55-63
25. Marchioli R et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005;23:2224-32
26. Hultcrantz M et al. Patterns of survival among patients with myeloproliferative neoplasms diagnosed in Sweden from 1973 to 2008: a population-based study. *J of Clin Oncol* 2012;30:2995-3001
27. Carobbio A et al. Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 2008;26:2732-6
28. Barbui T et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol* 2011;29:3179-84.
29. Carobbio A et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood* 2011;117:5857-9