

TIZIANO BARBUI

Divisione di Ematologia,  
Ospedali Riuniti di Bergamo, Italia

La Policitemia Vera (PV) è una malattia mieloproliferativa cronica caratterizzata da un elevato rischio di complicanze vascolari ed una variabile incidenza di progressione a mielofibrosi o leucemia mieloide acuta. La principale causa di mortalità e morbilità è la trombosi, che avviene più frequentemente nei pazienti anziani e in quelli con precedenti eventi vascolari. La terapia citoriduttrice è efficace nel prevenire le complicanze trombotiche ma si teme che alcuni farmaci mielosoppressivi possano aumentare la frequenza di trasformazioni ematologiche. Non esiste una terapia curativa della PV, a parte alcuni casi aneddotici di trapianto di cellule staminali emopoietiche. Pertanto, l'obiettivo del trattamento di un paziente con PV deve essere duplice: da una parte ridurre al minimo il rischio di trombosi, dall'altro prevenire la progressione a mielofibrosi o leucemia acuta.

#### **Epidemiologia clinica e fattori di rischio**

La PV è una malattia rara con una incidenza annuale in Europa e negli Stati Uniti di circa 5-20 casi per milione di abitanti. Questi valori potrebbero però essere sotto-stimati a causa della difficoltà di riconoscere i pazienti negli stadi iniziali di malattia quando si applicano solo i classici criteri diagnostici del PVSG. L'età mediana alla diagnosi è circa 60 anni e il rapporto maschi:femmine intorno a 1.2:119. L'epidemiologia clinica della malattia è stata recentemente valutata in un largo studio prospettico multicentrico (*European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia*, ECLAP) che ha incluso 1638 pazienti con PV (57% maschi) provenienti da 12 paesi europei.<sup>1</sup> I pazienti non erano di nuova diagnosi e l'età mediana alla diagnosi e all'arruolamento nello studio era di 60 e 65 anni rispettivamente. Il 35% dei pazienti era stato diagnosticato nei due anni precedenti l'arruolamento e il 14% oltre 10 anni prima. Il 38% dei pazienti aveva una storia di precedenti eventi trombotici al momento dell'inclusio-

ne nello studio. La durata mediana di follow-up è stata 2.8 anni (range 0-5.3). La mortalità totale è stata di 3.5% pazienti-anno e le principali cause di morte sono state gli eventi cardiovascolari (41% delle morti) e le trasformazioni ematologiche, principalmente in leucemia acuta (13%). Emorragie fatali sono state registrate solo nel 4% dei pazienti. Una progressione a mielofibrosi è stata osservata in 38 pazienti (2.3%) con un tasso di incidenza di circa 1% pazienti all'anno. Nello studio ECLAP, l'incidenza di complicanze cardiovascolari è stata molto più alta nei pazienti con età >60 anni (hazard ratio 8.6, 95% CI 3.0-22.7,  $p<0.0001$ ) o con una storia di trombosi (hazard ratio 4.85, 95% CI 1.4-16.1,  $p=0.0099$ ) rispetto ai pazienti più giovani e senza precedenti vascolari. Pazienti sia con età >60 anni che con storia trombotica avevano il più alto rischio di eventi cardiovascolari durante il follow-up (hazard ratio 17.3, 95% CI 6.4-47,  $p<0.0001$ ). Altri predittori significativi di sopravvivenza e morbilità cardiovascolare sono stati il fumo, il diabete e l'insufficienza cardiaca congestizia. Questi dati permettono la stratificazione dei pazienti con PV in classi di rischio cardiovascolare (Tabella 1) e forniscono un razionale per la scelta della terapia. Anche i fattori di rischio per le trasformazioni ematologiche (leucemia acuta e mielofibrosi) sono stati analizzati in questi pazienti.<sup>2</sup> In analisi multivariata, il principale predittore di progressione ematologica è stata la durata di malattia. Il rischio relativo di mielofibrosi e/o leucemia acuta è stato di 1.4 e 6.3 rispettivamente dopo 3 e 10 anni dalla diagnosi di PV. Peraltro, il fatto che i pazienti con più lunga durata di malattia avevano anche il più lungo periodo di trattamento rende impossibile distinguere tra il rischio di trasformazione ematologica intrinseco alla malattia e quello dovuto ai trattamenti mielosoppressivi.

#### **Terapia**

Le raccomandazioni terapeutiche nella PV derivano da pochi trials clinici randomizza-

**Tabella 1. Stratificazione dei pazienti con PV sulla base del rischio trombotico**

Categoria di rischio	Età > 65 anni o storia di trombosi	Fattori di rischio cardiovascolare*
Basso	NO	NO
Intermedio	NO	SI
Alto	SI	

\* Ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, fumo, cardiopatia congestizia.

ti e da una serie di studi retrospettivi e prospettici che hanno descritto la storia naturale della malattia e indirettamente valutato l'effetto dei trattamenti citoriduttivi e antitrombotici.

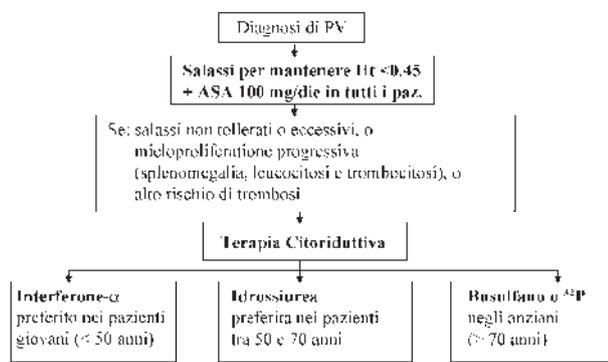
#### Terapia citoriduttiva convenzionale

La storia della terapia citoriduttiva con salassi e con farmaci mielosoppressivi tradizionali è stata principalmente disegnata dagli studi del Polycythemia Vera Study Group (PVSG) negli anni '80. Sulla base di tali studi e delle contemporanee esperienze di gruppi europei, le seguenti raccomandazioni sono state prodotte: i salassi devono essere eseguiti in tutti i pazienti allo scopo di mantenere l'ematokrito al di sotto del 45%. Peraltro questo target è stato suggerito sulla scorta di dati poco solidi da parte del PVSG e merita di essere controllato con studi prospettici randomizzati. Nell'ambito del Working Party Italiano sulle malattie mieloproliferative croniche, afferente al gruppo GIME-MA, è stato discusso ed accettato uno studio che valuta due differenti livelli di Ematokrito come obiettivo della terapia. Le attuali raccomandazioni indicano che i pazienti giovani a basso rischio trombotico potrebbero non richiedere altra terapia se non il salasso e basse dosi di aspirina. In pazienti ad alto rischio di trombosi o con eccessiva richiesta di salassi o altri sintomi importanti (splenomegalia ingravescente, prurito) la scelta dell'agente mielosoppressivo deve essere adattata all'età: l'idrossiurea (HU) è preferita nei pazienti più giovani a causa del minore (ma non completamente escluso) rischio leucemogenico a lungo termine, mentre il fosforo radioattivo, il busulfano o il pipobromano sono da riservare ai pazienti più anziani. Uno dei dibattiti attuali nel settore delle malattie mieloproliferative croniche Filadelfia negative riguarda la controversia sul rischio leucemogeno di questi farmaci ed in particolare della Idrossiurea.<sup>3</sup> Dagli studi prodotti emerge che questo farmaco può aumentare questo rischio ma in maniera non significativa. Pertanto è ancora non risolto il dilemma se la leucemia che insorge nel corso della PV sia parte della storia naturale, è una sequela della terapia o se si deve attribuire alle due cause combinate. Per contro sembra condivisa la nozione che la combinazione sequenziale di Idrossiurea ed alchilanti si associa ad elevato e significativo rischio di mielodisplasia e leucemia.<sup>3</sup> L'im-

patto di queste linee-guida sulla gestione quotidiana dei pazienti con PV è stato analizzato in un'indagine che ha coinvolto 1006 membri della American Society of Hematology. I risultati hanno indicato sostanziali differenze fra i medici americani nella diagnosi e terapia della PV. Il salasso veniva usato come prima scelta terapeutica da non più del 69% dei medici, con l'aggiunta dell'HU in solo il 28% dei casi. Inoltre, nonostante le raccomandazioni del PVSG, circa il 16% dei medici usava un ematokrito del 50% come obiettivo della salassoterapia. Questa eterogeneità di approccio terapeutico è stata osservata anche in Europa. Nei diversi paesi europei aderenti allo studio ECLAP, la percentuale di pazienti trattati con diverse terapie variava considerevolmente: dal 47% al 77% per i salassi e dal 43% al 75% per l'HU. Questa variabilità riflette l'incertezza circa il trattamento ottimale di questi pazienti nonostante le raccomandazioni del PVSG e la necessità di nuove prospettive terapeutiche.

#### Nuovi farmaci

L'Interferone- $\alpha$  (IFN) e l'Anagrelide sono i due principali agenti terapeutici proposti per il trattamento della PV dopo gli studi del PVSG. IFN sopprime la proliferazione dei progenitori ematopoietici ed ha una azione inibitoria su molte citochine coinvolte nello sviluppo della mielofibrosi. Inoltre non è noto essere leucemogenico o teratogenico. Nei pazienti con PV, IFN è in grado di ridurre l'ematokrito a 45% (senza necessità di salassi) in circa il 50% dei casi e di ridurre significativamente il volume splenico e il prurito nella maggioranza dei pazienti. Il suo uso è però limitato dal costo, dalla via di somministrazione parenterale e da diversi possibili effetti collaterali (tra i quali febbre, perdita di peso e di capelli, tossicità neurologica e gastrointestinale) che costringono alla sospensione del trattamento in circa un terzo dei pazienti. L'Anagrelide è un farmaco in grado di ridurre la conta piastrinica senza interferire con la serie granulocitaria e con un moderato impatto sui valori di emoglobina, attraverso un'azione inibitoria che interessa principalmente la maturazione dei megacariociti. Pertanto, è stato proposto per ridurre la trombocitosi dei pazienti con malattie mieloproliferative croniche senza gli effetti collaterali degli agenti mielosoppressivi tradizionali. Nello studio più largo sinora riportato che comprende



**Figura 1. Diagnosi di PV.**

1618 pazienti con malattie mieloproferative croniche valutati per efficacia, l'Anagrelide ha ridotto la conta piastrinica a meno di  $600 \times 10^9/L$  o a meno del 50% del valore di base nel 64% dei pazienti. I principali effetti collaterali del farmaco sono cardiologici, in particolare tachicardia, aritmie e insufficienza cardiaca congestizia. In generale, IFN e Anagrelide sono oggi proposti per la terapia dei pazienti più giovani, principalmente per la loro virtuale assenza di rischio leucemogeno. Devono però essere tenuti presenti due importanti aspetti metodologici: 1. non ci sono studi clinici randomizzati con questi due farmaci nella PV, ma solo serie consecutive di pazienti trattati; 2. la loro efficacia nel ridurre le principali complicazioni della PV e cioè le trombosi e le evoluzioni ematologiche non è stata ancora dimostrata. Di recente è stato pubblicato lo studio randomizzato PT-1,<sup>4</sup> che compara l'idrossiurea con l'Anagrelide nella trombocitemia essenziale. I due farmaci sono efficaci nel ridurre il numero delle piastrine ma solo l'idrossiurea si è dimostrata in grado di ridurre le complicazioni vascolari arteriose. Un eccesso di casi con mielofibrosi ed emorragie è stato trovato nei pazienti che erano randomizzati a prendere Anagrelide e aspirina. Per contro l'Anagrelide è risultata più efficace nel ridurre la frequenza di trombosi venose profonde.

#### *Terapia antiaggregante piastrinica*

L'uso dell'aspirina nella PV allo scopo di ridurre le complicanze trombotiche caratteristiche della malattia è stato ancora una volta inizialmente studiato dal PVSG. Quello studio aveva però testato una dose di aspirina molto alta (900 mg al giorno) e con aggiunta di dipiridamolo, riscontrando una elevata incidenza di emorragie gastrointestinali. Più recentemente, è stato dimostrato che l'effetto antitrombotico dell'acido acetilsalicilico era mantenuto anche con dosi molto inferiori (100-300 mg/die) con minor rischio di sanguinamento. Il Gruppo Italiano per lo Studio della Policite-

mia (GISP) ha pertanto iniziato una serie di studi per rivalutare il ruolo delle basse dosi di aspirina nella PV. Nel primo studio,<sup>31</sup> il GISP ha dimostrato che 80 mg/die di aspirina erano ben tollerati dai pazienti con PV, senza eccesso di complicanze emorragiche, ed erano in grado di inibire completamente l'attivazione piastrinica dipendente dal trombossano. Successivamente, il gruppo italiano è stato promotore di un trial clinico randomizzato internazionale, all'interno dello studio ECLAP sopra citato, che si proponeva di dimostrare l'efficacia di 100 mg/die di aspirina contro placebo nella prevenzione delle complicanze vascolari maggiori dei pazienti policitemici. I risultati hanno dimostrato che questa dose di aspirina riduce significativamente il rischio di morte, morte cardiovascolare e trombosi non fatali del 46%, 59% e 57% rispettivamente, senza un significativo aumento del rischio di complicanze emorragiche.<sup>5</sup> Questo studio suggerisce pertanto che l'aspirina alla dose di 100 mg al giorno debba essere usata in tutti i pazienti policitemici che non abbiano controindicazioni specifiche al farmaco.

#### *Terapie sperimentali*

Il trapianto allogenico di cellule staminali è stato usato in alcuni pazienti con PV altamente selezionati per età molto giovanile o rapida progressione a mielofibrosi intrattabile. Questa esperienza clinica aneddottica indica che alcuni pazienti possono essere definitivamente curati dal trapianto allogenico, mentre il trapianto autologo di cellule staminali ha solo un effetto palliativo. Ulteriori studi sono comunque necessari, in particolare per valutare l'eventuale ruolo di tecniche trapiantologiche non-mieloablative. Alcuni pazienti con PV bcr-abl negativi resistenti alla terapia tradizionale sono stati trattati con imatinib con soddisfacente risposta clinica. Anche questo nuovissimo approccio alla terapia della PV merita ulteriori approfondimenti.

#### *Raccomandazioni attuali e prospettive future*

Le raccomandazioni attuali per il trattamento della PV<sup>37-39</sup> (Figura 1) rappresentano un aggiornamento, basato sugli studi clinici più recenti, delle linee-guida prodotte in ref. 5 passato dal PVSG e sopra citate. Il salasso per ridurre la massa eritrocitaria fino ad un ematocrito < 45% rimane la pietra miliare del trattamento. Molti pazienti possono non richiedere altra terapia per anni. L'indicazione al trattamento farmacologico mielosoppressivo è data da una bassa tolleranza o un'eccessiva richiesta di salassi, dalla progressione della mieloproliferazione (es. splenomegalia ingravescente) e/o da un alto rischio trombotico. Il farmaco di scelta è l'HU, anche se permangono dubbi circa la sua leucemogenicità a lungo termine. Nei pazien-

ti più giovani (<50 anni), l'IFN può essere una promettente alternativa mentre l'anagrelide può essere considerata per il controllo di valori molto alti di piastrine ( $>1-1500 \times 10^9/L$ ) associati a sintomi emorragici o microvascolari. Il busulfano e il fosforo32 hanno un ruolo nei pazienti al di sopra di 70 anni. Sulla base dei risultati dello studio ECLAP, l'aspirina, 100 mg/die, deve essere data a tutti i pazienti con PV, a meno di specifiche controindicazioni. La storia dei trattamenti della PV brevemente riassunta in questo capitolo dimostra come solo gruppi multicentrici come il PVSG o l'ECLAP siano stati in grado di produrre solidi avanzamenti nella terapia di questa malattia rara. È prevedibile che anche in futuro solo la messa in comune di risorse tecnologiche e di larghe casistiche di pazienti da parte di centri cooperatori sarà in grado di produrre nuove informazioni cliniche e terapeutiche sulla PV.

È possibile che le recenti scoperte dei nuovi biomarcatori e segnatamente della mutazione di JAK-2 possano essere utilizzate nel disegnare futuri studi di intervento terapeutico. Questi potrebbero costituire endpoints surrogati da aggiungere a quelli clinici rendendo così più realistica la loro fattibilità.

### Bibliografia

1. Marchioli R et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J.Clin.Oncol.*2005;23:1-9.
2. Finazzi G. et al Acute Leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005;105,7.
3. Barbui T. The leukemia controversy in myeloproliferative disorders: is it a natural progression of disease, a secondary sequela of therapy, or a combination of both? *Sem.in Hematol.*2004;41:15
4. Landolfi R et al. Efficacy and safety of low dose aspirin in polycythemia vera. *New Engl J Med* 2004;350:114