

Giovanni, 85 anni, con aumento dell'ematocrito

Il caso “attivante”

Il signor Giovanni, pensionato di 85 anni, asintomatico e da sempre in buona salute, è recentemente venuto alla mia osservazione per un incremento dell'ematocrito. Decido di farlo ricoverare in ambiente ospedaliero, dove viene posta diagnosi di policitemia vera (PV): il paziente viene dimesso con valori di ematocrito del 57% e gli viene prescritto trattamento con pipobromano (un agente alchilante) 2 cpr/die e viene invitato a ritornare per un controllo (emocromo + visita) dopo 3 settimane.

Consulto alcuni **trattati** autorevoli che consigliano:

- salassi ogni 3 giorni (e non dopo 20 gg), sino a raggiungere un ematocrito inferiore al 45%;
- farmaci quali clorambucil o idrossiurea, in alternativa o in aggiunta ai salassi;
- fosforo radioattivo 32 (³²P).

Nessuno dei testi consultati accenna al pipobromano.

Un amico radioterapista – **il collega esperto** – mi conferma telefonicamente che: "il ³²P è un'ottima terapia per gli anziani con PV, ma è poco utilizzato perché necessita di stanze particolari, impossibili ormai in una realtà molto attenta alla radioprotezione dei dipendenti". Insomma, in questo caso mi trovo sia molto distante da quello che raccomandano le mie fonti d'informazione abituali, sia impossibilitato a utilizzare terapie (salassi e ³²P) per sospette difficoltà logistiche dell'ospedale locale (verosimilmente non attrezzato con ambulatori per salassoterapia e senza la stanza per il ³²P).

Il caso in questione costituisce l'occasione per approfondire alcuni aspetti relativi al trattamento della PV, una condizione sicuramente non frequente nella pratica di tutti i giorni, ma con la quale un po' tutti ci siamo cimentati diverse volte, pendendo sempre dalle labbra degli specialisti. Inoltre, per andare contro la policitemia e/o contro l'organizzazione dell'ospedale ho bisogno di maggiori supporti EBM e di un commento su come implementare l'EBM nella realtà di tutti i giorni. Pertanto, ho provato a formulare, secondo gli insegnamenti di Sackett, alcuni quesiti clinici rilevanti per il sig. Giovanni:

- in un paziente anziano e asintomatico con PV qual è il trattamento di scelta?
- qual è la frequenza migliore dei salassi per aumentare la sopravvivenza?
- in questo tipo di paziente esistono studi che dimostrino l'efficacia del pipobromano, rispetto ad altri farmaci, su end-point clinicamente significativi?
- quale il paragone di sopravvivenza tra i soli salassi e le terapie combinate con i diversi alchilanti o ³²P?
- esistono studi di confronto tra il ³²P e altri farmaci (a parità di salassi)?
- quale terapia causa il minor tasso di leucemie o tumori secondari?

Franco Del Zotti

Medico di Medicina Generale, Verona

Risoluzione del caso

Nei pazienti con PV gli esiti clinicamente sfavorevoli sono gli episodi di trombosi arteriosa e/o venosa, l'evoluzione in leucemia acuta e la mortalità¹. Pertanto, l'efficacia di qualunque trattamento deve essere dimostrata su almeno uno di questi endpoint.

Consapevole della "gerarchia delle evidenze" (pag. 13), il primo obiettivo è ritrovare studi integrativi (tabella 1) affidabili: accedo alla pagina *Getting Evidence*² del sito **GIMBE**[®], dove è organizzato l'accesso ai principali strumenti d'informazione biomedica.

Considerato che nella *Cochrane Library* (vedi pagina 12), non trovo nessuna **revisione sistematica** sulla PV e nella *National Guideline Clearinghouse* nessuna **linea guida**, accedo al MEDLINE attraverso il sistema PubMed: recupero 5 citazioni con la strategia di ricerca per la linea guida (ma nessuna di queste riguarda il trattamento della PV) e due citazioni applicando la strategia delle revisioni sistematiche. Dalla lettura del titolo/abstract, una di queste mi sembra promettente³ e risalgo, attraverso l'elenco delle riviste, alla home page della rivista *Haematologica*⁴, riuscendo a ottenere gratuitamente in formato integrale l'articolo di mio interesse (che fortuna!).

In realtà si tratta di una **revisione narrativa** che, al di là dei limiti metodologici riconosciuti⁵, mi sembra un accettabile punto di partenza, anche in considerazione della rarità della patologia in questione e della infertuosità della ricerca bibliografica.

Nonostante chiarisca alcuni dei quesiti che mi ero posto, fornisce pochissime informazioni sul pipobromano: "Insieme al clorambucil, tutti gli agenti alchilanti non dovrebbero più essere utilizzati nel trattamento della PV per l'elevato rischio di trasformazione leucemica che, tuttavia, sembra essere inferiore con agenti quali busulfano e pipobromano" (a supporto di quest'ultima raccomandazione cita uno studio non controllato di Brusolino e coll. del 1984⁶).

A questo punto, decido di andare alla ricerca di studi primari (tabella 1): dalla strategia di ricerca *polycythemia vera AND pipobroman AND clinical trial* vengono fuori 6 citazioni:

- uno studio randomizzato e controllato⁷ di confronto tra pipobromano e idrossiurea, ma che ha arruolato solo pazienti di età inferiore a 65 anni;
- uno studio osservazionale retrospettivo⁸ che dimostra una bassa incidenza di leucemie in 199 pazienti trattati esclusivamente con il pipobromano;

Tabella 1 - Anatomia dell'informazione biomedica (modificata da³¹)

Fonti primarie (studi primari)	Fonti secondarie (studi integrativi)	Fonti terziarie (opinion-based)
Eziologia	Revisioni sistematiche	Trattati
Diagnosi	Linee guida	Revisioni narrative
Prognosi	Analisi economiche	Editoriali
Terapia	Analisi decisionali	Collega esperto

Negli *studi primari* l'oggetto della ricerca è sempre il paziente: in relazione all'obiettivo i ricercatori possono utilizzare uno o più disegni di studio adeguati.

Nelle fonti secondarie e terziarie, l'oggetto della ricerca sono sempre gli studi primari: quello che caratterizza gli *studi integrativi* è la presenza di un protocollo esplicito che descrive le modalità di ricerca, valutazione critica e interpretazione degli studi primari.

Nelle *fonti terziarie*, invece, tale processo rimane implicito e variabilmente distorto dall'opinione degli autori.

- diversi piccoli studi non controllati condotti tra la fine degli anni 70 e la metà degli anni 80 (incluso quello di Brusolino e coll. già citato⁶).

Reperita la bibliografia decido di utilizzare il materiale per l'incontro settimanale di aggiornamento con i miei colleghi, con i quali mi ero proposto di affrontare il caso del sig Giuseppe.

PROVE DI EFFICACIA NEL TRATTAMENTO DELLA POLICITEMIA VERA

- La policitemia vera (PV) è una malattia piuttosto rara (1-2 casi /100.000 abitanti/anno), mentre molto più frequenti sono le poliglobulie secondarie. Sarebbe interessante rivedere nel sig. Giovanni i criteri con i quali è stata diagnosticata la PV. Un eccellente riferimento *evidence-based* per la diagnosi, è il manuale *Diagnostic Strategies for common medical problems*, che include un capitolo sui criteri diagnostici per la PV⁹.
- Nelle malattie rare, quali la PV, uno degli ostacoli

principali alla pratica della EBM è la difficoltà a pianificare la ricerca clinica, principalmente per l'impossibilità ad arruolare un numero consistente di pazienti¹⁰.

Tuttavia, secondo Sackett, la EBM deve informare le decisioni cliniche, attraverso un utilizzo esplicito delle "migliori evidenze disponibili" e non delle "migliori evidenze possibili". Infatti, in molte aree della medicina, esistono numerose e ampie "zone grigie"¹¹, dove non esiste ricerca di buona qualità, in parte per il disinteresse alla sua pianificazione, in parte per l'impossibilità a realizzarla per ragioni etiche, metodologiche o economiche. Nella PV esistono diverse zone grigie, ma il medico deve decidere sempre e in ogni caso, anche in assenza totale di evidenze.

- Le prove di efficacia (evidenze) sul trattamento della PV derivano da:
 - un numero limitato di studi clinici controllati e randomizzati - *Randomised Controlled Trials* (RCTs);
 - il *Polycythemia Vera Study Group* (PVSG)¹² che ha randomizzato 431 pazienti in tre bracci di trattamento: salassi, salassi + fosforo³², salassi + clorambucil. Di 318 pazienti sono disponibili i dati del follow-up¹³;
 - il *French Polycythemia Study Group*¹⁴ che ha randomizzato 461 pazienti di età maggiore a 65 anni ricevere, o meno, trattamento con basse dosi di idrossiurea dopo l'induzione della remissione iniziale con ³²P;
 - una serie di studi non controllati, prospettici o retrospettivi, soggetti a numerosi errori sistematici (*bias*), che tendono a sovrastimare i benefici terapeutici.
- Il problema non ancora risolto è il bilancio tra la riduzione del rischio trombotico, non del tutto controllato dai salassi, e quello di trasformazione leucemica indotto dagli altri trattamenti citoriduttivi^{15,16}.
- Considerato che esistono differenti opzioni terapeutiche con variabili profili rischio-beneficio è fondamentale individualizzare¹⁷ il trattamento in base alle caratteristiche uniche del singolo paziente.

TERAPIA CITORIDUTTIVA

■ Salassi

Costituisce il trattamento iniziale per la maggior parte dei pazienti: 500 ml di sangue 1-2 volte la settimana sino a mantenere l'ematocrito intorno al 45%.

Nel PVSG^{12,13} esiste un'elevata incidenza di episodi tromboembolici nei primi tre anni di trattamento ma, rispetto ai pazienti sottoposti a trattamento adiuvante

con clorambucil o ³²P, la sopravvivenza è maggiore a causa dell'aumentata incidenza dopo 3,5 anni, in questi ultimi due gruppi, di leucemie e tumori solidi.

Non esistono studi di confronto tra differenti regimi di salassi.

■ Fosforo radioattivo (³²P)

Nel PVSG nel gruppo dei pazienti assegnati a salassi + ³²P, si è osservato un incremento nell'incidenza di neoplasie, sia ematologiche che solide^{12,13}. Considerato che tale rischio diventa significativo dopo 5 anni, che l'efficacia del trattamento è eccellente (remissione totale sino al 98% dei soggetti trattati), il ³²P è l'agente di scelta nei soggetti anziani anche per il fatto che gli agenti farmacologici richiedono una maggiore compliance del paziente e un numero più elevato di controlli¹⁸.

■ Agenti alchilanti

Clorambucil. Nei pazienti assegnati nel PVSG al braccio salassi + clorambucil, si è verificato un aumento significativo di leucemie acute¹⁹, per cui il clorambucil non può essere più raccomandato per il trattamento della PV. Non deve sorprendere più di tanto il fatto che i trattati consultati lo citino perché, come dimostrato per altre patologie²⁰, i trattati continuano a raccomandare per diversi anni trattamenti inefficaci, o addirittura dannosi, ignorando spesso quelli di efficacia documentata.

Busulfano. Due RCT di confronto con il ³²P dimostrano un'incidenza minore di leucemie^{21,22}. Il farmaco tuttavia rimane poco utilizzato a causa di altri effetti collaterali (fibrosi polmonare, soppressione midollare).

Pipobromano. Lo studio osservazionale di Petti e coll. dimostra un rischio inferiore di evoluzione leucemica della PV⁸.

■ Idrossiurea

In aggiunta ai salassi permette di ridurre il rischio trombotico, ma – sebbene potenzialmente più sicuro degli agenti alchilanti – rimangono non risolti i dubbi relativi al suo potenziale leucemogeno.

La maggior parte delle prove di efficacia disponibili deriva da studi non controllati^{7,23}, o da trial con controlli storici²⁴, di cui è nota la caratteristica di enfatizzare l'efficacia dei trattamenti²⁵.

Dei RCTs disponibili, il FPSG¹⁴ dimostra che l'aggiunta di idrossiurea al ³²P, sebbene prolunghi il periodo di remissione e riduca il dosaggio necessario di ³²P, si associa a una maggiore incidenza di leucemie e tumori solidi e a una ridotta sopravvivenza e non modifica l'evoluzione in mielofibrosi; è una strategia ottimale solo nei soggetti con recidive immediate, nei quali determina un beneficio significativo anche in termini di sopravvivenza.

Nel RCT di confronto con il pipobromano in soggetti di età inferiore ai 65 anni⁷, i due farmaci sembrano sovrapponibili in termini di efficacia (rischio tromboembo-

lico) e di effetti collaterali (incidenza di leucemie).

■ Interferone

Potenzialmente utile per l'assenza di effetti leucemogeni, in particolare nei pazienti giovani e in quelli con organomegalie²⁶. Non esistono studi che ne dimostrino l'efficacia su end-point clinicamente significativi.

■ Anagrelide

È in grado di controllare la trombocitosi²⁷ nei pazienti con PV, ma è gravato da numerosi effetti collaterali, specie nei

pazienti anziani²⁸. Nessuna evidenza definitiva di efficacia.

TERAPIA ANTITROMBOTICA

■ Aspirina

In attesa dei risultati dell'*ECLAP Study*²⁹, studi preliminari³⁰ suggeriscono l'utilizzo a basse dosi (40 mg/die), nei pazienti con disturbi della microcircolazione (quali eritromelalgia), e in quelli con storia di trombosi arteriosa, dopo attenta valutazione di potenziali rischi emorragici.

Alla luce delle evidenze disponibili, nel signor Giovanni, 85enne in buona salute, in aggiunta ai salassi per mantenere un valore di ematocrito intorno al 45%, sembra opportuno aggiungere un trattamento mielosoppressivo per ridurre ulteriormente il rischio trombotico (massimo nei primi 3 anni).

Il ³²P, supportato da maggiori evidenze di efficacia rispetto ad agenti alchilanti quali il pipobromano o il busulfano (in particolare negli anziani) e in grado di minimizzare i problemi di compliance, contrasta con l'impossibilità ad effettuarlo nella realtà locale.

Pertanto sembra accettabile la decisione dei colleghi ospedalieri, anche se il profilo di efficacia-sicurezza del pipobromano è supportato da minori evidenze rispetto all'idrossiurea che, se il sig. Giovanni non dovesse tollerare il pipobromano, può costituire un'accettabile alternativa.

In assenza di storia di eventi tromboembolici, non è opportuno prescrivere aspirina a bassi dosaggi.

Antonino Cartabellotta

*GIMBE® - Gruppo Italiano
per la Medicina Basata sulle Evidenze*

BIBLIOGRAFIA

1. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med* 1995;123:656-64.
2. GIMBE® - Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze: Getting Evidence. Available at: <http://www.gimbe.org/Praticare-EBM/Quick-access.htm>
3. Barbui T, Finazzi G. Treatment of polycythemia vera. *Haematologica* 1998;83:143-9.
4. Il Pensiero Scientifico Editore. *Hematologica*. Available at: <http://www.hematologica.it>
5. Cartabellotta A et al, per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze - GIMBE® - Evidence-based Medicine III. Le revisioni sistematiche: uno strumento per la pratica clinica, la formazione permanente e le decisioni di politica sanitaria. *Recenti Pro Med* 1998; 89:329-37.
6. Brusamolino E, Salvaneschi L, Canevari A, Bernasconi C. Efficacy trial of pipobroman in polycythemia vera and incidence of acute leukemia. *J Clin Oncol* 1984;2:558-61.
7. Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood* 1997 Nov 1;90(9):3370-7.
8. Petti MC, Spadea A, Avvisati G et al. Polycythemia vera treated with pipobroman as single agent: low incidence of secondary leukemia in a cohort of patients observed during 20 years (1971-1991). *Leukemia* 1998;12:869-74.
9. Weber BE, Budd J. Erythrocytosis. In: Black ER, Bordley DR, Tape TG, Panzer RJ, eds. *Diagnostic Strategies for Common Medical Problem*. 2nd edition. Philadelphia: *American College of Physicians*, 1999:596-608.
10. Marchioli R, Landolfi R, Barbui T, Tognoni G. Feasibility of randomized trials in rare diseases: the case of polycythemia vera. *Leuk Lymphoma* 1996; 22 (Suppl.1): 121-8.
11. Naylor CD. Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine. *Lancet* 1995;345:840-2.

12. Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB et al. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol* 1986;23:132-43.
13. Najean Y, Rain J-D. The very long-term evolution of polycythemia vera: an analysis of 318 patients initially treated by phlebotomy of 32P between 1969 and 1981. *Semin Hematol* 1997;34:6-16.
14. Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: use of 32P alone or in combination with maintenance therapy using hydroxyurea in 461 patients greater than 65 years of age. The French Polycythemia Study Group. *Blood* 1997;89:2319-27.
15. Murphy S. Therapeutic dilemmas: balancing the risks of bleeding, thrombosis, and leukemic transformation in myeloproliferative disorders (MPD). *Thromb Haemost* 1997 Jul;78:622-6.
16. Michiels JJ, Barbui T, Finazzi G et al. Diagnosis and treatment of polycythemia vera and possible future study designs of the PVSG. *Leuk Lymphoma* 2000;36:239-53.
17. Glasziou P, Irwig L. An evidence based approach to individualising patient treatment. *BMJ* 1995;311:1356-9.
18. 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;70:1169-73.
19. Berk PD, Goldberg JD, Silverstein MN et al. Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy. *N Engl J Med* 1981;304:441-7.
20. Antman EM, Lau J, Kupelnick B et al. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. *JAMA* 1992;268:240-8.
21. Haanen C, Mathe G, Hayat M. Treatment of polycythaemia vera by radiophosphorus or busulphan: a randomized clinical trial. *Br J Cancer* 1981;44:75-80.
22. Zittoun R. Busulfan versus 32P in polycythaemia vera. *Drugs Exp Clin Res* 1986;12:283-5.
23. Weinfeld A, Swolin B, Westin J. Acute leukaemia after hydroxyurea therapy in polycythaemia vera and allied disorders: prospective study of efficacy and leukaemogenicity with therapeutic implications. *Eur J Haematol* 1994;52:134-9.
24. Kaplan ME, Mack K, Goldberg JD et al. Long-term management of polycythemia vera with hydroxyurea: a progress report. *Semin Hematol* 1986;23:167-71.
25. Sacks H, Chalmers TC, Smith H Jr. Randomized versus historical controls for clinical trials. *Am J Med* 1982;72:233-40.
26. Stasi R, Brunetti M, Bussa S et al. Efficacy and safety of human leucocyte interferon-alpha treatment in patients younger than 60 years of age with polycythaemia vera. *J Intern Med* 1997;242:143-7.
27. Anagrelide Study Group. Anagrelide, a therapy for thrombocytotic states: experience in 577 patients. *Am J Med* 1992;92:69-76.
28. Pettitt RM, Silverstein MN, Petrone M. Anagrelide for control of thrombocytosis in polycythemia and other myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 1997;34:51-4.
29. Landolfi R, Marchioli R. European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP): a randomized trial. *Semin Thromb Hemost* 1997;23:473-8.
30. Gruppo Italiano Studio Policitemia (GISP). Low-dose aspirin in polycythaemia vera: a pilot study. *Br J Haematol* 1997;97:453-6.
31. Cartabellotta A, per il Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze - GIMBE® - Evidence-based Medicine I. Il trasferimento dei risultati della ricerca alla pratica clinica. *Rec Prog Med* 1998;89:140-50.