

Aspettativa di vita nella trombocitemia essenziale e nella policitemia vera

ESTER PUNGOLINO
MICHELA DRAISCI

Dipartimento Oncoematologico,
U.C. di Ematologia, Ospedale
Niguarda Ca' Granda, Milano, Italia

La buona conoscenza dell'impatto che una patologia ha sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita di un paziente è uno dei principali presupposti per l'impostazione di una corretta strategia terapeutica. Nelle patologie ad andamento cronico, soprattutto nei giovani, tale conoscenza, associata ad una precisa individuazione di fattori di rischio, costituisce uno dei pilastri per l'ottimizzazione del rapporto medico-paziente.

Questo lavoro si basa sulle esperienze condotte con la Divisione di Ematologia del Policlinico San Matteo di Pavia su pazienti da noi seguiti per trombocitemia essenziale e policitemia vera.¹

La Trombocitemia Essenziale (TE) e la Policitemia Vera (PV) sono malattie mieloproliferative croniche Philadelphia negative caratterizzate da una *lunga sopravvivenza* con un'incidenza nella popolazione di 2,5 nuovi casi/anno ogni 100.000 abitanti per la TE,⁴ e di 2,3 nuovi casi/anno ogni 100.000 abitanti per la PV.⁵ Diversi studi sono stati pubblicati al fine di definire se l'aspettativa di vita in questi pazienti sia sovrapponibile a quella di soggetti normali di pari età e sesso, o se e quanto la patologia ne riduca la sopravvivenza. Uno degli studi più citati, di Rozman e collaboratori,⁶ non evidenzia, su 801 pazienti, alcuna differenza tra la popolazione osservata e quella normale. Va, però, considerato che in questo studio, nonostante l'importante dimensione del campione, il follow-up non è tra i più lunghi riportati. Se si considera poi che nella storia naturale di queste malattie mieloproliferative è segnalata la possibile evoluzione in mielofibrosi con metaplasia mieloide o in leucemia acuta,^{7,8} si può meglio comprendere l'importanza di una lunga osservazione. Infatti, i risultati riportati da altri autori con osservazioni più lunghe^{4,5,9} non confermano i dati di Rozman, seppure su un minor numero di pazienti. Peraltro, anche ulteriori studi tesi a confrontare direttamente la mortalità di questo gruppo di pazienti con quella standard dell'intera popolazione hanno dato risultati contrastanti.¹⁰⁻¹⁷

Per tale motivo, ci siamo posti l'obiettivo di disegnare uno studio che valutasse l'aspettativa di vita in pazienti affetti da trombocitemia essenziale e policitemia vera, osservati consecutivamente nella Divisione di Ematologia del Policlinico San Matteo di Pavia e nella Divisione di Ematologia dell'Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano, tra il 1970 ed il 2002. I due gruppi di pazienti sono stati confrontati in termini di sopravvivenza e mortalità, con la popolazione italiana comparabile per sesso, età ed anno di diagnosi.

Pazienti

In questo studio sono stati analizzati 831 pazienti (435 TE e 396 PV) diagnosticati consecutivamente nelle nostre istituzioni tra il gennaio 1970 ed il giugno 2002. I criteri diagnostici impiegati sono stati quelli in uso per la TE¹⁸⁻²⁰ e la PV²¹⁻²³ al momento della prima osservazione del paziente. Quelli per la diagnosi di evoluzione in leucemia acuta o mielofibrosi sono stati i criteri FAB (French-American-British criteria)²⁴ ed i criteri della Consensus Conference italiana.²⁵

L'obiettivo principale dello studio era quello di valutare l'aspettativa di vita nei due gruppi. Per tale motivo, la mortalità dei pazienti con TE e PV è stata separatamente confrontata con quella della popolazione italiana impiegando le medie della *standardized mortality ratio* (SMR), che è il rapporto tra il numero di decessi osservati nel campione in esame e quello atteso nel gruppo di confronto (popolazione italiana di pari sesso ed età). Una SMR > 1 indica, quindi, una mortalità del campione superiore all'attesa. Le variabili numeriche sono state considerate come medie ed interquartili; le variabili per categoria, come numero e relativa frequenza percentuale. I valori della P e gli *intervalli di confidenza* (95%) per la SMR sono stati calcolati impiegando la probabilità di approssimazione Gaussiana.²⁶ Per valutare le variazio-

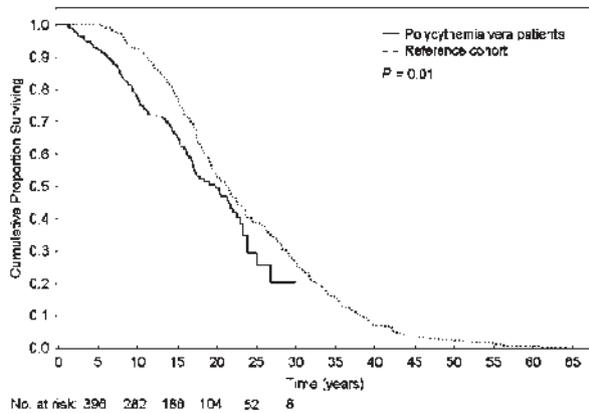


Figura 1. Sopravvivenza di 396 pazienti con Policitemia Vera rispetto all'aspettativa di vita della popolazione generale.¹

ni della SMR in base all'età ed all'anno di diagnosi i pazienti sono stati suddivisi in ulteriori gruppi: data di diagnosi (precedente o successiva al 1990), età (<50 anni, 50-64 anni, ≥65 anni); le curve di sopravvivenza sono state ottenute impiegando il metodo Kaplan-Meier. Per comparare la sopravvivenza dei pazienti con quella attesa nella popolazione italiana, ognuno di loro è stato associato ad individui di uguale sesso ed età al momento della diagnosi. La comparazione delle curve di sopravvivenza è stata effettuata impiegando il log-rank test. Sono stati utilizzati i dati e le tabelle di sopravvivenza della popolazione italiana, pubblicati annualmente dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT).

L'obiettivo secondario dello studio era valutare gli eventi occorsi durante l'osservazione dei pazienti, al fine di individuare eventuali fattori prognostici per la sopravvivenza. Per ogni evento è stata calcolata l'incidenza ed il rischio attuariale (probabilità gaussiana e Kaplan-Meier); l'analisi Cox ha interessato i seguenti fattori alla diagnosi: età, sesso, splenomegalia, livelli di emoglobina, numero dei globuli bianchi e delle piastrine, anamnesi positiva per eventi trombotici e/o emorragici. Le frequenze sono state comparate impiegando il test di Fisher.

Risultati

Nei 435 pazienti affetti da trombocitemia, l'età mediana alla diagnosi è 55 anni, con prevalenza di femmine (62%); quella dei 396 pazienti affetti da policitemia è 59 anni, con prevalenza di maschi (63%).

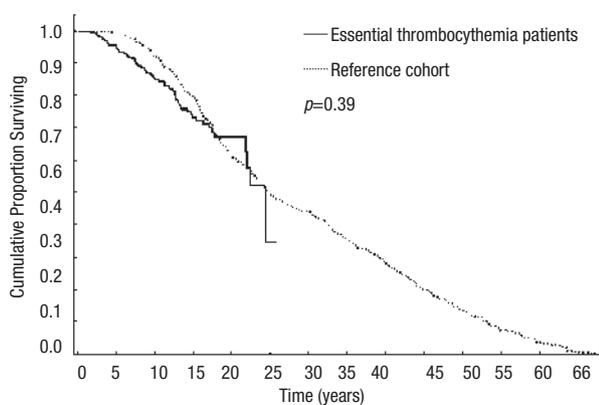
Pazienti affetti da Policitemia Vera

Alla diagnosi, 227/396 pazienti (57%) con policitemia vera avevano almeno 1 fattore di rischio per trombotosi (età superiore ai 60 anni o precedenti eventi

vascolari). Per 342 di loro (86%) il principale trattamento è stata la terapia mielosoppressiva; il salasso è stato l'unico trattamento nel 14% dei pazienti, con una media di trattamento di 5 anni ed un interquartile di 8,4 anni. Basse dosi di aspirina sono state somministrate dalla diagnosi in 226/396 pazienti (57%).

Al settembre 2003, 267/396 pazienti erano vivi (67%) e 129(33%) erano deceduti con una sopravvivenza media di 20 anni. La sopravvivenza dei pazienti affetti da PV è risultata significativamente diminuita ($p=0.01$) rispetto all'aspettativa di vita della popolazione italiana di confronto (Figura 1). La sopravvivenza a 15 anni è risultata del 65% con un rischio cumulativo di trombotosi del 27% (Tabella1). Fra le caratteristiche esaminate alla diagnosi, l'unica variabile indipendente che correla con la mortalità è risultata la storia di trombotosi (hazard ratio [HR]=2.2; $p<0.001$). Le complicanze trombotiche osservate sono risultate così suddivise: attacchi ischemici transitori (TIA) in 13 pazienti (3%), trombotosi venose profonde in 11 (~3%), infarto del miocardio in 8 (2%), ictus in 8 (2%), tromboflebiti in 5 (~1%), embolia polmonare in 2 (<1%). L'evoluzione da PV a leucemia mieloide acuta è stata osservata ad un tempo medio di 14 anni (interquartile: 7,3 anni). L'evoluzione in mielofibrosi si è osservata in 21 pazienti, ad un tempo medio di 13 anni (interquartile: 9,8 anni). In tre di questi 21 (14%) si è avuta un'ulteriore evoluzione in leucemia acuta. L'incidenza di mielofibrosi e leucemia acuta non è risultata significativamente aumentata nei pazienti che avevano ricevuto un singolo agente chemioterapico. Al contrario, tra i pazienti che avevano ricevuto l'associazione di più farmaci si è osservata un'incidenza statisticamente maggiore di leucemie acute rispetto a chi aveva assunto solo pipobromano ($p=0.005$) o idrossiurea ($p=0.04$). Sono stati osservati i seguenti tumori solidi: polmone ($n=4$), tratto digerente ($n=4$), genitali femminili ($n=2$), mammella ($n=2$), vescica ($n=1$), prostata ($n=1$); due pazienti hanno sviluppato disordini linfoproliferativi.

La mortalità dei pazienti affetti da policitemia vera è risultata dunque maggiore rispetto a quella della popolazione di confronto, ma stratificando i pazienti per anno di diagnosi si è osservato che per le diagnosi successive al 1990 tale dato non si conferma. La SMR è significativamente più bassa in questo subset di pazienti, coerentemente ad una ridotta incidenza ($p=0.05$) di evoluzioni in leucemia acuta ed in mielofibrosi. L'incidenza di trombotosi è risultata significativamente più bassa nei pazienti di età inferiore ai 65 anni ($p=0.01$) rispetto a quella nei pazienti di età superiore, con un valore di 15,3 (contro 29,5) per 1000 persone/anno ed un intervallo di confidenza 95% di 11,5-20,3 (contro 19,2-45,3) per 1000 persone/anno. Non sono state osservate differenze statisticamente signifi-



No. at risk: 435 328 200 80 26 2

Figura 2. Sopravvivenza di 435 pazienti con Trombocitemia Essenziale rispetto all'aspettativa di vita della popolazione generale.¹

ficative tra i due gruppi di età, per quanto attiene l'incidenza di evoluzione in leucemia ($p=0.54$) ed in mielofibrosi ($p=0.60$).

Pazienti affetti da trombocitemia essenziale

Anche in questa coorte è stata osservata, alla diagnosi la presenza di almeno un fattore di rischio per

trombosi (età maggiore di 60 anni, precedente incidenza vascolare, piastrine $>1.500 \times 10^9/L$) nel 57% dei pazienti, 250/435. Terapie mielosoppressive sono state impiegate in 351/435 pazienti (81%); i rimanenti 84 pazienti (19%) sono in sola osservazione, con un tempo medio dalla diagnosi di 8,1 anni. Basse dosi di aspirina sono state somministrate dalla diagnosi in 342/435 pazienti (79%).

Al settembre 2003, 358/435 pazienti (82%) erano vivi e 77 (18%) erano deceduti, con una sopravvivenza media di 22,6 anni, non significativamente diversa da quella attesa nella popolazione di controllo ($p=0.39$) (Figura 2). La sopravvivenza a 15 anni dei pazienti affetti da trombocitemia essenziale è risultata del 73% con un'incidenza di eventi trombotici del 17% (Tabella 1), così distribuiti: tromboflebiti superficiali (4%), TIA 13 (3%), ictus 9 (2%), trombosi venosa profonda 9 (2%), infarto del miocardio 8 (2%), embolia polmonare 4 (1%), arteriopatia periferica 4 (1%), angina pectoris 3 (<1%). Tra i fattori esaminati alla diagnosi, il sesso maschile e gli eventi trombotici sono risultati predittori indipendenti della mortalità con P rispettivamente di 0.03 e 0.01 e HR di 1,8 e 2. L'evoluzione in leucemia acuta si è osservata dopo un tem-

Tabella 1. Risultati a lungo termine in pazienti con policitemia vera e Trombocitemia Essenziale.¹

	<i>Polycythemia Vera (n = 396)*</i>	<i>Essential Thrombocythemia (n = 435)⁺</i>
	<i>Percentage, Incidence per 1000 Person-years (95% Confidence Interval), or Number (%)</i>	
15-year overall survival (%)	65	73
Incidence		
Thrombosis	17,9 (14.1–22.7)	11.6 (8,7–15.5)
Leukemia	5.3 (3.5–8)	1.2 (0.5–2.8)
Myelofibrosis	5.1 (3.3–7.8)	1.6 (0.8–3.4)
Solid cancer	5.8 (3.9–8.7)	4 (2.5–6.4)
15-year cumulative risk (%)		
Thrombosis	27	17
Leukemia	7	2
Myelofibrosis	6	4
Solid cancer	9	8
Cause of death	(n = 129)	(n = 77)
Thrombosis	26 (20)	20 (26)
Hemorrhage	3 (2)	1 (1)
Leukemia	25 (19) [§]	6 (8) [§]
Myelofibrosis	1 (9)	3 (4)
Solid cancer	16 (12)	11 (14)
Not related to polycythemia vera and essential thrombocythemia [¶]	35 (28)	31 (40)
Unknow	13 (10)	5 (7)

*4184 person-years of follow-up; [§]including leukemia, or postmyelofibrotic evolution of polycythemia vera or essential thrombocythemia; ⁺4303 person-years of follow-up; [¶]Includes degenerative disease of the nervous system, cardiomyopathy, chronic liver disease, renal failure and trauma.

po medio di 14,5 anni (interquartile= 8,1 anni) mentre quella in mielofibrosi ad una media di 10,9 anni (interquartile=3,9 anni). Dei 7 pazienti evoluti in mielofibrosi, uno (14%) mostrò un'ulteriore evoluzione in leucemia acuta. L'incidenza delle evoluzioni non è risultata correlata al tipo di trattamento impiegato. Sono stati osservati 3 tumori del polmone, 3 del digerente, 3 della mammella, 1 della prostata ed uno cerebrale; 2 pazienti hanno sviluppato un linfoma non-Hodgkin. Dei 15 pazienti che svilupparono un tumore, 14 (93%) avevano ricevuto un solo agente chemioterapico.

La mortalità dei pazienti affetti da trombocitemia non è risultata significativamente maggiore rispetto a quella della popolazione generale.

Complicanze correlate alla patologia: confronto fra Trombocitemia e Policitemia

I pazienti affetti da policitemia hanno dimostrato di avere un'incidenza statisticamente maggiore di eventi trombotici ($p=0.001$), leucemie ($p=0.02$) e mielofibrosi ($p=0.006$) rispetto a quelli affetti da trombocitemia. L'incidenza di tumori solidi è risultata invece simile ($p=0.23$). Anche selezionando i tipi di terapia impiegata come fattore di correzione, si conferma la stessa significatività statistica.

Discussione

Come già accennato, non sono molti gli studi che forniscono dati circa la sopravvivenza della trombocitemia essenziale e della policitemia vera, rispetto alla popolazione generale.^{4-6,9} Inoltre, i dati risultano contrastanti. Infatti, anche laddove la numerosità del campione sembrerebbe indicare che per questi pazienti non vi è riduzione dell'aspettativa di vita,⁶ il follow-up relativamente breve inficia il risultato, dato che gli eventi in grado di agire sulla sopravvivenza (leucemie, secondi tumori) sono per lo più tardivi. D'altra parte, gli studi con lungo follow-up che segnalano una riduzione della sopravvivenza nei pazienti affetti da TE (4,9) o PV,⁵ comprendono un campione limitato di casi e risulta quindi difficile confermare tali osservazioni.

Nel nostro studio, un ampio campione di pazienti (831) è stato osservato per un tempo medio di 9,5 anni e la percentuale di sopravvivenza a 15 anni (73% per le TE e 65% per le PV) ha confermato il lento andamento di queste patologie.^{10-15, 27-30}

L'analisi dei dati, distinti per patologia, ha dimostrato un rapporto tra la mortalità dei pazienti affetti da PV e quella della popolazione italiana (SMR) superiore ad uno (SMR=1,6) evidenziando una riduzione dell'aspettativa di vita nella policitemia vera. I nostri dati, quindi, confermerebbero quanto osservato da Ania⁵ su un limitato numero di pazienti con lungo follow-up.

Per meglio comprendere gli altri risultati della letteratura, ed in particolare quelli di Rozman⁶ che ha analizzato un importante campione, è bene segnalare che anche nel nostro studio i pazienti affetti da policitemia vera diagnosticati successivamente al 1990 non mostrano riduzione dell'aspettativa di vita. Tale dato non trova giustificazione né in un diverso quadro biologico della patologia né in variazioni delle strategie terapeutiche, intervenute dopo il 1990. Se consideriamo poi che i pazienti più giovani hanno un'aspettativa di vita significativamente ridotta e che, per contro, gli eventi trombotici, fattore prognostico negativo, sono più frequenti nell'anziano, l'unico dato che spiega questi risultati è la tendenza all'evoluzione leucemica a lungo termine. A tale proposito, è difficile dire se la più lunga esposizione a terapia mielosoppressiva, cui sono sicuramente più esposti i pazienti giovani, possa giocare un ruolo nell'evoluzione leucemica, o se l'unica vera variabile significativa sia solo il tempo.

D'altronde, la lunga sopravvivenza che caratterizza questa patologia rende difficile disegnare uno studio prospettico teso a dimostrare un eventuale ruolo leucemogenico dei chemioterapici impiegati. Tale ruolo sino ad oggi molto discusso non è stato mai confermato in modo prospettico e randomizzato.

In questo studio, i pazienti con PV che sono stati sottoposti a più di un trattamento chemioterapico hanno presentato un'incidenza statisticamente maggiore di evoluzione leucemica. Tale dato è confermato da Passamonti e collaboratori,³¹ in uno studio successivo, che evidenzia l'impatto dell'uso sequenziale di più chemioterapici sull'evoluzione leucemica della PV. È però intuitivo che la scelta di intervenire con farmaci differenti e con trattamenti sequenziali è legata ad una instabilità della patologia e ad una sua scarsa risposta al trattamento, cosa che può preludere all'evoluzione leucemica.

Al contrario di quanto affermato da Jensen,⁹ nel nostro studio l'aspettativa di vita della trombocitemia essenziale è sovrapponibile a quella della popolazione standard. Va però osservato che Jensen ha analizzato un campione costituito prevalentemente da anziani e con una elevata incidenza di eventi trombotici. Questi, anche nella nostra casistica, correlano negativamente con la sopravvivenza e sono la principale causa di morte sia per la TE che per la PV. In quest'ultima, in particolare, l'incidenza di trombosi appare significativamente maggiore, anche se a tutt'oggi le due patologie vengono considerate a rischio trombotico equivalente. Nella nostra casistica le basse dosi di aspirina sono state introdotte dalla diagnosi nel 79% delle TE e solo nel 57% delle PV. Questo sottolinea il ruolo protettivo svolto dalla terapia antiaggregante in queste malattie mieloproliferative ed in particolare nella PV, come peraltro già sottolineato da recenti studi.³²

In conclusione, l'aspettativa di vita dei pazienti con policitemia vera, specie se di età inferiore a 50 anni, appare ridotta rispetto alla popolazione generale. Al contrario, l'aspettativa di vita dei pazienti con trombocitemia essenziale non è significativamente ridotta dalla malattia. Ciò riflette la natura più indolente della TE rispetto alla PV. Una storia precedente di trombosi è il maggior fattore di rischio in ambedue le malattie.

Bibliografia

1. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et al. Life Expectancy and Survival in Patients with Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Am J Med.* 2004; 117:755-761.
2. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002;100:2292-2302.
3. Tefferi A, Solberg LA, Silverstein MN. A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med.* 2000;109:141-149.
4. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, et al. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol.* 1999;61:10-15.
5. Ania BJ, Suman VJ, Sobell JL, et al. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935-1989. *Am J Hematol.* 1994;47:89-93.
6. Rozman C, Giral M, Feliu E, et al. Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders. *Cancer.* 1991; 67:2658-2663.
7. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood.* 2002;100:4272-4290.
8. Harrison CN. Current trends in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol.* 2002;117:796-808.
9. Jensen MK, de Nully Brown P, Nielsen OJ, et al. Incidence, clinical features and outcome of essential thrombocythaemia in a well defined geographical area. *Eur J Haematol.* 2000;65:132-139.
10. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann Intern Med.* 1995;123:656-664.
11. Najean Y, Rain JD. The very long-term evolution of polycythemia vera: an analysis of 318 patients initially treated by phlebotomy or 32P between 1969 and 1981. *Semin Hematol.* 1997;34:6-16.
12. 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;90:3370-3377.
13. Passamonti F, Brusamolino E, Lazzarino M, et al. Efficacy of pipobroman in the treatment of polycythemia vera: long-term results in 163 patients. *Haematologica.* 2000;85:1011-1018.
14. Bazzan M, Tamponi G, Schinco P, et al. Thrombosis-free survival and life expectancy in 187 consecutive patients with essential thrombocythemia. *Ann Hematol.* 1999;78:539-543.
15. Passamonti F, Malabarba L, Orlandi E, et al. Pipobroman is safe and effective treatment for patients with essential thrombocythaemia at high risk of thrombosis. *Br J Haematol.* 2002;116:855-861.
16. Fenaux P, Simon M, Caulier MT, et al. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer.* 1990;66:549-556.
17. Thiele J, Kvasnicka HM, Schmitt-Graeff A, et al. Follow-up examinations including sequential bone marrow biopsies in essential thrombocythemia (ET): a retrospective clinicopathological study of 120 patients. *Am J Hematol.* 2002;70:283-291.
18. Silverstein MN. Primary or hemorrhagic thrombocythemia. *Arch Intern Med.* 1968;122:18-22.
19. Murphy S, Iland H, Rosenthal D, et al. Essential thrombocythemia: an interim report from the Polycythemia Vera Study Group. *Semin Hematol.* 1986;23:177-182.
20. Murphy S, Peterson P, Iland H, et al. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol.* 1997;34:29-39.
21. Berlin NI. Diagnosis and classification of the polycythemia. *Semin Hematol.* 1975;12:339-351.
22. Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, et al. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol.* 1986;23:132-143.
23. Pearson TC, Messiney M. The diagnostic criteria of polycythaemia rubra vera. *Leuk Lymphoma.* 1996;22(suppl 1):87-93.
24. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med.* 1985;103:460-462.
25. Barosi G, Ambrosetti A, Finelli C, et al. The Italian Consensus Conference on Diagnostic Criteria for Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia. *Br J Haematol.* 1999;104:730-737.
26. Clayton D, Hills M. *Statistical Models in Epidemiology.* Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 1993.
27. Bellucci S, Janvier M, Tobelem G, et al. Essential thrombocythemias. Clinical evolutionary and biological data. *Cancer.* 1986;58:2440-2447.
28. Cervantes F, Tassies D, Salgado C, et al. Acute transformation in nonleukemic chronic myeloproliferative disorders: actuarial probability and main characteristics in a series of 218 patients. *Acta Haematol.* 1991;85:124-127.
29. Brodmann S, Passweg JR, Gratwohl A, et al. Myeloproliferative disorders: complications, survival and causes of death. *Ann Hematol.* 2000;79:312-318.
30. Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, et al. Second malignancies in patients with essential thrombocythaemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Br J Haematol.* 2000;110:577-583.
31. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, et al. Leukemic transformation in Polycythemia Vera. *Cancer.* 2005;104:1032-1036.
32. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2004;350:114-124.
33. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med.* 1984;76: 4-12.
34. Sandler DP, Ross JA. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol.* 1997;24:3-16.