

Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia

Bruce D. Cheson, Peter L. Greenberg, John M. Bennet et al., Blood 108, 2006, 419-425

Úvod:

Myelodysplastický syndrom je heterogenní skupinou několika jednotek, které se vzájemně liší stupněm poruchy krvetvorby, hloubkou cytopenie a pravděpodobností progresu do akutní myeloidní leukemie. V roce 2000 byla publikována standardizovaná kritéria IWG k hodnocení odpovědi na léčbu, která umožňují srovnání různých klinických studií. Tento článek přináší návrh změny původních kritérií, vycházející z klinické praxe.

Původní IWG kritéria a jejich nedostatky:

Klasická IWG kritéria definují 4 aspekty odpovědi na léčbu: prvním je ovlivnění přirozeného průběhu nemoci (CR, PR), druhým cytogenetická odpověď (velká, malá), třetím hematologické zlepšení (velké a malé, v řadě erytrocytů, trombocytů a neutrofilů), čtvrtým pak kvalita života.

V této práci je uvedeno 8 základních nedostatků a kontroverzí IWG klasifikace:

1. požadavek na 8týdenní trvání odpovědi je příliš dlouhý pro MDS vysokého rizika
2. malé hematologické zlepšení není klinicky relevantní
3. vymizení cytogenetických abnormalit by nemělo být velká odpověď, ale kompletní
4. kompletní remise se může týkat pouze dřene, přestože trvá cytopenie
5. pokles rizika dle FAB nebo IPSS klasifikace je problematický pro uzavření jako PR
6. přechodná cytopenie po chemoterapii by neměla ovlivnit rozhodování o léčebné odpovědi
7. hranice odpovědi v řadě neutrofilů není shodná s hranicí u AML
8. není zahrnuta hranice 20 % blastů k definici AML

Návrh změny IWG kritérií (vyznačeny kurzívou):

Ovlivnění přirozeného průběhu nemoci:

kategorie	kritérium (minimální doba trvání 4 týdny)
kompletní remise	KD: $\leq 5\%$ myeloblastů s normálním vyzráváním všech linií <i>může přetrvávat nepatologická dysplazie</i> PK: Hb ≥ 110 g/l, plt $\geq 100 \times 10^9$ /l, neu $\geq 1,0 \times 10^9$ /l, blasty 0 % <i>cytopenie po chemoterapii nepřerušuje dobu trvání odpovědi</i>
parciální remise	splněna kritéria CR mimo: redukce blastů v KD o $\geq 50\%$, ale stále $> 5\%$ celularita a morfologie není relevantní
dřeňová CR	<i>KD: $\leq 5\%$ myeloblastů a jejich redukce o $\geq 50\%$</i> <i>PK: může přetrvávat cytopenie</i>
stabilní choroba	není dosažena alespoň PR, ale není progresu déle než 8 týdnů
selhání	úmrtí během léčby nebo progresu onemocnění (prohloubení cytopenie, nárůst počtu blastů v KD, progresu v FAB klasifikaci)
relaps po CR nebo PR	alespoň jedno z následujících: návrat k předléčebnému počtu blastů v KD pokles neutrofilů nebo trombocytů o $\geq 50\%$ z maximálních dosažených hodnot pokles Hb o ≥ 15 g/l nebo závislost na transfuzích
cytogenetická odpověď	<i>kompletní</i> : vymizení chromosomální abnormality bez objevení se nové <i>parciální</i> : redukce chromosomální abnormality o $\geq 50\%$

progrese nemoci	<p>< 5 % blastů: vzestup o ≥ 50 % na > 5 %</p> <p>5-10 % blastů: vzestup o ≥ 50 % na > 10 %</p> <p>10-20 % blastů: vzestup o ≥ 50 % na > 20 %</p> <p>20-30 % blastů: vzestup o ≥ 50 % na > 30 %</p> <p>alespoň jedno z následujících:</p> <p>pokles neutrofilů nebo trombocytů o ≥ 50 % z maximálních dosažených hodnot</p> <p>pokles Hb o ≥ 20 g/l</p> <p>závislost na transfuzích</p>
přežití: cílový bod	<p>celkové (OS): do úmrtí z jakékoliv příčiny</p> <p>bez události (EFS): do selhání nebo úmrtí z jakékoliv příčiny</p> <p>bez progrese (PFS): do progrese nemoci nebo úmrtí na MDS</p> <p>bez známek nemoci (DFS): do relapsu</p> <p>cause-specific death: úmrtí v souvislosti s MDS</p>

Hematologické zlepšení:

(předléčebné hodnoty stanoveny 2 měřeními v odstupu alespoň 1 týdne, bez ovlivnění transfuzemi)

kategorie	kritérium (minimální doba trvání 8 týdnů)
erytrocyty (před léčbou < 110 g/l)	<p>vzestup Hb o ≥ 15 g/l</p> <p>redukce počtu transfuzí alespoň o 4 za 8 týdnů (srovnání s počtem před léčbou)</p> <p>(před léčbou započítat pouze transfuze při Hb ≤ 90 g/l)</p>
trombocyty (před léčbou < $100 \times 10^9/l$)	<p>> $20 \times 10^9/l$: vzestup o $\geq 30 \times 10^9/l$</p> <p>< $20 \times 10^9/l$: vzestup o ≥ 100 % na > $20 \times 10^9/l$</p>
neutrofilý (před léčbou < $1,0 \times 10^9/l$)	<p>vzestup o > $0,5 \times 10^9/l$ a o ≥ 100 %</p>
progrese/relaps po dosažení hematologického zlepšení	<p>alespoň jedno z následujících:</p> <p>pokles neutrofilů nebo trombocytů o ≥ 50 % z maximálních hodnot</p> <p>pokles Hb o ≥ 15 g/l</p> <p>závislost na transfuzích</p> <p>pokud není jiný zřejmý důvod (infekce, chemoterapie, krvácení, hemolýza, ...)</p>

Závěr:

Kritéria IWG pro hodnocení léčebné odpovědi u myelodysplastického syndromu jsou již od svého uvedení v roce 2000 všeobecně používaná ve výzkumných studiích. Výše uvedené modifikace kritérií na základě klinických zkušeností se zdají být oprávněné a použitelné v praxi.

Zpracoval: MUDr. František Folber, Interní hematologická klinika FN Brno