Assessment an prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematological response, resistence, and intolerance to hydroxyurea in polycytemia vera

Alberto Alvarez-Larrán, Arturo Pereira, Francisco Cervantes et al, Blood 2012, vol. 119: 1363-1369

Úvod:
Hydroxyurea (HU) je lékem volby u pacientů s polycytemia vera (PV) s vysokým rizikem trombotických komplikací. Autoři této studie analyzovali význam dosažení remise onemocnění dle kritérií European LeukemiaNet (ELN) pro celkové přežití.

Metodika a pacienti:
Celkem byla analyzována data od 261 pacientů trpících PV léčených HU po dobu s mediánem 4,4 roky. Důvody k zahájení terapie zahrnují věk nad 60 let, anamnézu trombóz nebo hemoragií, výraznou trombocytózu, mikrovaskulární příznaky refrakterní na terapii a další. Počáteční dávka byla 1000mg denně. Odpověď na HU byla následně vyhodnocena podle kritériích ELN (tabulka 1).

Tabulka 1.: Kritéria celkové a parciální remise a rezistence na HU dle ELN.

Celková remise (CR): - hematokrit < 0,45 l/l bez nutnosti venepunkcí - trombocyty < 400 x 10^9/l - leukocyty < 10 x 10^9/l - normální velikost sleziny - absence konstitučních symptomů	**Částečná remise** (PR): - hematokrit <0,45 l/l bez nutnosti venepunkcí při nepřítomnosti CR nebo - splnění 3 a více dalších kritérií
Rezistence: (splnění alespoň 1 kritéria po 3 měsících terapie HU v dávce alespoň 2 g denně) - nutnost venepunkcí k dosažení hematokritu <0,45 l/l - nekontrolovatelná myeloproliferace (trombocyty > 400 x 10^9/l, leukocyty > 10x 10^9/l) - splenomegalie nereagující na cytoreduktivní terapii HU - neutrofily < 1 x 10^9/l - hemoglobin < 100 g/l - trombocyty < 100 x 10^9l	**Ztráta odpovědi**: - nesplnění kritérií ve 2 po sobě následujících odběrech provedených s odstupem minimálně jednoho měsíce po dosažení remise

Intolerance zahrnuje přítomnost kožních ulcerací na nohou nebo jiné nezvladatelné nehematologické nežádoucí účinky jako například gastrointestinální symptomy, pnemumonie nebo febrilie.

Výsledky:
Kompletní remise dosáhlo 62 pacientů (24%), částečné remise 173 pacientů (66%), 25 (10%) pacientů nedosáhlo žádné odpovědi. Během sledování 99 pacientů ztratilo odpověď, z toho 25 trvale a 74 přechodně. Celkem 30 pacientů (11,5%) splnilo alespoň 1 kritérium rezistence a 33 pacientů (12,6%) trpělo intolerancí HU. Během více než sedmiletého sledování zemřelo 24

pacientů (9%) a 48 (18%) se jich ztratilo ze sledování. Medián přežití od diagnózy byl stanoven na 19 let s 10 letým přežitím 81%. Celkem v průběhu studie zemřelo 19 pacientů pro progresi do akutní leukemie nebo do myelofibrózy, další příčiny smrti zahrnují trombózy, kardiovaskulární onemocnění, sekundární neoplazie, infekce, krvácení a další.
Dosažení remise dle ELN kritérií nemá žádný vliv na prodloužení přežití. Naproti tomu nedosažení odpovědi v počtu leukocytů je spojeno se signifikantně kratším přežitím. Navíc je počet leukocytů vhodným prediktorem hematologické transformace. Rezistence na HU je spojená s větším rizikem úmrtí. Pokud se rezistence na HU a nedosažení odpovědi v počtu leukocytů objeví současně, oba faktory představují nezávislý prognostický faktor. V případě leukocytózy na 10 x 10^9/l v době diagnózy ztrácí leukocytóza svůj prognostický význam. Medián přežití po objevení se rezistence je 1,2 roky. V průběhu studie se objevilo celkem 55 trombóz (35 arteriálních a 20 venózních) a 26 epizod velkého krvácení. Udržení remise nemá vliv na rozvoj krvácení nebo trombózy. Incidence trombózy a krvácení je signifikantně vyšší u pacientů, kteří nedosáhnou odpovědi v počtu trombocytů. Navíc riziko trombózy a krvácení je vyšší u pacientů, kteří prodělali trombózu v minulosti.

Závěr:
Dosažení remise nemá vliv na celkové přežití ani na výskyt krvácení nebo trombóz. Vliv na celkové přežití má pouze nedosažení odpovědi v počtu leukocytů a rozvoj rezistence na HU. Nedosažení odpovědi v počtu trombocytů signifikantně zvyšuje riziko trombózy a krvácení.

Zpracovala: MUDr. Petra Čičátková, Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno