

Lack of clarity in the definition of treatment-related mortality: pediatric acute leukemia and adult acute promyelocytic leukemia as examples (Perspectives)

Marie-Chantal Ethier, Esther Blanco, Thomas Lehrnbecher, and Lillian Sung

Program in Child Health Evaluative Sciences, The Hospital for Sick Children, Toronto, ON; Division of Haematology/Oncology, Department of Paediatrics, The Hospital for Sick Children and Department of Paediatrics, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; and Pediatric Hematology and Oncology, Johann-Wolfgang Goethe University Hospital, Frankfurt, Germany

Blood, 10 November 2011, Vol. 118, No. 19, pp. 5080-5083

Výsledky léčby dětí s ALL a AML se v posledních letech podstatně zlepšily. Dosahují celkové přežití 83 až 94 % u ALL a 60 až 65 % u AML. Zlepšení celkového přežití u dospělých s akutní leukémií, zvláště u akutní promyelocytové leukémie (APL) také dosahuje výrazné zlepšení. Tyto úspěchy jsou výsledkem mnoha faktorů, včetně upřesnění rizikové stratifikace, intenzifikace terapie u nemocných se špatnou prognózou a zlepšením podpůrné péče. Další zlepšení výsledků může být dosaženo cestou cíleně zaměřené terapie a snížením podílu úmrtí přiřuzovanému spojitosti s léčbou (TRM; treatment-related mortality). V této souvislosti má definice TRM zásadní důležitost. Jestliže klinické studie definují TRM různě, mohou heterogenní definice vést k nesprávnému hodnocení toxicity terapie a tím narušovat plány zaměřované na optimalizaci léčebného způsobu. Proto se autoři v této studii zaměřují na rozpornost definování TRM při přisuzování příčiny úmrtí.

Cílem této studie bylo provést systematický průzkum klinických studií u leukémií a popsat, jak v nich byla definována mortalita TRM byla zjišťována pomocí elektronického pátrání (Ovid MEDLINE a EMBASE) souborů v době od roku 1980 do druhého čtvrtletí 2011.

Soubory, metody a výsledky. Analýza byla zaměřena na 3 typy klinických studií leukémie: (1) pediatrické randomizované studie ALL a AML (věk definován v každé studii, ale obecně zahrnoval pacienty až do 18 nebo 21 let věku); (2) každý typ studie, ve které TRM byla hlavním závěrem u pacientů s ALL a AML; a (3) randomizované terapeutické studie u dospělých a pediatrických pacientů s APL. Analýzu limitovali na publikace od roku 1990 a dále, aby zachytili definice užívané v recentnějších studiích. Definují kritéria pro začlenění studií takto: (1) populace s nově diagnostikovanou ALL, AML nebo APL (tj. ne v relapsu); (2) randomizace antileukemické

léčby v každém rameni studie (k zajištění, že studie bude provedena prospektivně); (3) pediatrickí pacienti budou zahrnuti pro ALL a AML (ne APL), pro průzkum APL všechny věk.skupiny; (4) léčba nebude výhradně spočívat v HSCT. Dále jsou uvedena kritéria pro vyřazení z analýzy sledovaných klinických studií. Revidováno bylo celkem 3828 titulů a abstrakt. Pro detailní vyhodnocení bylo přijato 151 článků, v nichž splnilo kritéria: 32 pediatrických ALL studií, 9 pediatrických AML studií, 10 studií TRM u pediatrické ALL nebo AML a 15 studií APL u dospělých nebo pediatrických pacientů. **Výsledky šetření.** Velmi málo klinických terapeutických studií uvádělo TRM v časovém průběhu léčby, uvedena jen fáze terapie, jako během indukce nebo v remisi. Málo pediatrických terapeutických studií ALL poskytovalo definici TRM, zatímco jich bylo více ve studiích AML. Heterogenita v klasifikaci TRM byla značná. Druhým hlavním problémem pro správné pochopení TRM je přisouzení vlastní příčiny úmrtí, podílu infekce, krvácení, syndromu rozpadu nádorových buněk (tumor lysis syndrome) a orgánové dysfunkci. Spolehlivý systém přisuzování příčiny ve vztahu k TRM nebyl dosud vytvořen. Podobné otevřené otázky jako u leukémií přicházejí také u jiných malignit.

Doporučení a závěr. Klinické studie akutních leukémií obvykle neuvádějí definice TRM. Jsou velké variace mezi studii, která úmrtí jsou vztahována k vlastní nemoci a která k terapii. Optimální klasifikační systém a metody pro stanovení TRM jsou důležitým úkolem pro budoucí studie. Úkoly jsou stejně důležité pro leukémie u dětí a u dospělých. Spolupráce v jejich řešení mezi pediatrickými hematologem a hematologem dospělých by umožnila validní srovnávání mezi klinickými studii leukémií a jiných malignit u dětí a u dospělých.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.