

# Aktualne miejsce hydroksymocznika w leczeniu czerwienicy prawdziwej

## Current status of hydroxyurea in treatment of polycythemia vera

Weronika Marzena Lebowa<sup>1,2</sup> , Anna Ignatowicz<sup>3</sup>, Julia Ząber<sup>3</sup>, Tomasz Sacha<sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup>Oddział Kliniczny Hematologii i Chorób Wewnętrznych, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków, Polska

<sup>2</sup>Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, Kraków, Polska

<sup>3</sup>Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków, Polska

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Lebowa WM, Ignatowicz A, Ząber J, et al. Current status of hydroxyurea in treatment of polycythemia vera. *Acta Haematologica Polonica* 2024; 55, 3: 145–150. DOI: 10.5603/ahp.99436. Należy cytować wersję pierwotną.

### \*Adres do korespondencji:

Tomasz Sacha  
Oddział Kliniczny Hematologii  
i Chorób Wewnętrznych,  
Szpital Uniwersytecki w Krakowie,  
Uniwersytet Jagielloński,  
*Collegium Medicum*  
ul. Jakubowskiego 2,  
30–688 Kraków, Polska;  
e-mail: sachatom@gmail.com

Hematologia — Edukacja  
2024, tom 4, nr 1–2, 38–43  
Copyright © 2024 Via Medica  
ISSN 2720-2240  
e-ISSN 2720-4944

## STRESZCZENIE

Hydroksymocznik (HU, *hydroxyurea*) jest lekiem stosowanym w pierwszej linii farmakoterapii u pacjentów z czerwienicą prawdziwą (PV, *polycythemia vera*) wysokiego ryzyka. Charakteryzuje się dobrym profilem tolerancji, wygodną doustną postacią oraz niską ceną. Wraz z coraz większą dostępnością innych opcji terapeutycznych dla chorych na PV zaistniała potrzeba określenia na nowo miejsca preparatów HU w leczeniu tego schorzenia oraz przedstawienia aktualnych kryteriów oporności i nietolerancji tego leku, które mogą pomóc w trafnym podejmowaniu decyzji o modyfikacji leczenia cytoredukcyjnego w PV. Artykuł przedstawia ogólną charakterystykę HU, jego umiejscowienie w ścieżce terapeutycznej chorych na PV oraz zmodyfikowane kryteria oporności i nietolerancji na ten lek.

**Słowa kluczowe:** czerwienica prawdziwa, hydroksymocznik, kryteria oporności na hydroksymocznik, kryteria nietolerancji hydroksymocznika, leczenie cytoredukcyjne

## ABSTRACT

Hydroxyurea (HU) is a first-line pharmacotherapy drug used in high-risk patients with polycythemia vera (PV). It has a good tolerability profile, a convenient oral formulation, and a low price. With the increasing availability of other therapeutic options for PV patients, there is a need to redefine the place of HU formulations in the treatment of this condition, and to consider the current criteria for resistance and intolerance to this drug, which may help in accurate decision-making about modifying cytoreductive treatment in PV. This article presents the general characteristics of HU, its position in the therapeutic pathway of PV patients, and the modified resistance and intolerance criteria for this drug.

**Keywords:** polycythemia vera, hydroxyurea, hydroxyurea resistance criteria, hydroxyurea intolerance criteria, cytoreductive treatment

## WPROWADZENIE

Czerwienica prawdziwa (PV, *polycythemia vera*) jest nowotworem mieloproliferacyjnym Filadelfia-ujemnym o medianie zachorowania wynoszącej 60–65 lat. U większości chorych stwierdza się obecność mutacji genu *JAK2*, z czego u 96% dotyczy ona eksonu 14 — mutacja V617F, a u 3–4% eksonu 12. Mutacje niekanoniczne w innych eksonach (13 lub 15) zdarzają się niezwykle rzadko [1, 2], jednak również mają potencjał onkogenny w PV. Ryzyko

zakrzepicy w okresie 10 lat trwania PV wynosi ponad 20%. U 25% chorych w ciągu 20 lat trwania choroby dochodzi do transformacji w fazę zwłóknieniową (post-PV MF, *post-polycythemia vera myelofibrosis*), z kolei dwudziestolatnie ryzyko transformacji w ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*) lub nowotwór mielodysplastyczny (MDN, *myelodysplastic neoplasm*) wynosi ponad 10% [3, 4]. Ryzyko transformacji blastycznej jest większe u chorych starszych, z nieprawidłowym kariotypem, leukocytozą  $\geq 15 \times 10^9/l$  i wcześniejszą ekspozycją na leki alkilujące. Czynniki

ryzyka progresji do fazy zwłóknieniowej obejmują obciążenie zmutowanym allelem JAK2 V617F > 50%, obecność cech włóknienia szpiku przy rozpoznaniu oraz utrzymującą się leukocytozę [5]. Do głównych celów leczenia PV należą: zapobieganie powikłaniom zakrzepowym, poprawa jakości życia poprzez redukcję nasilenia objawów oraz opóźnienie progresji choroby. Wyboru leczenia dokonuje się według obowiązujących dotychczas kryteriów po zaklasyfikowaniu pacjenta do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka, uwzględniając „konwencjonalne” czynniki ryzyka: wiek oraz wywiad w kierunku zakrzepicy. Wiek powyżej 60 lat lub epizod zakrzepowy w wywiadzie świadczy o wysokim ryzyku PV. U wszystkich chorych, bez względu na grupę ryzyka, zalecane jest utrzymywanie wartości hematokrytu (Hct, *hematocrit*) < 45%, gdyż zapewnia to osiągnięcie znacznie dłuższego przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) niż u osób, u których nie udaje się osiągnąć i utrzymać wartości poniżej 45% [5, 6]. U chorych niskiego ryzyka zalecano dotychczas stosowanie okresowo upustów krwi oraz podawanie kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acidum acetylsalicylicum*) w małej dawce (75–150 mg/dobę).

Leczenia cytoredukcyjnego według zaleceń *European Leukemia.Net* (ELN) z 2021 roku [7] wymagają pacjenci z PV wysokiego ryzyka ocenionego według „konwencjonalnych” czynników ryzyka. Należy je także rozważyć u pacjentów niskiego ryzyka po spełnieniu przynajmniej jednego z dodatkowych kryteriów klinicznych: konieczność częstych upustów krwi (przynajmniej 6 w ciągu roku) lub ich zła tolerancja, objawowa splenomegalia, świadczą o dużym nasileniu, utrzymywanie się objawów konstytucjonalnych, przetrwała lub postępująca leukocytoza >  $15 \times 10^9/l$ , ekstremalna nadpłytkowość  $\geq 1500 \times 10^9/l$ , wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe (w tym nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, cukrzyca) [7].

Obok klinicznego modelu prognostycznego wyróżnia się stratyfikację ryzyka genetycznego opartą na identyfikacji dodatkowych mutacji za pomocą badania sekwencjonowania następnej generacji. U 15% pacjentów z PV obecne są niekorzystne mutacje, do których należą: *ASXL1*, *SRSF2* i *IDH2*. Ich obecność wiąże się z gorszym przeżyciem związanym z progresją PV do fazy zwłóknieniowej lub AML [8]. Narzędziem najpełniej oceniającym ryzyko w PV, łączącym cechy kliniczne z tłem molekularnym, jest skala MIPSS-PV (*mutation-enhanced international prognostic score for polycythemia vera*). Wyróżnia ona następujące czynniki ryzyka: obecność niekorzystnych mutacji (*SRSF2*), wiek > 67 lat, leukocytoza  $\geq 15 \times 10^9/l$  oraz pozytywny wywiad zakrzepicy [9]. W leczeniu cytoredukcyjnym pierwszej linii stosuje się HU lub pegylowane preparaty interferonu 2alfa (Peg-IFN $\alpha$ -2a lub Ropeg-IFN $\alpha$ -2b), przy czym rekomendowanym przez ELN wyborem dla pacjentów z PV niskiego ryzyka według konwencjonalnych czynników ryzyka są preparaty interferonu [7]. Leczenie drugiej linii obejmuje zamianę leku (HU na preparat IFN  $\alpha$ -2a lub IFN  $\alpha$ -2b albo odwrotnie) bądź ruksolitynib, ewentualnie busulfan dopuszczalny do stosowania u star-

szych chorych (powyżej 65. roku życia) [5] lub osób, u których przewidywana długość życia jest ograniczona [10]. Leczenie busulfanem, który należy do grupy leków alkilujących, nie jest jednak rekomendowane ze względu na mielotoksyczność oraz potencjał leukemogenny. Raportowano odsetek transformacji do AML od 1% do 10% [11, 12]. W przypadku leczenia busulfanem należy często monitorować morfologię krwi obwodowej pacjenta pod kątem neutropenii i trombocytopenii [10].

## HYDROKSYMOCZNIK — INFORMACJE OGÓLNE

Hydroksymocznik, znany również jako hydroksykarbamid, został zsyntetyzowany w 1869 roku [13], a jego właściwości przeciwnowotworowe odkryto w latach 60. XX wieku [14]. HU jest lekiem cytostatycznym, aktywnym głównie w fazie S cyklu komórkowego. Mechanizm jego działania polega na hamowaniu aktywności reduktazy rybonukleotydydowej, enzymu katalizującego przekształcanie rybonukleotydydów do deoksyrybonukleotydydów. Tym samym lek hamuje syntezę DNA i powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego. Wspomniany enzym zaangażowany jest także w procesy naprawy DNA, które HU może zaburzać [15, 16]. HU jest przyjmowany doustnie, przenika przez ścianę jelita na drodze dyfuzji, a jego dostępność biologiczna wynosi niemal 100%. Maksymalne stężenie we krwi osiąga po około godzinie od podania. Dokładne szlaki metabolizmu HU nie są poznane, lek częściowo metabolizowany jest w nerkach i wątrobie do mocznika. Czas półtrwania w osoczu wynosi 3–4 godziny, po 12 godzinach w około 80% jest wydalany z moczem, w większości w postaci niezmienionej, w niewielkiej części w postaci mocznika [16, 17]. Wskazania do zastosowania HU obejmują nowotwory mieloproliferacyjne, konieczność cytoredukcji u chorych na ostre białaczki lub nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkową [16]. Lek jest z reguły dobrze tolerowany, w małych dawkach cechuje się niewielką toksycznością. Do głównych działań niepożądanych należą: mielosupresja (szybko ustępująca po odstawieniu leku), objawy skórno-słuzówkowe (w tym owrzodzenia, niespecyficzna wysypka, hiperpigmentacja), powikłania naczyniowe, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie płuc, gorączka, bóle i zawroty głowy. Wieloletnie leczenie HU sprzyja powstawaniu płaskonabłonkowego oraz podstawnokomórkowego raka skóry [18]. Potencjał leukemogennego działania HU nie został dotychczas jednoznacznie wyjaśniony. W badaniach obserwacyjnych nie stwierdzono leukemogennego wpływu HU, co zostało udowodnione dla pipobromanu, chlorambucylu i  $^{32}P$ , jednakże na podstawie tego rodzaju badań nie można jednoznacznie wykluczyć związku zwiększonego ryzyka transformacji PV do AML pod wpływem leczenia HU [19, 20]. Dla progresji nowotworów mieloproliferacyjnych do AML największe znaczenie mają czynniki niezwiązane z rodzajem terapii antyproliferacyjnej [21].

**Tabela 1.** Kryteria odpowiedzi klinicznej w czerwienicy prawdziwej według *European Leukemia.Net* [32]

CAŁKOWITA
1. Trwające $\geq 12$ tyg. ustąpienie objawów przedmiotowych (w tym splenomegalii) oraz duża poprawa w objawach podmiotowych (redukcja o $\geq 10$ pkt w MPN-SAF TSS)
2. Trwające $\geq 12$ tyg. Hct $< 45\%$ (bez upustów), WBC $< 10 \times 10^9/l$ , PLT $< 400 \times 10^9/l$
3. Bez progresji do MF, MDN, AML
4. Remisja w szpiku (histologicznie): prawidłowa komórkowość, bez trójliniowej hiperplazji, bez włóknienia retikuliny $> 1$ st.
CZĘŚCIOWA
Spełnienie 1 + 2 + 3 (bez 4)

AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa; Hct — hematokryt; MDN (*myelodysplastic neoplasm*) — nowotwór mielodysplastyczny; MF (*myelofibrosis*) — włóknienie szpiku; MPN-SAF TSS (*Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score*) — skala oceny objawów w nowotworach mieloproliferacyjnych Filadelfia-ujemnych; PLT (*platelets*) — płytki krwi; WBC (*white blood cells*) — krwinki białe

## HYDROKSYMOCZNIK W LECZENIU CZERWIENICY PRAWDZIWEJ

Hydroksymocznik był dotychczas standardowym leczeniem cytoredukcyjnym pierwszej linii pacjentów z PV wysokiego ryzyka ze względu na udowodnioną skuteczność terapii HU w tej grupie chorych oraz korzystny profil bezpieczeństwa leku, przy czym należy pamiętać o 20% ryzyku rozwoju wtórnych do długotrwałej terapii HU nowotworów [22–25]. Leczenie za pomocą HU wykazuje wyższą nad leczeniem wyłącznie upustami krwi w postaci istotnego zmniejszenia ryzyka powikłań zakrzepowych [24, 25]. Pod wpływem leczenia HU obserwuje się 90% odsetek odpowiedzi hematologicznych (w tym 24% odpowiedzi całkowitych i 66% częściowych), jednak u jednej czwartej leczonych nie udaje się uzyskać optymalnej kontroli choroby z powodu rozwoju oporności lub nietolerancji [26]. Część z nich nadal wymaga okresowych flebotomii w celu utrzymania Hct na pożądanym poziomie [27]. Około 20–25% leczonych przerywa terapię, najczęściej z powodu suboptymalnej odpowiedzi lub jej braku. Inne przyczyny przerwania terapii HU obejmują nietolerancję oraz progresję choroby [26, 28, 29]. Czynniki istotnie związanymi z opornością na HU lub jego nietolerancją są: niskie wyjściowe stężenie hemoglobiny, wiek powyżej 60 lat oraz splenomegalia [30]. Oporność oraz nietolerancja HU są niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi przebiegu PV, ponieważ łączą się z gorszym przeżyciem w związku ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby do post-PV MF i AML. Ryzyko transformacji do fazy zwłóknieniowej w ciągu 5 i 10 lat wynosi odpowiednio 3% i 17% u pacjentów, u których rozwinęła się oporność bądź nietolerancja HU oraz 1,5% i 6,7% w grupie chorych niespełniających kryteriów oporności lub nietolerancji. Większe odsetki 5-letnich transformacji obserwuje się u pacjentów z niepowodzeniem redukcji masywnej splenomegalii (14% vs 1,6%) oraz rozwijających cytopenie (10% vs 1,6%). Nie obserwuje się prostej zależności między opornością bądź nietolerancją HU a progresją PV do AML. Analiza poszczególnych kryteriów oporności/nietolerancji wykazała, że rozwój cytopenii podczas leczenia HU koreluje ze zwiększonym ryzykiem progresji do AML (28% vs 0,8% w ciągu 5 lat) [31].

W tabeli 1 przedstawiono kryteria ELN odpowiedzi klinicznej na leczenie PV [32].

W tabeli 2 przedstawiono zmodyfikowane kryteria oporności i nietolerancji hydroksymocznika u chorych leczonych tym lekiem z powodu czerwienicy prawdziwej.

W przypadku braku optymalnej odpowiedzi na HU lub jego nietolerancji, w kolejnej linii leczenia cytoredukcyjnego zalecane jest stosowanie preparatów IFN  $\alpha$ -2a i IFN  $\alpha$ -2b lub ruksolitynibu, a u starszych pacjentów z ograniczoną przewidywaną długością życia można rozważyć busulfan [5, 10].

Dane z ostatnio prowadzonych badań porównujących skuteczność podawania preparatów PegIFN  $\alpha$ -2a i RopegIFN  $\alpha$ -2b w porównaniu z terapią HU w leczeniu cytoredukującym pierwszego wyboru [34, 35] wskazują na konieczność zrewidowania zaleceń dotyczących leczenia cytoredukującego pierwszej linii u chorych na PV. Interferon istotnie zmniejsza ryzyko progresji do MF, wydłuża przeżycie całkowite i zmniejsza ryzyko zgonu. Mediana czasu wolnego od progresji do MF (MFS, *myelofibrosis-free survival*) wynosi w PV 23,8 lat: dla rIFN-a (w tym rekombinowany IFN  $\alpha$ -2a, rekombinowany IFN  $\alpha$ -2b oraz PegIFN  $\alpha$ -2a), HU i leczenia wyłącznie upustami krwi (PHL-O, *phlebotomy-only*) wynosi odpowiednio 32,5; 22,6 oraz 20,5 lat ( $p < 0,001$ ). Mediana OS wynosi w PV 26,7 lat: dla rIFN-a, HU i PHL-O jest to odpowiednio 27,7; 25,9 i 21,3 lat ( $p < 0,01$ ). Pacjenci w grupie leczonej interferonem mieli niższe ryzyko rozwoju MF i zgonu w porównaniu z pacjentami leczonymi HU i PHL-O: interferon redukowało roczne ryzyko post-PV MF i roczne ryzyko zgonu odpowiednio o 6% i 8% [36]. Pegylowane formy interferonu PegIFN  $\alpha$ -2a i RopegIFN  $\alpha$ -2b są preferowane u osób uprzednio nieleczonych, które nie ukończyły 60. roku życia, bez epizodu zatorowości lub zakrzepicy w wywiadzie, jednak wymagających wdrożenia leczenia cytoredukcyjnego, o ile nie istnieją u nich przeciwwskazania do tych leków. Pegylowane interferony należy rozważyć u chorych z dużym zapotrzebowaniem na flebotomie ( $> 6$  rocznie), z uporczywym świądem skóry, objawową splenomegalią lub przewlekłymi objawami zaburzeń mikrokrążenia [5]. Ruksolitynib w leczeniu PV jest zalecany w przypadku oporności zarówno na HU, jak i pegylowane preparaty IFN-2  $\alpha$ , jednak stwierdzenie oporności na interferon nie jest czynnikiem koniecznym do rozpoczęcia leczenia ruksolitynibem, oraz u pacjentów z post-PV MF, a także u chorych cierpiących na świąd oporny na leczenie lub z objawową splenomegalią [5]. Obowiązująca rejestracja ruksolitynibu umożliwia leczenie

**Tabela 2.** Kryteria zmiany terapii cytoredukcyjnej u chorych na czerwieńcę prawdziwą leczonych hydroksymocznikiem [7, 33]. Zalecana jest zmiana, jeśli spełnione jest przynajmniej jedno z poniższych kryteriów z kategorii „oporność” (nieodstateczna odpowiedź kliniczna) lub „nietolerancja”:

OPORNOŚĆ	NIETOLERANCJA
<p><b>Po 3 miesiącach leczenia dawką <math>\geq 2\text{ g/d}</math> (lub <math>2,5\text{ g/d}</math> u osób <math>&gt; 85\text{ kg m.c.}</math>):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• potrzeba flebotomii w celu utrzymania <math>\text{Hct} &lt; 45\%</math> <b>LUB</b></li> <li>• <math>\text{PLT} &gt; 400 \times 10^9/\text{l}</math> <b>oraz</b> <math>\text{WBC} &gt; 10 \times 10^9/\text{l}</math> <b>lub</b></li> <li>• mniejsza niż 50% redukcja wielkości śledziony wystającej spod lewego łuku żebrowego na <math>\geq 10\text{ cm}</math> (badanie palpacyjne) <b>lub</b></li> <li>• brak całkowitego ustąpienia objawów związanych z powiększoną śledzioną <b>lub</b></li> </ul> <p><b>Kryteria według ELN</b></p> <p><b>Po 3 miesiącach leczenia każdą dawką HU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\text{PLT} &gt; 1,000 \times 10^9/\text{l}</math> <b>lub</b></li> <li>• objawy z mikrokrążenia <b>lub</b></li> <li>• narastająca leukocytoza (<math>\geq 100\%</math> wzrost, jeśli początkowo <math>\text{WBC} &lt; 10 \times 10^9/\text{l}</math> <b>lub</b> <math>\geq 50\%</math> wzrost, jeśli początkowo <math>\text{WBC} &gt; 10 \times 10^9/\text{l}</math>) <b>lub</b></li> <li>• przetrwała <math>\text{WBC} &gt; 15 \times 10^9/\text{l}</math> <b>lub</b></li> </ul> <p><b>Po roku leczenia HU w tolerowanej dawce:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• objawowa lub narastająca splenomegalia (<math>o &gt; 5\text{ cm}</math> spod lewego łuku żebrowego (badanie palpacyjne)) <b>lub</b></li> <li>• potrzeba <math>\geq 6</math> flebotomii w celu utrzymania <math>\text{Hct} &lt; 45\%</math> <b>lub</b></li> </ul> <p>Nasilone objawy konstytucjonalne (dawka <math>\geq 1,5\text{ g/d HU}</math> przez <math>\geq 4</math> miesiące):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\text{MPN-SAF TSS} \geq 20</math> pkt <b>lub</b></li> <li>• świąd skóry w nasileniu wg <math>\text{MPN-SAF TSS}</math> 10 przez przynajmniej 6 miesięcy</li> </ul>	<p><b>W trakcie leczenia najmniejszą dawką HU pozwalającą uzyskać przynajmniej częściową odpowiedź kliniczną*:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\text{ANC} &lt; 1000 \times 10^9/\text{l}</math> <b>lub</b></li> <li>• <math>\text{PLT} &lt; 100 \times 10^9/\text{l}</math> <b>lub</b></li> <li>• <math>\text{Hb} &lt; 100\text{ g/l}</math> <b>lub</b></li> </ul> <p><b>W trakcie leczenia każdą dawką HU</b> pojawienie się jednego z objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• owrzodzenie podudzi <b>lub</b></li> <li>• niemelanotyczny rak skóry <b>lub</b></li> <li>• objawy skórno-śluzówkowe</li> <li>• powikłania naczyniowe: klinicznie istotne krwawienie, zakrzepica żylna lub tętnicza</li> <li>• objawy w przewodzie pokarmowym</li> <li>• zapalenie płuc <b>lub</b> gorączka</li> <li>• każda nietolerancja niehematologiczna HU st. 3 lub 4 albo przedłużająca się toksyczność HU st. 2 według CTCAE</li> </ul>

\*Kryteria odpowiedzi klinicznej w czerwieńcy prawdziwej według *European Leukemia.Net* (ELN). ANC (*absolute neutrophil count*) — bezwzględna liczba neutrofilii; CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) — skala oceny toksyczności leczenia; Hb — hemoglobina; Hct — hematokryt; HU (*hydroxyurea*) — hydroksymocznik; MPN-SAF TSS (*Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score*) — skala oceny objawów w nowotworach mieloproliferacyjnych Filadelfia-ujemnych; PLT (*platelets*) — płytki krwi; WBC (*white blood cells*) — krwinki białe

dorosłych pacjentów z PV, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie HU. Z tego powodu u chorych z niepowodzeniem terapii preparatem IFN  $\alpha$ -2a bądź IFN  $\alpha$ -2b stosowanym w pierwszym rzucie leczenia cytoredukcyjnego należy podjąć próbę terapii HU, następnie w razie oporności lub pojawienia się nietolerancji tego leku można zastosować ruksolitynib.

Dane z badań randomizowanych dostarczają argumentów przemawiających za stosowaniem ruksolitynibu w przypadku oporności lub nietolerancji HU. Wykazano wyższość ruksolitynibu nad ramionami z najlepszą dostępną terapią (BAT, *best available therapy*) w których w większości przypadków stosowano HU, pegylowany IFN-2a lub HU w połączeniu z pegylowanym IFN-2a, w postaci większego odsetka odpowiedzi całkowitych, lepszej kontroli objawów, dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji oraz mniejszego odsetka incydentów zakrzepowych [37, 38].

## PODSUMOWANIE

Hydroksymocznik jest lekiem powszechnie stosowanym w praktyce klinicznej od wielu lat, między innymi jako leczenie cytoredukcyjne u chorych na PV wysokiego ryzyka. Zwykle jest dobrze tolerowany, jest tani i ma wygodną doustną formę. Stosowanie HU zapobiega powikłaniom zakrzepowym i wydłuża przeżycie całkowite w porównaniu z leczeniem przy użyciu upustów krwi. Szersza dostępność leków modyfikujących przebieg PV, między innymi poprzez

redukcję obciążenia zmutowanym allelem *JAK2 V617F*, takich jak interferony i inhibitor kinaz JAK — ruksolitynib, sprawia, że konieczne jest bardziej precyzyjne określenie kryteriów kwalifikujących do poszczególnych grup ryzyka i zrewidowanie dotychczasowych zaleceń dotyczących leczenia cytoredukcyjnego. HU wciąż pozostaje wartościowym lekiem w terapii cytoredukcyjnej pierwszej linii w grupie pacjentów z PV wysokiego ryzyka wymagających szybkiej redukcji liczby erytrocytów i obniżenia hematokrytu. HU nie ustępuje skutecznością interferonom w leczeniu krótkoterminowym, jednak w dłuższej perspektywie efekty leczenia pegylowanymi preparatami IFN-2a są lepsze ze względu na osiągnięte dłuższe przeżycie chorych i skuteczniejsze zabezpieczenie ich przed ewolucją PV do MF. HU ma swoje zastosowanie także w leczeniu skojarzonym PV w początkowej fazie leczenia interferonami, zapewniając dobrą kontrolę parametrów czerwonokrwinkowych. Lek ten nie powinien już jednak stanowić standardu w przewlekłym leczeniu PV. Szczególnie dotyczy to grupy młodych dorosłych, u których zapewnienie długotrwałego przeżycia wolnego od powikłań zatorowo-zakrzepowych i transformacji we włóknienie szpiku lub ostrą białaczkę szpikową stanowi bardzo istotny cel terapii. Aktualne zmodyfikowane kryteria oporności i nietolerancji HU mogą być pomocne w ocenie przebiegu leczenia PV tym lekiem i w podjęciu decyzji o zmianie leczenia cytoredukcyjnego w odpowiednim czasie i zastosowaniu leków wpływających na mechanizmy patogenetyczne leżące u podstaw rozwoju PV oraz na przebieg tej choroby.



## Informacje o artykule i deklaracje

### Finansowanie

Brak.

### Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

### Materiały dodatkowe

Brak.

### Oświadczenie dotyczące etyki

Autorzy oświadczają, że nie uzyskano świadomej zgody pacjentów na publikację, ponieważ opublikowane dane nie pozwalają na ich identyfikację.

### Podziękowania

Nie załączono.

### Wkład autorski

WML, AI, JZ, TS — krytyczny przegląd piśmiennictwa, przygotowanie tekstu.

## Piśmiennictwo

- Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, et al. Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2018; 379(15): 1416–1430, doi: [10.1056/NEJMoa1716614](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716614), indexed in Pubmed: 30304655.
- Regimbeau M, Mary R, Hermetet F, et al. Genetic background of polycythemia vera. *Genes (Basel)*. 2022; 13(4): 637, doi: [10.3390/genes13040637](https://doi.org/10.3390/genes13040637), indexed in Pubmed: 35456443.
- Frydecka I. Czerwienica prawdziwa. W: Gajewski P. red. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2022: 1860–1863.
- Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. T. 2. PTOK, Warszawa 2021.
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023; 98(9): 1465–1487, doi: [10.1002/ajh.27002](https://doi.org/10.1002/ajh.27002), indexed in Pubmed: 37357958.
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013; 368(1): 22–33, doi: [10.1056/nejmoa1208500](https://doi.org/10.1056/nejmoa1208500), indexed in Pubmed: 23216616.
- Marchetti M, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. *Lancet Haematol*. 2022; 9(4): e301–e311, doi: [10.1016/S2352-3026\(22\)00046-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00046-1), indexed in Pubmed: 35358444.
- Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Adv*. 2016; 1(1): 21–30, doi: [10.1182/bloodadvances.2016000216](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016000216), indexed in Pubmed: 29296692.
- Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2020; 189(2): 291–302, doi: [10.1111/bjh.16380](https://doi.org/10.1111/bjh.16380), indexed in Pubmed: 31945802.
- McMullin MF, Harrison CN, Ali S, et al. BSH Committee. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2019; 184(2): 176–191, doi: [10.1111/bjh.15648](https://doi.org/10.1111/bjh.15648), indexed in Pubmed: 30478826.
- Treatment of polycythaemia vera by radiophosphorus or busulphan: a randomized trial. "Leukemia and Hematosarcoma" Cooperative Group, European Organization for Research on Treatment of Cancer (E.O.R.T.C.). *Br J Cancer*. 1981; 44(1): 75–80, doi: [10.1038/bjc.1981.150](https://doi.org/10.1038/bjc.1981.150), indexed in Pubmed: 7020738.
- Alvarez-Larrán A, Martínez-Avilés L, Hernández-Boluda JC, et al. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. *Ann Hematol*. 2014; 93(12): 2037–2043, doi: [10.1007/s00277-014-2152-7](https://doi.org/10.1007/s00277-014-2152-7), indexed in Pubmed: 24981691.
- Dresler WF, Stein R. Über den Hydroxylharnstoff. *Justus Liebig's Ann Chem*. 1869; 150(3): 242–252, doi: [10.1002/jlac.18691500212](https://doi.org/10.1002/jlac.18691500212).
- Stearns B, Losee KA, Bernstein J. Hydroxyurea: a new type of potential antitumor agent. *J Med Chem*. 1963; 6(35): 201, doi: [10.1021/jm00338a026](https://doi.org/10.1021/jm00338a026), indexed in Pubmed: 14188794.
- Timson J, Timson J. Hydroxyurea. *Mutat Res*. 1975; 32(2): 115–132, doi: [10.1016/0165-1110\(75\)90002-0](https://doi.org/10.1016/0165-1110(75)90002-0), indexed in Pubmed: 765790.
- Spivak JL, Hasselbalch H. Hydroxycarbamide: a user's guide for chronic myeloproliferative disorders. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011; 11(3): 403–414, doi: [10.1586/era.11.10](https://doi.org/10.1586/era.11.10), indexed in Pubmed: 21417854.
- Rosner F, Rubin H, Parise F. Studies on the absorption, distribution, and excretion of hydroxyurea (NSC-32065). *Cancer Chemother Rep*. 1971; 55(2): 167–173, indexed in Pubmed: 5286990.
- Mathur A, Edman J, Liang L, et al. Skin cancer in essential thrombocythaemia and polycythaemia vera patients treated with hydroxycarbamide. *EJHaem*. 2022; 3(4): 1305–1309, doi: [10.1002/jha2.551](https://doi.org/10.1002/jha2.551), indexed in Pubmed: 36467813.
- Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013; 27(9): 1874–1881, doi: [10.1038/leu.2013.163](https://doi.org/10.1038/leu.2013.163), indexed in Pubmed: 23739289.
- Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al. ECLAP Investigators. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood*. 2005; 105(7): 2664–2670, doi: [10.1182/blood-2004-09-3426](https://doi.org/10.1182/blood-2004-09-3426), indexed in Pubmed: 15585653.
- Björkholm M, Derolf AR, Hultcrantz M, et al. Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol*. 2011; 29(17): 2410–2415, doi: [10.1200/JCO.2011.34.7542](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.7542), indexed in Pubmed: 21537037.
- Wang R, Shallis RM, Stempel JM, et al. Second malignancies among older patients with classical myeloproliferative neoplasms treated with hydroxyurea. *Blood Adv*. 2023; 7(5): 734–743, doi: [10.1182/bloodadvances.2022008259](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008259), indexed in Pubmed: 35917456.
- Hansen IO, Sørensen AL, Hasselbalch HC. Second malignancies in hydroxyurea and interferon-treated Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Eur J Haematol*. 2017; 98(1): 75–84, doi: [10.1111/ejh.12787](https://doi.org/10.1111/ejh.12787), indexed in Pubmed: 27471124.
- Fruchtman SM, Mack K, Kaplan ME, et al. From efficacy to safety—a polycythemia vera study group report on Hydroxyurea in patients with polycythemia ver. *Semin Hematol*. 1997; 34(1): 17–23, indexed in Pubmed: 9025158.
- Barbui T, Vannucchi AM, Finazzi G, et al. A reappraisal of the benefit-risk profile of hydroxyurea in polycythemia vera: A propensity-matched study. *Am J Hematol*. 2017; 92(11): 1131–1136, doi: [10.1002/ajh.24851](https://doi.org/10.1002/ajh.24851), indexed in Pubmed: 28699191.
- Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood*. 2012; 119(6): 1363–1369, doi: [10.1182/blood-2011-10-387787](https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-387787), indexed in Pubmed: 22160617.
- Demuyneck T, Verhoef G, Delforge M, et al. Polycythemia vera and hydroxyurea resistance/intolerance: a monocentric retrospective analysis. *Ann Hematol*. 2019; 98(6): 1421–1426, doi: [10.1007/s00277-019-03654-6](https://doi.org/10.1007/s00277-019-03654-6), indexed in Pubmed: 30919072.
- Parasuraman S, DiBonaventura M, Reith K, et al. Patterns of hydroxyurea use and clinical outcomes among patients with polycythemia vera in real-world clinical practice: a chart review. *Exp Hematol Oncol*. 2016; 1(5): 3, doi: [10.1186/s40164-016-0031-8](https://doi.org/10.1186/s40164-016-0031-8), indexed in Pubmed: 26839736.
- Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol*. 2010; 148(6): 961–963, doi: [10.1111/j.1365-2141.2009.08019.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08019.x), indexed in Pubmed: 19930182.
- Chiaranairungrot K, Kaewprechawat K, Sajai C, et al. Prevalence and clinical outcomes of polycythemia vera and essential thrombocythemia with hydroxyurea resistance or intolerance. *Hematology*. 2022; 27(1): 813–819, doi: [10.1080/16078454.2022.2105582](https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2105582), indexed in Pubmed: 35894859.
- Alvarez-Larrán A, Kerguelen A, Hernández-Boluda JC, et al. Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN). Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2016; 172(5): 786–793, doi: [10.1111/bjh.13886](https://doi.org/10.1111/bjh.13886), indexed in Pubmed: 26898196.
- Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013; 121(23): 4778–4781, doi: [10.1182/blood-2013-01-478891](https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-478891), indexed in Pubmed: 23591792.

33. Benevolo G, Vassallo F, Urbino I, et al. Polycythemia Vera (PV): Update on Emerging Treatment Options. *Ther Clin Risk Manag.* 2021; 17: 209–221, doi: [10.2147/TCRM.S213020](https://doi.org/10.2147/TCRM.S213020), indexed in Pubmed: [33758507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33758507/).
34. Beauverd Y, Ianotto JC, Thaw K, et al. Impact of cytoreductive drugs upon outcomes in a contemporary cohort of adolescent and young adults with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood.* 2023; 142(Supplement 1): 748–748, doi: [10.1182/blood-2023-185108](https://doi.org/10.1182/blood-2023-185108).
35. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Ropoginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol.* 2020; 7(3): e196–e208, doi: [10.1016/S2352-3026\(19\)30236-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30236-4), indexed in Pubmed: [32014125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32014125/).
36. Abu-Zeinah G, Krichevsky S, Cruz T, et al. Interferon-alpha for treating polycythemia vera yields improved myelofibrosis-free and overall survival. *Leukemia.* 2021; 35(9): 2592–2601, doi: [10.1038/s41375-021-01183-8](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01183-8), indexed in Pubmed: [33654206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33654206/).
37. Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, et al. Ruxolitinib versus best available therapy for polycythemia vera intolerant or resistant to hydroxycarbamide in a randomized trial. *J Clin Oncol.* 2023; 41(19): 3534–3544, doi: [10.1200/JCO.22.01935](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01935), indexed in Pubmed: [37126762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37126762/).
38. Kiladjian JJ, Zachee P, Hino M, et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2020; 7(3): e226–e237, doi: [10.1016/S2352-3026\(19\)30207-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30207-8), indexed in Pubmed: [31982039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982039/).