

Tyrozinkinázové inhibitory v léčbě starších pacientů s chronickou myeloidní leukemií – editorial

Daniela Žáčková

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Komentář k | Editorial on

Bělohávková P et al. Má věk nemocných s chronickou myeloidní leukemií při léčbě imatinibem vliv na dosaženou léčebnou odpověď? *Vnitř Lék* 2015; 61(9): 785–791.

Chronická myeloidní leukemie (CML) je onemocněním v mnohém unikátním. Jako u vůbec první nádorové choroby u ní byla zjištěna specifická chromozomální abnormalita, tzv. Filadelfský chromozom. Odhalení molekulární podstaty Filadelfského chromozomu v podobě patologického fúzního genu *BCR-ABL1* a jím kódované konstitutivně aktivované tyrozinkinázy Bcr-Abl vedlo k vývoji cílené léčby v podobě tzv. tyrozinkinázových inhibitorů (TKI), jejichž prototyp, imatinib, se stal vůbec nejrychleji schváleným protinádorovým lékem v historii. Do pozice nového zlatého standardu léčby pacientů s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi byl katalpován v roce 2001 na základě výborných výsledků dosažených v klíčové studii IRIS a výsledky dlouhodobého sledování zařazených pacientů dovolují konstatování, že zavedení imatinibu doslova revolučním způsobem změnilo dosavadní průběh tohoto onemocnění a zlepšilo prognózu jeho nositelů [1,2]. V současnosti je nabídka TKI obohacena o ještě účinnější přípravky 2. a 3. generace, nilotinib, dasatinib, bosutinib a ponatinib.

Medián věku pacientů s CML při diagnóze se v klinických studiích pohybuje mezi 46 až 55 lety, zatímco v datech získaných z epidemiologických registrů a observačních studií figuruje rozmezí mediánu věku 60 až 65 let [3,4]. Zjištění německého průzkumu, že šance pacientů mladších 65 let na zařazení do klinické studie je téměř 4krát vyšší než u starších pacientů, ještě podtrhuje fakt, že ve zmíněné studii IRIS byl věk nad 70 let přímo vylučovacím kritériem [1,4]. Na druhou stranu však má úspěšná léčba TKI za následek trvalý nárůst prevalence onemocnění a za předpokladu, že podávání TKI je prakticky doživotní či přesněji po dobu trvání jejich klinického přínosu, dá se s jistotou říci, že starších pacientů s CML bude nadále přibývat. Záměr autorů Bělohávková et al prověřit vztah věku a účinnosti imatinibu je tudíž veskrze aktuální [5].

Věk jako takový představoval před zavedením TKI do klinické praxe negativní prognostický faktor víceméně nezávisle na zvolené terapii: při léčbě cytostatiky,

interferonem a i alogenní transplantací krvetvorných buněk [6]. Výsledky některých populačních analýz již z éry TKI rovněž nevyznívají ve smyslu zásadního zlepšení přežití pacientů starších 60 či 65 let a zejména podskupiny starší 75 let. Hlavním důvodem se zdá být jistá podléčenost starší populace imatinibem, často na základě osobní intuice a obav předepisujících lékařů, či již zmíněný fakt, že právě vně klinických studií převažují pacienti starší a zatížení více komorbiditami [7,8]. Práce, které se věnovaly přímo skupinám starších pacientů léčených imatinibem, však přinesly zásadní zjištění, že jak co do podílu dosažených léčebných odezev, tak ve smyslu parametrů celkového přežití (zejména kalkulujícího jen úmrtí související s CML) a přežití bez progresu, je účinnost imatinibu srovnatelná s pacienty mladšími [9–12]. Analýza 2 060 pacientů léčených imatinibem v první linii, která vedla ke konstituci nového prognostického indexu zvaného EUTOS skóre, prokázala, že vyšší věk již v odhadu prognózy nehraje roli [13]. Podobné závěry vyplývají i z omezených dat, která jsou k dispozici pro léčbu starších pacientů pomocí TKI 2. generace, nilotinibu a dasatinibu [14,15]. Výsledky práce královéhradeckých autorů, vycházející v tomto čísle časopisu, jsou tak v souladu s publikovanými daty podporujícími užití moderní léčby TKI zcela nezávisle na věku pacientů [5].

Vyšší věk však s sebou přináší jistá specifika, která je nutno zohlednit, a to nejen při volbě příslušného přípravku, ale už při rozvaze o terapeutické strategii. Je to především vyšší pravděpodobnost výskytu přidružených onemocnění a užívání dalších léků, které je třeba zvážit s ohledem na rozdílný profil nežádoucích účinků jednotlivých TKI a riziko lékových interakcí, ke kterým může docházet při souběžném užívání TKI a dalších léků interferujících s metabolickým systémem izoenzymu CYP3A4 či léků prodlužujících QT interval. Výsledky nedávno publikovaných prací navíc ukázaly, že vyšší výskyt komorbidit je u starších pacientů léčených imatinibem spjat s horšími parametry přežití celkového a bez progresu a při léčbě dasatinibem zase

předpovídá vyšší míru nonkompliance a rizika vzniku pleurálních výpotků [16–18]. Na druhou stranu bylo prokázáno, že u pacientů značně pokročilého věku, tj. starších 75 let, nevedlo úvodní snížení dávky imatinibu právě z důvodu komorbidit a povšechné křehkosti k nežádoucímu ovlivnění účinnosti ve smyslu celkového přežití [19]. Vzhledem k faktu, že léčba TKI je perorální, plně ambulantní, poměrně nákladná a v podmínkách ČR navíc vázaná na preskripci z rukou hematologů v centrech specializované hematologické péče s nutností za lékem a sledováním jeho efektu dojíždět, je zapotřebí u staršího pacienta vždy komplexně zhodnotit jeho fyzický, mentální a sociální status coby základní předpoklad odhadu adherence k léčbě, a tím i šance na její úspěch. Jsou-li řádně uváženy a vyhodnoceny všechny zmíněné aspekty, neměla by být žádnému ze starších pacientů s CML předem upřena možnost profitovat z moderní cílené a vysoce účinné terapie.

Literatura

1. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2408–2417.
2. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F et al. International randomized study of interferon vs. STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression of events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2009; 114: Abs. No. 1126. Dostupné z WWW: <<https://ash.confex.com/ash/2009/webprogram/Paper23968.html>>.
3. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia* 2015; 29(6): 1336–1343.
4. Rohrbacher M, Berger U, Hochhaus A et al. Clinical trials underestimate the age of chronic myeloid leukemia (CML) patients. Incidence and median age of Ph/BCR-ABL-positive CML and other chronic myeloproliferative disorders in a representative area in Germany. *Leukemia* 2009; 23(3): 602–604.
5. Bělohávková P, Voglová J, Radocha J et al. Má věk nemocných s chronickou myeloidní leukémií při léčbě imatinibem vliv na dosaženou léčebnou odpověď? *Vnitř Lék* 2015; 61(9): 785–791.
6. Kantarjian HM, Keating MJ, McCredie KB et al. Old age: a sign of poor prognosis in patients with chronic myelogenous leukemia. *South Med J* 1987; 80(10): 1228–1232.
7. Björkholm M, Ohm L, Eloranta S et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. *J Clin Oncol* 2011; 29(18): 2514–2520.
8. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent trends in long-term survival of patients with chronic myelocytic leukemia: disclosing the impact of advances in therapy on the population level. *Haematologica* 2008; 93(10): 1544–1549.
9. Cortes J, Talpaz M, O'Brien S et al. Effects of age on prognosis with imatinib mesylate therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2003; 98(6): 1105–1113.
10. Rosti G, Iacobucci I, Bassi S et al. Impact of age on the outcome of patients with chronic myeloid leukemia in late chronic phase: results of a phase II study of the GIMEMA CML Working Party. *Haematologica* 2007; 92(1): 101–105.
11. Latagliata R, Breccia M, Carmosino I et al. „Real-life” results of front-line treatment with imatinib in older patients (≥ 65 years) with newly diagnosed chronic myelogenous leukemia. *Leuk Res* 2010; 34(11): 1472–1475.
12. Gugliotta G, Castagnetti F, Palandri F et al. Frontline imatinib treatment of chronic myeloid leukemia: no impact of age on outcome, a survey by the GIMEMA CML Working Party. *Blood* 2011; 117(21): 5591–5599.
13. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011; 118(3): 686–692.
14. Le Coutre PD, Turkina A, Kim DW et al. Efficacy and safety of nilotinib in elderly patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia in chronic phase: a subanalysis of the ENACT (Expanding nilotinib access in clinical trials) study. *Blood* 2009; 114: 3286. Dostupné z WWW: <<https://ash.confex.com/ash/2009/webprogram/Paper19517.html>>.
15. Latagliata R, Breccia M, Castagnetti F et al. Dasatinib is safe and effective in unselected chronic myeloid leukaemia elderly patients resistant/intolerant to imatinib. *Leuk Res* 2011; 35(9): 1164–1169.
16. Breccia M, Luciano L, Latagliata R et al. Age influences initial dose and compliance to imatinib in chronic myeloid leukemia elderly patients but concomitant comorbidities appear to influence overall and event-free survival. *Leuk Res* 2014; 38(10): 1173–1176.
17. Iurlo A, Uberti A, Artuso S et al. Comorbidities and polypharmacy impact on complete cytogenetic response in chronic myeloid leukaemia elderly patients. *Eur J Intern Med* 2014; 25(1): 63–66.
18. Breccia M, Latagliata R, Stagno F et al. Charlson comorbidity index and adult comorbidity evaluation-27 scores might predict treatment compliance and development of pleural effusions in elderly patients with chronic myeloid leukemia treated with second-line dasatinib. *Haematologica* 2011; 96(10): 1457–1461.
19. Latagliata R, Ferrero D, Iurlo A et al. Imatinib in very elderly patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: a retrospective study. *Drugs Aging* 2013; 30(8): 629–637.

MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D.

✉ dzackova@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 29. 7. 2015