

a/alebo existujúcim artériovým ochorením pre nezanedbateľné riziko vzniku artériových obliterujúcich komplikácií (35, 49). Liečbu dasatinibom by sme mali dôkladne zvážiť u starších pacientov s chronickými ochoreniami pľúc a pleury z dôvodu zvýšeného rizika vzniku pleurálnych výpotkov, prípadne je na zváženie liečba nižšími dávkami (7, 28, 46).

Dôležitým míľnikom v liečbe TKI je miera poklesu BCR-ABL1 transkriptu po 3 mesiacoch liečby. Toto vyšetrenie nám pomôže včas identifikovať skupinu pacientov, ktorí nemusia dosiahnuť optimálnu liečebnú odpoveď a zvážiť skôr zmenu na iný TKI. Jednou z prvých prác, ktoré sa zaoberali touto problematikou je aj práca kolektívu autorov Hemato-onkologickej kliniky LF UP a FN v Olomouci, ktorí hodnotili hladinu molekulej odpovede po 3 mesiacoch liečby imatinibom v štandardnej dávke 400 mg denne u 54 novodiagnostikovaných pacientov (57). Medián hladín BCR-ABL1(IS) transkriptov bol u všetkých pacientov 4,354 (0,041–29,360). V práci sa potvrdili údaje z literatúry, že pacienti s hlbšou molekulejovou odpoveďou po 3 mesiacoch liečby majú väčšiu pravdepodobnosť dosiahnuť kompletnú cytogenetickú remisiu po 12 mesiacoch liečby a lepšie prežívanie bez progresie (58). Hodnota BCR-ABL1 (IS) po 3 mesiacoch liečby taktiež predpovedá následné dosiahnutie hlbkej molekulejovej odpovede po 1 roku liečby.

U pacientov s rezistenciou na TKI v 1. línii sa výber ďalšej liečby riadi prítomnosťou mutácií v BCR/ABL doméne (tab. 2), dôkazom prídavných cytogenetických zmien v kostnej dreni, vekom pacienta a jeho súbežne prebiehajúcimi ochoreniami. Dôležité je pred zmenou liečby posúdiť compliance a toleranciu pacienta na TKI a vylúčiť nepravidelné užívanie liekov z jeho strany. U pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc sa pokiaľ to je možné snažíme uprednostniť iný TKI než dasatinib a v prípade kardiologických ochorení dôkladne zvažujeme vhodnosť liečby nilotinibom a ponatinibom u starších pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi. Liečebnú odpoveď v 2. a vyššej línii opäť hodnotíme v pravidelných intervaloch podľa ELN odporúčaní (14).

## Alogénna transplantácia krvotvorných buniek

Alogénna transplantácia krvotvorných buniek (TKB) predstavovala pred érou TKI jediný možný kuratívny prístup v liečbe pacientov s CML. Limitovaná však bola vekom pacienta (pacienti s vyšším vekom a pridruženými ochoreniami neboli vhodní kandidáti na TKB) a dostupnosťou HLA zhodného darcu. Prvá úspešná alogénna transplantácia kostnej drene u pacienta s CML bola realizovaná už v roku 1967 a išlo o transplantáciu od syngénneho darcu (59). Po roku 2002 zavedením imatinibu do liečby CML začal počet pacientov transplantovaných pre CML v chronickej fáze významne klesať a v súčasnosti patrí CML medzi zriedkavé indikácie alogénnej TKB.

Craddock publikoval v roku 2018 indikačné kritériá pre zvažovanie alogénnej TKB u pacientov s CML: u pacientov v chronickej fáze sa odporúča zvážiť TKB pri zlyhaní TKI v 1. línii a významnej pravdepodobnosti neoptimálnej odpovede aj na TKI 2. línii; v prípade mutácie T315I ak pacient neodpovedá alebo zlyhá na liečbe ponatinibom a v prípade opakovaných cytopénií ťažkého stupňa, ktoré limitujú adekvátne dávkovanie TKI a neumožnia tak dosiahnuť u pacienta optimálnu liečebnú odpoveď (60). U pacientov v akcelerovanej a najmä v blastovej fáze je potrebné alogénnu TKB zvážiť včas u každého vhodného pacienta a čo

najskôr realizovať HLA typizáciu pacienta a jeho súrodencov, a v prípade nedostupnosti HLA zhodného súrodencu začať vyhľadávanie nepríbuzného darcu v databáze registra darcov krvotvorných buniek. Alogénnu TKB sa v pokročilých štádiách CML odporúča realizovať až po dosiahnutí 2. chronickej fázy.

## Problematika starších pacientov s CML

Medián veku pri diagnóze CML je na základe epidemiologických údajov 65 rokov (61). Vďaka úspešnej liečbe TKI sa predlžuje prežívanie pacientov s CML, počet starších pacientov v ambulanciách hematológov sa zvyšuje a stúpajúci trend pozorujeme aj v prevalencii CML (Obr. 4). Problematika liečby starších pacientov s CML je preto veľmi aktuálna. U starších pacientov s CML sa častejšie v klinickej praxi stretávame s pridruženými ochoreniami, liekovými interakciami ako aj problémami s dodržiavaním liečebného režimu. Keďže liečba TKI je viazaná na klinické centrá (často vzdialené od miesta bydliska pacienta), môžu mať mnohí seniori problém dochádzať na pravidelné kontroly, čo zhoršuje spoluprácu pacienta pri liečbe a môže negatívne ovplyvniť jej výsledky.

Pred érou TKI (pri liečbe chemoterapiou a interferónom) bol vyšší vek považovaný za nepriaznivý prognostický faktor (skóre podľa Sokala, Hasfordov index) (4). Starší pacienti boli diskriminovaní z možnosti alogénnej TKB. Starší pacienti a pacienti s pridruženými ochoreniami neboli zahrnutí do väčšiny klinických štúdií. S nástupom imatinibu do liečby CML začali pribúdať skúsenosti s liečbou starších pacientov TKI nielen v zahraničných centrách, ale aj v centrách v Českej a Slovenskej republike. Analýza 2 060 pacientov liečených imatinibom v 1. línii dokázala, že vyšší vek pacienta nezohráva takú dôležitú úlohu pri odhade prognózy a viedla k zavedeniu tzv. EUTOS skóre (uplatňuje percento bazofilov v náteri periférnej krvi a veľkosť sleziny) (62).

V retrospektívnej analýze výsledkov liečby pacientov s CML v registri CAMELIA sa nezistila horšia odpoveď na liečbu u starších pacientov ani pravdepodobnosť prežívania bez progresie nebola horšia v porovnaní s mladšími pacientami (63). Horšie výsledky mala menšia skupina pacientov (40 pacientov, 6,1 %), ktorí neboli liečení TKI v 1. línii: 25,2 % prežívanie po 5 rokoch vs. 88,9 %;  $p = 0,001$ . Kolektív autorov Bělohávková et al nedokázal vplyv veku v čase diagnózy na dosiahnutie liečebnej odpovede u 103 pacientov s CML s mediánom veku 55 rokov liečených imatinibom (64). V skupine starších pacientov (35 pacientov s mediánom veku pri diagnóze 70 rokov) autori pozorovali častejší výskyt hematologickej toxicity ( $p = 0,0059$ ) v porovnaní skupinou mladších pacientov (68 pacientov, medián veku pri diagnóze 43 rokov), no nedokázal sa štatisticky významný rozdiel horšej cytogenetickej a molekulejovej odpovede v 12. a 18. mesiaci liečby ( $p = 0,1378$  a  $p = 0,0974$ ).

Vyšší vek by nemal byť prekážkou účinnej liečby TKI. Pred začatím liečby sa odporúča komplexné klinické vyšetrenie staršieho pacienta v spolupráci s internistami za účelom posúdenia pridružených ochorení a prevencie možných kardiovaskulárných a metabolických komplikácií (najmä v prípade nilotinibu a ponatinibu) a liekových interakcií. Nevyhnutné je posúdiť aj sociálnu situáciu pacienta. Odopretie TKI staršiemu pacientovi zhoršuje jeho prognózu a skracuje prežívanie.