

Cílená léčba chronické myeloidní leukemie u starších pacientů – editorial

Edgar Faber

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Tomáš Papajík, 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.

V hematologům dobře známém vtipu se na otázku, proč se při provádění transplantací kostní dřeně historicky postupně zvyšoval věk transplantovaných pacientů, odpovídá, že tomu tak bylo proto, že současně stárli lékaři, kteří ty transplantace prováděli. Pravda je samozřejmě jiná a spočívá v postupném zvyšování zkušeností, zavádění nových léků nebo léčebných postupů, jakými byly třeba přípravné režimy s redukovanou intenzitou. Určitou analogii lze pozorovat i u cílené léčby chronické myeloidní leukemie (CML) inhibitory tyrozinové kinázy (TKI). Určitou dobu trvalo, než lékaři získali dostatečné zkušenosti s podáváním TKI starším pacientům, protože ti jsou zejména pro komorbiditu diskriminováni při zařazování do klinických studií [1]. Zpočátku dokonce docházelo i k diskusím, zda je medicínsky odůvodnitelné nasadit TKI pacientovi ve věku nad 85 let, vzhledem k tomu, že účinnost běžné cytostatické léčby hydroxyureou může v tomto věku při předpokládané pravděpodobnosti přežití teoreticky postačovat. Je zbytečné zdůrazňovat, že podobné debaty (vedené často i z důvodu velkého rozdílu v ceně mezi drahou cílenou léčbou TKI a levnou perorální chemoterapií) neměly být jako neetické vůbec vedeny.

Starší pacienti s CML měli před zavedením TKI podstatně horší prognózu, což se projevilo při designu prognostických faktorů. Sokalův index a Hasfordovo (označováno často jako Euro) skóre obsahují jako jeden z faktorů věk [2,3]. V retrospektivní analýze výsledků léčby pacientů s CML po roce 2000 v registru CAMELIA se kromě jiného také potvrdilo, že starší pacienti ve věku nad 65 let sice celkově přežívali hůře, ale jejich odezva na léčbu a pravděpodobnost přežití bez progresu nebyly horší než u mladších pacientů [4]. Na druhé straně malá část pacientů (40 osob, 6,1 % z celého souboru), u nichž nebyla použita cílená léčba TKI, měla statisticky významně horší přežití ve srovnání s nemocnými léčenými TKI v první linii (pravděpodobnost přežití v 5 letech 25,2 % vs 88,9 %; $p = 0,001$). Tato skupina jinak léčených pacientů byla významně starší (medián 66 let) [4]. Podle podobných analýz ve švédském a americkém registru se po zavedení TKI zlepšila

prognóza ve všech věkových kategoriích, ale v nejvyšších věkových skupinách relativně nejméně [5,6].

Během posledních let bylo v zahraničí publikováno několik studií, které dokazují, že starší pacienti s CML mohou při cílené léčbě TKI podané v první linii dosáhnout srovnatelné léčebné odezvy a přežití jako mladší nemocní [7–10]. Na všechny tyto studie odkazuje ve svém příspěvku, který se pravděpodobně jako první v české literatuře věnuje problematice odezvy starších pacientů s CML na léčbu TKI, Bělohávková et al [11]. Ve své analýze potvrdili, že 35 pacientů s mediánem věku 70 let (s rozpětím 61–86 let) ve srovnání se skupinou 68 mladších pacientů ve věku 19–59 let (medián 43 let) nedosáhlo statisticky významně horší cytogenetické ani molekulární odezvy hodnocené ve 12. a 18. měsíci ($p = 0,1378$ a $p = 0,0974$). Rozdíl v celkovém přežití byl sice statisticky významný (pro přežití po 10 letech sledování 64 % vs 98 %; $p = 0,0003$), nicméně podobně jako v registru CAMELIA rozdíl přežití bez progresu mezi oběma skupinami statistickou významnost nedosahuje (resp. v případě analýzy Bělohávkové et al jí dosahuje pouze hraničně; $p = 0,0452$), což lze v obou případech vysvětlit jinými příčinami úmrtí u starších pacientů. Signifikantně horší pravděpodobnost v dosažení hematologické odezvy ve 3. měsíci ($p = 0,0068$) souvisí pravděpodobně s pozorovanou významnější hematologickou toxicitou u starších pacientů ($p = 0,0059$), která přes srovnatelné dávkování imatinibu nejspíše vedla během prvních týdnů léčby k častějšímu přerušení terapie. Toxicita léčby TKI může být výraznější zejména u starších žen [12], které paradoxně v článku Bělohávkové tvoří 60 % ze skupiny starších pacientů (CML se vyskytuje častěji u mužů). Důležité je ještě upozornit na rozdíl v délce sledování starších a mladších pacientů v příspěvku hradeckých autorů. Autoři neuvádějí sice jeho statistickou významnost, ale 27měsíční rozdíl v mediánu sledování pacientů (65 měsíců u starších a 92 měsíců u mladších) svědčí pravděpodobně o tom, že imatinib byl u starších pacientů v léčbě přece jen indikován z historického hlediska o něco později než u mladších nemocných.

S prodlužujícím se přežitím celé populace roste podíl starších pacientů, které internisté i hematologové léčí

ve svých ambulancích. Ne jinak tomu bude s nemocnými s CML, která se vyskytuje nejčastěji právě u seniorů. Česká republika má ve srovnání se státy západní Evropy v současné léčbě CML jednu velkou výhodu. Pacienti jsou centralizováni do velkých (transplantačních) center, takže lékaři v těchto centrech mají velmi velké zkušenosti a dokáží vést léčbu určitě lépe, než jejich kolegové na Západě, kteří léčí 2 nebo 3 pacienty. Paradoxně pro starší (a zejména komorbidní) osoby může však model centrálně organizované péče znamenat komplikaci. Když je totiž pacient po stanovení diagnózy seznámen s tím, že bude muset kvůli léčbě dojíždět často desítky až stovky kilometrů do vzdáleného transplantačního centra, stává se někdy, že léčbu v centru odmítne. Nejčastějším důvodem je právě přílišná náročnost dojíždění na větší vzdálenost. Starší pacient při komplikovaném transportu preferuje lepší dostupnost léčby (v tomto případě hydroxyureou u spádového hematologa) na úkor kvality péče v transplantačním centru (kde by byl léčen TKI). Pojišťovny by v takových případech mohly umožnit výjimku s tím, že léčba by byla vedena na nejbližším „ne-centrovém“ hematologickém pracovišti a do centra by putoval pouze vzorek krve nebo kostní dřeň pacienta k posouzení molekulární nebo cytogenetické odezvy. Při problémech by samozřejmě mohlo být konzultováno vyšší pracoviště. Tato možnost by nepochybně zvýšila dostupnost TKI pro nejstarší a komorbidní pacienty. V situaci, v níž se každou chvíli očekává dostupnost podstatně levnějších generických přípravků imatinibu, by tento postup mohl být akceptovatelný i pro pojišťovny primárně sledující především ekonomické ukazatele.

Literatura

1. 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.

2. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63(4): 789–799.
3. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R et al. A new prognostic score for the survival of patients with chronic myeloid leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(11): 850–858.
4. Faber E, Mužík J, Koza V et al. Treatment of consecutive patients with chronic myeloid leukemia in the cooperating centers from the Czech Republic and the whole Slovakia after 2000 – a report from the CAMELIA Registry. *Eur J Haematol* 2011; 87(2): 157–168.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Sheehy OM, Irvine AE, Cuthbert RJ et al. Use of imatinib mesylate in elderly patients in Northern Ireland: evidence of comparable haematological and molecular responses to younger patients. *Hematology* 2008; 13(3): 133–136.
10. Sanchez-Guijo FM, Duran S, Galende J et al. Evaluation of tolerability and efficacy of imatinib mesylate in elderly patients with chronic phase CML: ELDERGLI study. *Leuk Res* 2011; 35(9): 1184–1187.
11. 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.
12. Gotta V, Bouchet S, Widmer N et al. Large-scale imatinib dose-concentration-effect study in CML patients under routine care conditions. *Leuk Res* 2014; 38(7): 764–772.

prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.

✉ edgar.faber@fnol.cz

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

www.fnol.cz

Doručeno do redakce 10. 8. 2015