

Má věk nemocných s chronickou myeloidní leukemií při léčbě imatinibem vliv na dosaženou léčebnou odpověď?

Petra Bělohávková, Jaroslava Voglová, Jakub Radocha, Pavel Žák

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.

Souhrn

Úvod: Léčba chronické myeloidní leukemie (CML) tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) výrazně ovlivnila přežití nemocných všech věkových kategorií. V naší práci retrospektivně analyzujeme dosaženou léčebnou odpověď a toxicitu léčby imatinibem podle věku pacientů (≤ 60 let vs > 60 let). Tito nemocní na našem pracovišti zahájili léčbu imatinibem v letech 2001–2013 a léčba trvala minimálně 18 měsíců. **Pacienti a metodika:** Celý soubor představuje 103 pacientů (52 žen, 51 mužů) s mediánem věku v době diagnózy CML 55 let (rozpětí 19–88 let). Skupina mladších pacientů zahrnuje 68 pacientů (31 žen, 37 mužů) s mediánem v době diagnózy 43 let (rozpětí 19–59 let) a skupinu starších pacientů tvoří 35 pacientů (21 žen, 14 mužů) s mediánem věku v době diagnózy 70 let (rozpětí 61–86 let). Medián dávky imatinibu byl v obou skupinách shodný 400 mg denně (rozpětí 200–600 mg). **Výsledky:** V průběhu léčby jsme pozorovali ve skupině starších pacientů vyšší četnost výskytu hematologické toxicity ($p = 0,0059$). Po 12 měsících léčby bylo dosaženo kompletní cytogenetické odpovědi (CCyR) u 90 % mladších pacientů a u 74 % starších pacientů, velké molekulární odpovědi (MMR) po 18 měsících léčby bylo dosaženo u 79 % mladších pacientů a 63 % starších pacientů. **Závěr:** Tyto výsledky představují v obou skupinách velmi dobrou léčebnou odpověď bez vlivu věku v době diagnózy na dosažení této odpovědi.

Klíčová slova: chronická myeloidní leukemie – imatinib – léčba – věk

Impact of age on the clinical response of patients with CML treated with imatinib

Summary

Introduction: Treatment of chronic myeloid leukemia (CML) with tyrosine kinase inhibitors (TKI) has significantly changed the survival of patients of all age categories. In our work, we have tried retrospectively to analyze a therapeutic response and toxicity of imatinib according to age of patients (≤ 60 years vs > 60 years). Patients have started treatment with imatinib in 2001–2013 in our department. The duration of treatment was at least 18 months. **Patients and methods:** The whole group contains 103 patients (52 women, 51 men) with a median age at diagnosis of CML 55 years (range 19–88 years). The first group includes 68 the younger patients (31 women, 37 men) with a median age at diagnosis 43 years (range 19–59 years) and the second group 35 the elderly patients (21 women, 14 men) with a median age at diagnosis 70 years (range 61–86 years). Median imatinib dose in both groups was the same – 400 mg per day (range 200–600 mg). **Results:** In the elderly patients we observed higher rates of hematological toxicities ($p = 0.0059$). After 12 months treatment, a complete cytogenetic response (CCyR) was achieved in 90 % of younger patients and in 74 % of the elderly patients, respectively. Major molecular response (MMR) at 18 months treatment was achieved in 79 % of the younger group and in 63 % of the elderly group. **Conclusion:** The results represent in both groups very good therapeutic response independent of age of patients at the time of CML diagnosis.

Key words: age – chronic myeloid leukemia – imatinib – therapy

Úvod

Chronická myeloidní leukemie (CML) patří do skupiny klonálních myeloproliferativních nemocí a toto onemocnění je charakterizováno přítomností Philadelph-

ského chromozomu (Ph), který je výsledkem translokace mezi chromozomy 9 a 22 se vznikem fúzního genu BCR-ABL1. Konstitutivně aktivovaná tyrozinkináza, která je tímto genem kódována, je zodpovědná za ne-

kontrolované množení krvetvorných buněk a rozvoj choroby. CML představuje 15–20 % leukémií dospělých a medián výskytu CML byl uváděn mezi 50–55 lety. Z databází národních onkologických registrů a klinických databází však vyplývá, že aktuální medián věku v době diagnózy CML se pohybuje mezi 60–65 lety. Naopak do studií jsou zařazováni nemocní s věkem v době diagnózy CML o 10 let a více nižším [2]. Incidence onemocnění se pohybuje od 1–1,5 nového případu na 100 000 obyvatel za rok. Medián přežití CML bez léčby byl uváděn mezi 2–3 lety, při paliativní léčbě hydroxyureou 4 roky, při léčbě interferonem se přežití pohybovalo kolem 6 let [1].

Objev tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) představoval převrat v léčbě pacientů s CML a současně výrazně zlepšil prognózu pacientů [3,4]. V současné době se domníváme, že očekávaná střední doba přežití nemocných léčených TKI je kolem 25 let. Pro léčbu CML je od roku 2001 v ČR v první linii užíván imatinib. Od roku 2010 máme k dispozici pro pacienty, kteří jsou k léčbě imatinibem rezistentní nebo imatinib netolerují, preparáty 2. generace TKI (nilotinib, dasatinib) a nilotinib lze již v ČR použít i jako lék první linie. V roce 2012 byl schválen k léčbě CML další zástupce ze skupiny TKI 2. generace – bosutinib, v témže roce byl schválen rovněž ponatinib jako představitel 3. generace TKI. Tyto preparáty však nejsou u nás standardně k dispozici, jejich použití je možné pouze v individuálních případech při vyčerpání všech ostatních léčebných možností CML po schválení úhrady.

Výslednou léčebnou odpověď u pacienta ovlivňuje celá řada faktorů, které zahrnují pacienta (věk, komorbiditu, compliance, performance status), chorobu (fáze onemocnění, prognostické rizikové skóre, farmakokinetika) a léčbu CML (výběr TKI, nutnost přerušování léčby, nežádoucí účinky a jejich řešení) [5,8,9]. Je známo, že pacienti ve studiích s CML zpravidla bývají mladší a bez větších komorbidit, než je reálná skupina pacientů. Na našem souboru pacientů jsme retrospektivně analyzovali dosaženou léčebnou odpověď a toxicitu léčby v reálné praxi s ohledem na věk pacienta v době stanovení CML. Snažili jsme se rovněž posoudit přínos a rizika léčby starších nemocných.

Soubor

V analyzovaném souboru je hodnoceno 103 pacientů (52 žen, 51 mužů) s mediánem věku celého souboru v době diagnózy CML 55 let (rozpětí 19–88 let), u nichž léčba imatinibem trvala minimálně 18 měsíců (M) z důvodu možnosti hodnocení molekulární odpovědi. Tito nemocní na našem pracovišti zahájili léčbu imatinibem od roku 2001 do konce června roku 2013.

Z tohoto souboru u 12 pacientů (11 %) předcházela léčba interferonem. Pacienti byli podle věku v době diagnózy rozděleni do 2 skupin: skupina mladších pacientů s věkem v době diagnózy ≤ 60 let zahrnuje 68 pacientů (31 žen, 37 mužů) a skupinu starších pacientů s věkem v době diagnózy > 60 let představuje 35 pa-

cientů (21 žen, 14 mužů). Rozdělení podle fáze CML v době diagnózy, podle prognostického rizikového skórovacího systému (Sokalův a Hasfordův index) u chronické fáze CML [3,4] a podle celkového stavu nemocných dokumentuje tab. 1. V této hodnocené skupině měli pouze 3 starší nemocní v době diagnózy akcelerovanou fázi CML. U dalších 3 starších nemocných se akcelerovaná fáze CML rozvinula v období od diagnózy CML do zahájení léčby imatinibem.

Do našeho souboru nebyli zahrnuti mladší pacienti, kteří pro rizikovitost onemocnění (pokročilá fáze CML) byli již primárně směřováni k alogenní transplantaci kostní dřeně nebo byli léčeni v první linii TKI 2. generace v rámci klinických studií. Dále do analýzy nebyli zahrnuti nemocní, u nichž pro primární rezistenci na imatinib nebo léčebnou toxicitu bylo nutné časné provedení léčebné změny, tedy ještě před 18 měsíci léčby, a nebylo by možné hodnocení molekulární odpovědi.

Metodika

Hodnocení optimálních léčebných odezev je v našem souboru provedeno na základě doporučení Evropské leukemické skupiny (ELN) z roku 2009, neboť jsou

Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů

	celý soubor	mladší pacienti	starší pacienti
počet pacientů	103	68	35
ženy/muži	51/52	31/37	21/14
medián věku	55 (19–88 let)	43 (18–59 let)	70 (61–88 let)
fáze choroby			
• CML – CP	97/103	68/68	32/35
• CML – AP + BP	3/103	0/68	3/35
Sokalův index			
• nízké riziko	37/100	36/68	1/32
• střední riziko	39/100	24/68	15/32
• vysoké riziko	24/100	8/68	16/32
Hasfordův index			
• nízké riziko	36/100	32/68	4/32
• střední riziko	53/100	33/68	20/32
• vysoké riziko	11/100	3/68	8/35
předchozí léčba interferonem	12/103	9/68	3/35
• medián délky léčby (M)	16 (3–199)	20 (3–199)	3 (3–54)
PS dle WHO			
• PS 0	29/103	22/68	7/35
• PS 1	70/103	46/68	24/35
• PS 2	3/103	0/68	3/35
• PS 3	1/103	0/68	1/35

retrospektivně hodnocení pacienti se zahájením léčby do června roku 2013, kdy tato léčebná doporučení byla v platnosti [8,9]. Ve 3. měsíci léčby je hodnoceno dosažení kompletní hematologické odpovědi (CHR), které je charakterizováno počtem trombocytů $< 450 \times 10^9/l$, počtem leukocytů $< 10 \times 10^9/l$, chyběním mladších forem leukocytů a počtem bazofilů $< 5 \%$ v krevním obraze a periferním nátěru. Současně při klinickém vyšetření není hmatná slezina. Cytogenetická odpověď je hodnocena na základě počtu zachycených Ph^+ mitóz ve dření při hodnocení klasickou cytogenetickou metodou. Kompletní cytogenetická odpověď (CCyR) je definována jako nepřítomnost Ph^+ mitóz ve dření a dle ELN kritérií 2009 by u nemocných s CML měla být dosažena ve 12. měsíci léčby. Molekulární odpověď a její hloubka je posouzena podle výsledku měření hladiny transkriptu BCR-ABL1, k jehož stanovení se používá kvantitativní polymerázová řetězová reakce s využitím reverzní transkriptázy (RT-PCR). Výsledek je vyjádřen jako poměr BCR-ABL1 k ABL (či jinému kontrolnímu genu) $\times 100 \%$ a je převeden na mezinárodní škálu (IS). Velká molekulární odpověď (MMR) je stanovena jako hodnota BCR-ABL1/kontrolní gen $\leq 0,1 \%$ a podle ELN kritérií z roku 2009 by měla být dosažena po 18 měsících léčby pacientů s CML. Ke statistickému zhodnocení rozdílů v obou skupinách byl použit Fisher exact test a hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky významnou. K hodnocení přežití byla použita Kaplanova-Meierova metoda.

Výsledky

V našem analyzovaném souboru 12/103 (11 %) pacientů zahájilo v době diagnózy CML léčbu interferonem

s mediánem trvání této léčby v celém souboru 16 měsíců (3–199 M). Jednalo se o 9/68 (29 %) pacientů ze skupiny mladších a 3/35 (8 %) ze skupiny starších pacientů, kteří byli diagnostikováni před rokem 2001. Z této skupiny nemocných 6/12 (50 %) dosáhlo při léčbě CHR, avšak pouze v jednom případě bylo dosaženo CCyR, v žádném případě nebylo dosaženo MMR. Při selhání léčby interferonem u těchto nemocných byla zahájena léčba imatinibem v dávce 400 mg denně. U 91 pacientů (88 %) byla na našem pracovišti od roku 2001 již primárně zahájena léčba imatinibem 400 mg denně s případnými úpravami dávky podle léčebné toxicity. Výsledný medián denní dávky imatinibu v celém souboru, ale i v obou hodnocených skupinách je 400 mg denně (rozpětí 200–600 mg denně).

Z podrobnější analýzy však zjistíme, že ve skupině starších nemocných z důvodu toxicity dlouhodobě užívá nižší dávku imatinibu 9/35 pacientů (26 %): 7 pacientů 200 mg, 2 pacienti 300 mg denně oproti skupině mladších pacientů, kde pouze 2/68 (3 %) pacientů užívá nižší dávku (300 mg imatinibu denně). Tato skutečnost je dána léčebnou toxicitou imatinibu s nutností redukce dávky. Ve skupině starších nemocných je přítomna vyšší hematologická toxicita ve smyslu rozvoje trombocytopenie (14 % grade 1 a 2, 6 % grade 3 a 4 u starších vs 10 % a 0 % u mladších). Z nehematologické toxicity byl pozorován u starších nemocných vyšší výskyt gastrointestinálních potíží (23 % vs 7,5 %), tab. 2. Ze statistického hodnocení vyplývá, že rozdíl ve výskytu hematologické toxicity ve skupině starší vs mladší je statisticky významný ($p = 0,0059$), ale rozdíl ve výskytu nehematologické toxicity statisticky významný není ($p = 0,1347$).

Tab. 2. Léčebná toxicita v souboru

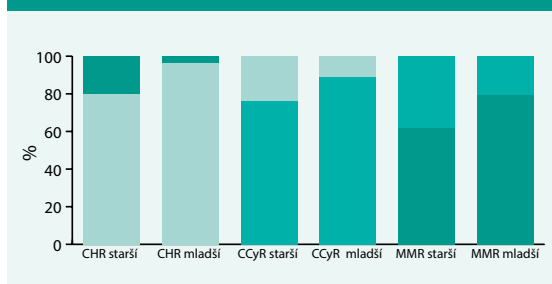
anémie: grade 1 Hb > 100 g/l, grade 2 Hb 80–99 g/l, grade 3 Hb 65–79 g/l, grade 4 Hb < 65 g/l
absolutní počet neutrofilů (ANC): grade 1: $< \text{norma}$ ($1,5 \times 10^9/l$), grade 2: $< 1,5-1,0 \times 10^9/l$, grade 3: $< 1,0-0,5 \times 10^9/l$, grade 4: $< 0,5 \times 10^9/l$
trombocyty: grade 1: $< \text{norma}$ ($75 \times 10^9/l$), grade 2: $< 75-50 \times 10^9/l$, grade 3: $< 50-25 \times 10^9/l$, grade 4: $< 25 \times 10^9/l$

	celý soubor	mladší pacienti	starší pacienti
toxicita hematologická			
anémie gr. 1 + 2	1/103 (1 %)	0	1/35 (3 %)
anémie gr. 3 + 4	1/103 (1 %)	0	1/35 (3 %)
neutropenie gr. 1 + 2	12/103 (12 %)	7/68 (10 %)	5/35 (14 %)
neutropenie gr. 3 + 4	0	0	0
trombocytopenie gr. 1 + 2	15/103 (15 %)	7 (10 %)	8/35 (23 %)
trombocytopenie gr. 3 + 4	2/103 (2 %)	0	2/35 (6 %)
toxicita nehematologická			
nevolnost, zvracení	10/103 (10 %)	4/68 (6 %)	6/35 (17 %)
průjem	3/103 (3 %)	1/68 (1,5 %)	2/35 (6 %)
vyrážka	4/103 (6 %)	2/68 (3 %)	2/35 (6 %)
retence tekutin	7/103 (7 %)	5/68 (7,5 %)	2/35 (6 %)
hepatotoxicita	4/103 (4 %)	3/68 (5 %)	1/35 (3 %)
svalové bolesti, křeče	12/103 (12 %)	7/68 (10 %)	5/35 (14 %)

Tab. 3. Léčebné odpovědi v souboru

	celý soubor	mladší pacienti	starší pacienti
medián dávky imatinibu (mg)	400 (200–600)	400 (200–600)	400 (200–600)
dosažení CHR (%)	94/103 (91 %)	66/68 (97 %)	28/35 (80 %)
dosažení CCyR (%)	87/103 (85 %)	61/68 (90 %)	26/35 (74 %)
medián doby do dosažení CCyR (měsíce)	6 (3–60)	7,5 (3–36)	6 (3–60)
dosažení MMR (%)	76/103 (74 %)	54/68 (79 %)	22/35 (63 %)
medián doby do dosažení MMR (měsíce)	12 (3–24)	12 (6–30)	12 (3–24)
medián doby sledování (měsíce)	90 (18–270)	92 (23–270)	65 (18–170)
stav – nežije (%)	10/103 (10 %)	3/68 (4 %)	7/35 (20 %)
úmrtí v souvislosti s CML/všechna úmrtí	5/10	2/3	3/7
současná odpověď: minimálně MMR	79/93 (85 %)	59/65 (90 %)	20/28 (71 %)

Graf 1. Dosažení jednotlivých odpovědí ve skupině starší vs mladší pacienti

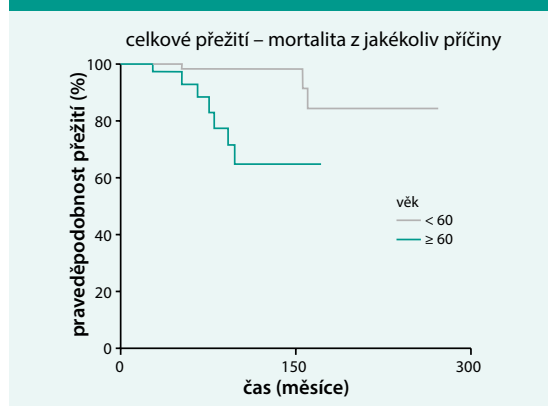


CHR – kompletní hematologická remise CCyR – kompletní cytogenetická remise MMR – velká molekulární odpověď

Kompletní hematologické odpovědi (CHR – complete hematologic response) ve 3. měsíci léčby dosáhlo ve skupině starších pacientů 28/35 pacientů (80 %) a ve skupině mladších 66/68 pacientů (97 %). Po 12 měsících léčby byla přítomna CCyR u 26/35 starších pacientů a 61/68 mladších pacientů (74 % vs 90 %). Po 18 měsících léčby při hodnocení MMR této odpovědi dosáhlo 22/35 starších pacientů a 54/68 mladších pacientů (63 % vs 79 %), tab. 3, graf 1. V případě statistického posouzení dosažených odezev bylo zjištěno, že význam věku na dosaženou odpověď se uplatňuje pouze ve 3. měsíci na dosažení CHR ($p = 0,0068$). V naší analýze jsme nepotvrdili vliv věku na dosažení CCyR po 12 měsících léčby ($p = 0,1378$) ani na dosažení MMR po 18 měsících léčby imatinibem ($p = 0,0974$).

Při léčbě imatinibem se můžeme setkat s toxicitou preparátu, která si vynutí změnu léčby nebo může dojít ke ztrátě optimální léčebné odpovědi imatinibu (rozvoj sekundární rezistence) a je opět nutná změna léčebné strategie. Z tohoto důvodu ve skupině starších pacientů bylo 12 pacientů léčeno TKI 2. generace (7krát dasatinib, 5krát nilotinib), z důvodu rezistence na imatinib 8 pacientů, z důvodu toxicity imatinibu 4 pacientů. Ve skupině mladších pacientů bylo nutné užít 2. linie léčby u 18 pacientů (11krát dasatinib, 7krát nilotinib). Příčinou léčebné změny byl ve 12 případech rozvoj rezistence na imatinib

Graf 2. Celkové přežití pacientů při mortalitě z jakékoliv příčiny



a v 6 případech léčebná toxicita imatinibu. Rozdíly v rozvoji rezistence v našich analyzovaných skupinách nejsou závislé na věku pacienta v době diagnózy CML ($p = 0,6016$). U 4 mladších pacientů bylo nutné použití i 3. linie léčby (2krát dasatinib, 2krát nilotinib).

Medián doby sledování celého souboru je 90 měsíců (rozpětí 18–270 měsíců), medián sledování ve skupině starších je 65 měsíců (18–170 měsíců) a ve skupině mladších 92 měsíců (23–270 měsíců). Ve skupině starších nemocných zemřelo 7 pacientů (20 %), z toho ve 3 ze 7 případů se jednalo o souvislost s CML ve smyslu progresse choroby. Ve skupině mladších pacientů jsme zaznamenali úmrtí pouze ve 3 případech (4 %), z toho ve 2/3 případů se jednalo o souvislost s CML ve smyslu progresse choroby do blastického zvratu. Příčinou úmrtí pacientů bez souvislosti s CML bylo ve skupině starších 2krát kardiální selhání, 1krát karcinom prsu, 1krát infekce, ve skupině mladších pacientů se v 1 případě jednalo o důsledek chronického renálního selhání u polymorbidního nemocného.

Při hodnocení pravděpodobnosti přežití v 10 letech vidíme, že v případě CML jako příčiny úmrtí se pohybuje kolem 84 % u starších pacientů a 98 % u mladších

pacientů (graf 2) a rozdíl mezi skupinami je na hranici statistické významnosti ($p = 0,0452$). Toto hodnocení je významně ovlivněno skutečností, že do analýzy nebyli zahrnuti mladší rizikovní nemocní, kteří již primárně pro pokročilou fázi choroby nebo primární rezistenci na imatinib byli směřováni k alogenní transplantaci krvetvornými buňkami. Při hodnocení všech příčin úmrtí pacientů v souboru jsme zjistili, že pravděpodobnost přežití u mladších pacientů v 10 letech bude 98 % vs 64 % u starších pacientů (graf 3). Zde je přítomen významný statistický rozdíl ($p = 0,0003$), protože s rostoucím věkem přirozeně narůstá výskyt přidružených chorob, které jsou častěji příčinou úmrtí než hematologické onemocnění.

Podíváme-li se na současnou léčebnou odpověď pacientů, můžeme konstatovat, že ve skupině mladších pacientů má minimálně MMR 59 ze 65 (90 %) pacientů a ve skupině starších nemocných je MMR přítomna u 20 z 28 (71 %) pacientů.

Diskuse

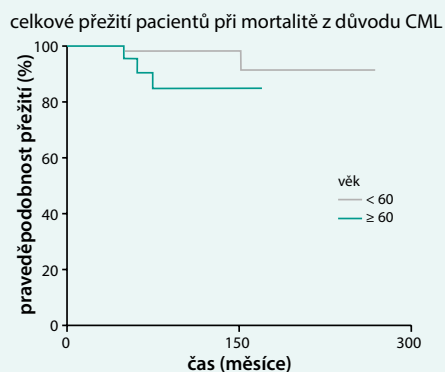
Tradičně byl vyšší věk pacientů s CML v době diagnózy považován za negativní prognostický faktor a věk paci-

enta je dosud nedílnou součástí prognostických skórovacích indexů (Sokalův a Hasfordův index) [6,7]. V nově éře TKI se však zdá, že věk pacienta ztrácí svůj silný prognostický význam. První potvrzení této skutečnosti přinesla práce Cortese z roku 2003, ve které dosáhlo CCyR 79 % starších nemocných (≥ 60 let) a 86 % mladších nemocných (< 60 let) [10]. Tyto výsledky jsou velmi podobné výsledkům naší analýzy (CCyR 74 % vs 90 %) včetně shodného věkového rozdělení. V největším souboru publikovaném v roce 2011 Gugliottou ve 12 měsících léčby dosáhlo CCyR 78 % starších a 77 % mladších nemocných [11]. Dosažení MMR v 18 měsících léčby v této práci bylo 57 % ve skupině starších a 63 % ve skupině mladších pacientů bez statistického rozdílu ve skupinách. Tyto výsledky jsou ve shodě i s naším hodnocením, neboť jsme rovněž neprokázali statistický rozdíl v dosažení MMR po 18 měsících léčby (63 % starších pacientů vs 79 % mladších pacientů). Jedinou prací, která zaznamenala statistický rozdíl v dosažení CCyR v závislosti na věku, je starší práce Rostiho z roku 2007 [12]. V této práci CCyR dosáhlo ve 12 měsících léčby pouze 36 % starších nemocných vs 58 % mladších nemocných. Přehledné výsledky jednotlivých analýz s počty hodnocených pacientů, věkovým složením, dosaženými odpověďmi a závěry shrnuje tab. 4 [10–16].

V našem souboru jsme prokázali, že není přítomen rozdíl ve skupinách v rozvoji rezistence na léčbu a tento závěr byl potvrzen i v práci Gugliotty. Ostatní práce tuto problematiku nehodnotily. Úmrtí v souvislosti s CML se v našem souboru objevilo u 3 % mladších a u 8 % starších pacientů, což jsou srovnatelné výsledky s prací Gugliotty (3,6 % u mladších a 5,2 % u starších pacientů). Ve shodě s touto prací jsme prokázali významný statistický rozdíl ($p = 0,0003$) ve skupinách při hodnocení úmrtí nesouvisejícího s CML. V našem souboru zemřelo z jiné příčiny než CML 11,5 % starších a 1,5 % mladších nemocných. V souboru hodnoceném Gugliottou to bylo 15 % starších a 3 % mladších pacientů.

Pouze v některých analýzách je hodnocena toxicita léčby imatinibem. Zpravidla se u starších pacientů objevuje vyšší výskyt hematologické toxicity a naproti tomu

Graf 3. Celkové přežití pacientů při mortalitě z důvodu CML



Tab. 4. Léčebný efekt imatinibu ve studiích u pacientů s CML

studie	věk	počet starší/mladší	výsledek starší/mladší	závěry studie
Cortes 2003 [10]	$\geq 60 / < 60$	časná CP 49/138 po selhání IF 120/231	CCyR 87 vs 79 % CCyR 44 vs 56 %	léčba IMA snižuje význam věku jako prognostického kritéria
Rosti 2007 [12]	$\geq 65 / < 65$	58/26 selhání IFN, pozdní fáze	CCyR 36 vs 58 %	starší pacienti mají nižší pravděpodobnost dosažení CCyR, ale bez vlivu na přežití
Sheehy 2007 [13]	$\geq 60 / < 60$	25/44	CCyR 52 vs 91 % MMR 35 vs 53 %	bylo dosaženo vysokého % MMR, špatná prognóza pacientů není díky CML, ale komorbiditám
Latagliata 2010 [16]	> 75	156 jenom starší pacienti	CCyR 59 % OS ve 2 letech 90 %	neměl by být žádný věkový limit pro léčbu CML
Gugliotta 2011 [11]	$\geq 65 / < 65$	115/444 časná CP, 1. linie IMA	CCyR 87 vs 88 % MMR 85 vs 85 %	IMA je velmi efektivní i u starších pacientů, neměla by být limitace léčby nebo zařazování do studií
Sanchez-Guijo 2011 [15]	> 70	36 jenom starší pacienti	CCyR 83 % MMR 69 %	IMA má dobrou účinnost u starších pacientů s CML

nebyvá větší rozdíl ve výskytu toxicity nehematologické. Naše hodnocení prokázalo hematologickou toxicitu stupně III. + IV. u 9 % starších a 3 % mladších pacientů, což je nižší výskyt toxicity v porovnání s výsledky Rostiho a Latagliaty (12 % a 25 % u starších pacientů a 6 % a 9 % u mladších pacientů) [12,16]. Tento nižší výskyt hematologické toxicity v našem souboru může být ovlivněn ale jiným věkovým rozdělením (≥ 60 vs ≥ 65 let).

Dosud bylo publikováno málo prací, které porovnávaly léčebnou odpověď TKI 2. generace (dasatinib, nilotinib) s ohledem na věk pacientů. Ale i z těchto 3 publikovaných souborů vyplývá, že výsledky léčby u mladších i starších pacientů jsou srovnatelné a není věková limitace při nutnosti zahájení této léčby [17–20].

Závěr

Naše analýza potvrdila, že léčba CML starších pacientů přináší srovnatelné léčebné odpovědi jako u mladších pacientů (CCyR 74 % vs 90 % ve 12. měsíci léčby a MMR 63 % a 79 % v 18. měsíci léčby). Rozdíly při dosažení optimálních odpovědí ve skupinách jsou statisticky významné pouze ve 3. měsíci při hodnocení CHR ($p = 0,0068$). Rozdíly v pravděpodobnosti přežití v 10 letech u starších a mladších pacientů v závislosti na CML jsou na hranici statistické významnosti ($p = 0,0452$), ale je však přítomen významný statistický rozdíl v pravděpodobnosti přežití obou skupin při hodnocení všech příčin úmrtí ($p = 0,0003$). V našem souboru jsme u starších pacientů zaznamenali vyšší výskyt hematologické toxicity, což může souviset s určitou horší schopností reparační krevetvorby, bohatší medicací a komorbiditami pacientů. Naše analýza potvrdila, že léčba imatinibem přináší výrazný benefit i pro starší pacienty a u všech pacientů bez rozdílu věku by mělo být její zahájení zvažováno.

Literatura

1. Faber E, Indrák K et al. Chronická myeloidní leukémie. Galén: Praha 2010. ISBN 978–80–7262–680–9.
2. 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.
3. Seiter K. Considerations in the Management of Elderly Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Lymph Myeloma Leukemia* 2012; 12(1): 12–19.
4. Indrák K, Faber E, Jarošová M. Léčba chronické myeloidní leukémie (CML) v éře imatinibu. *Vnitř Lék* 2009; 55(Suppl 1): S65–S73.
5. Klamová H. Inhibitory tyrozinových kináz – zásadní změna v prognóze chronické myeloidní leukémie. *Vnitř Lék* 2013; 59(7): 624–626.
6. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63(4): 789–799.
7. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(11): 850–858.
8. Baccarani M, Cortes J, Pane F European Leukemia Net. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *J Clin Oncol* 2009; 27(35): 6041–6051.
9. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122(6): 872–884.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Latagliata R, Ferrero D, Cavazzini F et al. Imatinib in very elderly patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: a retrospective study. *Drugs Aging* 2013; 30(8): 629–637.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Lipton JH, le Coutre PD, Wang J et al. Nilotinib in elderly chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) with imatinib resistance or intolerance: efficacy and safety analysis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008; 112: 3233.
19. 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 (CML) in chronic phase (CP): a sub-analysis of the ENACT (Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials) study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114(22): 3286.
20. 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.

MUDr. Petra Bělohávková

✉ belohlavkova@fnhk.cz

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 20. 4. 2015

Přijato po recenzi 25. 5. 2015