

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych u starszych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową

Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors in elderly patients with chronic myelogenous leukemia

Krzysztof Lewandowski

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Streszczenie

Wiek jest istotnym czynnikiem rokowniczym u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML). Według danych rejestrowych 50% pacjentów z CML w chwili rozpoznania ma 66 lat lub więcej. Wprowadzenie inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) do terapii CML zasadniczo zmieniło rokowanie w tej grupie pacjentów. Wyniki badań klinicznych przeprowadzone u chorych na CML powyżej 60. roku życia potwierdziły podobną skuteczność kliniczną imatynibu (IM) do stwierdzonej u osób młodszych (odsetek całkowitych odpowiedzi cytogenetycznych 79 v. 87%). Okazało się jednak, że u osób starszych odległy przebieg choroby jest jednak gorszy (wyższy odsetek progresji i zgonów, gorsze przeżycie wolne od zdarzeń i od niepowodzenia terapii, przeżycie wolne od progresji choroby oraz przeżycie całkowite). Także toksyczność leczenia za pomocą IM jest większa. Częściej konieczne jest także odstawienie/stosowanie przerw w podawaniu leku. Podobnie ocena skuteczności i tolerancji leczenia za pomocą TKI II generacji (dazatynib, nilotynib) w 1. linii terapii u osób starszych potwierdziła ich wyższą niż IM skuteczność. Leki te okazały się skuteczne także u dużej części chorych z uprzednią nietolerancją/nieskutecznością IM. Ocena częstości występowania toksyczności hematologicznej, wysięków płucnowo-osierdziowych (dazatynib) oraz wzrostu aktywności lipazy i glukozy we krwi (nilotynib), a także ich znaczenia klinicznego u chorych w podeszłym wieku wymaga dalszych badań. Trzeba także pamiętać, że jedną z istotnych przyczyn wpływających na wynik terapii u osób starszych jest również nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, podeszły wiek, inhibitory kinazy tyrozynowej
Hematologia 2014; 5, 4: 296–304

Abstract

In patients with chronic myelogenous leukemia (CML), age is an important prognostic factor. According to registry data, 50% of patients with CML is ≥ 66 years old at the time of the diagnosis. Introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKI) to CML treatment significantly changes the prognosis in this cohort of patients. Results of clinical trials performed in CML patients > 60 years confirmed clinical efficacy of imatinib (IM) similar to that observed in younger patients (complete cytogenetic response rates 79 v. 87%, respectively). However, in older patients the long-term disease outcome was worse (higher progression and death rates, event free survival, failure free survival,

Adres do korespondencji: Krzysztof Lewandowski, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań, faks: 61 854 93 56, e-mail: krzysztof.lewandowski@skpp.edu.pl

progression free survival, and overall survival). Also, IM treatment toxicity is higher. Moreover, discontinuation/temporary withdrawal of drug administration is more frequent. 2nd generation TKI (dasatinib, nilotinib) evaluation in the population of older patients confirmed their efficacy to be higher than IM in the 1st line of the treatment. Drugs were also effective in significant part of the patients with imatinib therapy intolerance/failure. The frequency of hematological toxicity, pleural and pericardial effusions (dasatinib) or rise in lipase activity and glucose concentration (nilotinib) and their clinical significance in elderly patients should be further investigated. It should be also remembered that poor adherence (compliance) is also an important factor influencing the results of the treatment.

Key words: chronic myelogenous leukemia, old age, tyrosine kinase inhibitors

Hematologia 2014; 5, 4: 296–304

Wprowadzenie

Roczna zapadalność na przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*) wynosi 0,6–2,0/100 000 osób z populacji ogólnej na rok. Dane dostępne z różnych rejestrów potwierdzają występowanie różnic w zakresie zachorowalności zależnie od grupy etnicznej i rejonu geograficznego. Przewlekła białaczka szpikowa stanowi 15–25% wszystkich białaczek u osób dorosłych oraz mniej niż 5% białaczek u dzieci. Chorobę częściej rozpoznaje się u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1). Średni wiek w chwili rozpoznania choroby to około 60 lat, a u mniej niż 10% chorych CML występuje przed 20. rokiem życia. Częstość zachorowań na CML u pacjentów w wieku powyżej 65 lat wynosi 1,91/100 000 osób z populacji ogólnej na rok. Mediana wieku w chwili rozpoznania to, według różnych rejestrów, od 60,3 do 74,8 roku.

W analizach rejestrowych dotyczących chorych na CML wiek w chwili rozpoznania wynosi 66 lat lub więcej u około 50% pacjentów [1]. Przed wprowadzeniem do terapii CML inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) BCR-ABL1 wykazano, że wiek powyżej 65 lat jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w tej grupie osób [2, 3]. Znalazło to potwierdzenie w odsetku uzyskiwanych wówczas odpowiedzi oraz przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), które były gorsze niż u osób młodszych, niezależnie od stosowanego sposobu leczenia (busulfan, hydroksykarbamid, interferon alfa [IFN α]). W tym czasie wiek był istotną składową dwóch klasyfikacji prognostycznych — wskaźnika Sokala (1984) opracowanego dla pacjentów poddanych konwencjonalnej chemioterapii oraz *Euroscore* (1998) dla chorych leczonych IFN α [4, 5].

Wprowadzenie TKI do terapii CML zasadniczo zmieniło rokowanie w tej grupie pacjentów.

Wydaje się jednak, że szczególnie wyniki leczenia chorych w wieku powyżej 75–80 lat nie są tak dobre, jak młodszych osób. Prawdopodobnie jest to efekt współwystępowania innych chorób, nasilonej toksyczności TKI oraz wpływu czynników socjoekonomicznych [6].

Wyniki leczenia 1. linii za pomocą TKI u chorych w podeszłym wieku w fazie przewlekłej CML

Imatynib

W jednym z pierwszych badań wykazano, że u pacjentów powyżej 60. roku życia, z CML we wczesnej fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*), leczonych imatynibem (IM) w dawce 400 mg, odsetek uzyskiwanych całkowitych odpowiedzi cytogenetycznych (CCyR, *complete cytogenetic response*) jest podobny do uzyskiwanego u osób młodszych (79 v. 87%). W późnej CP odsetki CCyR wynoszą odpowiednio 44 v. 56%. W analizie wieloczynnikowej starszy wiek okazał się powiązany z gorszym przebiegiem klinicznym (wyższy odsetek progresji i zgonów) [3]. W podobnym badaniu przeprowadzonym u 284 osób (w tym 58 w wieku > 65. rż. w późnej CP) okazało się, że odsetki uzyskiwanych całkowitych odpowiedzi hematologicznych (CHR, *complete hematologic response*) i CCyR są niższe od uzyskiwanych u osób młodszych (53 v. 74% i 36 v. 58%). Jednak po 4 latach stopień redukcji transkryptu BCR-ABL1 u osób, które uzyskały CCyR, jest podobny do uzyskiwanego w grupie osób młodszych. Toksyczność leczenia za pomocą TKI u osób starszych jest jednak większa. Częściej stwierdza się neutropenię 3.–4. stopnia (odpowiednio 43 v. 34%) i małopłytkowość 3.–4. stopnia (odpowiednio 33 i 20%) według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Częstość toksyczności niehematologicznej 3.–4. stopnia

także jest wyższa (odpowiednio 12% v. 6%). Częściej konieczne jest również odstawienie leku (6% v. 2%). Co ciekawe, odsetek progresji do bardziej zaawansowanych faz choroby, czas przeżycia wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*) i OS są podobne jak u osób młodszych [7]. Interesujących danych dostarczyła także analiza przeprowadzona przez Gugliotta i wsp. [8], będąca posumowaniem wyników terapii 559 chorych na CML we wczesnej CP uczestniczących w trzech prospektywnych badaniach klinicznych przeprowadzonych przez GIMEMA CML-WP, dotyczących oceny skuteczności IM podawanego w 1. linii terapii po upływie 60 miesięcy jego stosowania. Chorzy w wieku 65 i więcej lat stanowili 21% wszystkich pacjentów poddanych ocenie. W podgrupie tej odsetek uzyskanych CCyR oraz redukcji ilości kopii transkryptu o 3 logarytmy (większa odpowiedź molekularna [MMR, *major molecular response*]) okazały się podobne jak u osób młodszych. Jednak u starszych chorych przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) (55% v. 67%), przeżycie wolne od niepowodzenia terapii (78% v. 92%), PFS (62% v. 78%) oraz OS (75% v. 89%) były znacząco gorsze (dla wszystkich porównań $p < 0,01$). Różnice te spowodował wyższy odsetek zgonów w CHR, a więc niezwiązanych z progresją CML w grupie starszych osób (15% v. 3%, $p < 0,0001$). Po uwzględnieniu tych różnic odpowiedź na IM okazała się niepowiązana z wiekiem chorych.

Do równie interesujących wniosków doprowadziła analiza dotycząca skuteczności i tolerancji IM u chorych w wieku powyżej 75 lat przedstawiona przez Latagliata i wsp. w imieniu 31 włoskich ośrodków prowadzących leczenie [9]. Na podstawie analizy przebiegu terapii u 211 pacjentów z CML w CP autorzy pracy stwierdzili, że początkowa dawka leku wynosiła 400 mg/dobę u 68,2%, ponad 400 mg/dobę — u 2,0%, natomiast oraz mniej niż

400 mg/dobę — u 29,8% z nich. W trakcie leczenia 44,5% chorych wymagało zmniejszenia dawki stosowanego leku, a 12,7% — zaprzestania podawania IM z powodu jego toksyczności. Toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną 3.–4. stopnia według WHO stwierdzono u, odpowiednio, 18,9% oraz 21,3% chorych. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 29,8 miesiąca (minimalny okres obserwacji 6 miesięcy) u 183 (90,2%) pacjentów uzyskano CHR. Czternastu chorych (7,6%) odmówiło dalszych ocen cytogenetycznej i molekularnej. Spośród chorych z CHR u 145 (71,4%) potwierdzono uzyskanie jakiegokolwiek odpowiedzi cytogenetycznej, w tym u 129 (63,5%) — CCyR. Kolejne etapy oceny odpowiedzi potwierdziły uzyskanie MMR u 46,7% chorych z uprzednio uzyskaną CCyR. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że późna CP i 3.–4. stopień toksyczności pozahematologicznej są niezależnymi czynnikami ryzyka nieuzyskania CCyR. Podobna analiza przeprowadzona w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania MMR potwierdziła, że szanse na jej uzyskanie są mniejsze u chorych w późnej CP, z toksycznością pozahematologiczną IM 3.–4. stopnia oraz w przypadkach zastosowania mniejszej od zalecanej początkowej dawki leku. W tej grupie 2-letnie i 4-letnie OS oszacowano, odpowiednio, na 92,6% oraz 78%. Zestawienie wyników prac, w których oceniano skuteczność IM u chorych w podeszłym wieku z nowo rozpoznaną CML w CP przedstawiono w tabeli 1 [8–10].

Dazatynib

Dane dotyczące zastosowania dazatynibu w 1. linii leczenia osób w podeszłym wieku chorych na CML pozostają ograniczone i głównie są wynikiem analiz cząstkowych rezultatów przeprowadzonych badań klinicznych. W subanalizie badania DASISION, w którym oceniano skuteczność leku w dawce

Tabela 1. Skuteczność terapii imatynibem u nieleczonych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej w wieku ponad 65 lat [8–10]

Table 1. Imatinib therapy efficacy in untreated patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase aged more than 65 years [8–10]

Badanie/liczba chorych	Liczba chorych > 65 lat (%)	Odsetek CCyR (%)	Odsetek MMR (%)	Odsetek EFS (%)	Odsetek OS (%)
Latagliata i wsp. 2010 [9] n = 117	40 (34,1)	85	67,5	62*	82*
Sánchez-Gujjo i wsp. 2011 [10] n = 36	36 (100)	72	55	nr	nr
Gugliotta T. i wsp. 2011 [8] n = 559	115 (20,6)	87	85	78**	55**

*Przeżycie 5-letnie; **przeżycie 6-letnie; nr — nie raportowano; CCyR (*complete cytogenetic response*) — całkowite odpowiedzi cytogenetyczna; MMR (*major molecular response*) — większa odpowiedź molekularna; EFS (*event-free survival*) — przeżycie wolne od zdarzeń; OS (*overall survival*) — przeżycia całkowitego

100 mg/dobę w terapii 1. linii potwierdzono, że po 24 miesiącach uzyskanie CCyR jest możliwe u 85%, a MMR — u 50% chorych. Profil bezpieczeństwa leku okazał się podobny u chorych starszych i młodszych, z wyjątkiem częstości zatrzymania płynów, która wynosiła 13%, 25% i 35%, odpowiednio, u osób poniżej 46. roku życia, między 46. a 65. rokiem życia oraz powyżej 65. roku życia [11].

Nilotynib

Ocena skuteczności nilotynibu w dawce 2×300 mg/dobę oraz 2×400 mg/dobę u chorych w wieku 65 lub więcej lat uczestniczących w badaniu ENEST (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials*) wykazała, że po 24 miesiącach odsetek CCyR u chorych otrzymujących 600 mg/dobę i 800 mg/dobę wynosi odpowiednio 83% i 68%, a MMR — odpowiednio 72% i 61%. Okazało się także, że częstość występowania objawów toksyczności hematologicznej (jedynie u pojedynczych chorych małopłytkowość 3.–4. stopnia) oraz toksyczności niehematologicznej (zwiększenie aktywności lipazy i glukozy we krwi) wyniósł, odpowiednio, 11% i 16% oraz 23% i 16% chorych w każdej z analizowanych grup [12].

Inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji w 2. linii u chorych powyżej 65. roku życia

Dazatynib

Zastosowanie leku u chorych powyżej 60. roku życia z objawami nieskuteczności/nietolerancji IM umożliwia uzyskanie odpowiedzi u dużej części z nich. W grupie tej 4-letnie OS oszacowano na 84,2%, a 4-letnie EFS — na 49,5%. U 31% badanych dochodziło do wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej 3.–4. stopnia (w większości przypadków u chorych otrzymujących 140 mg leku), a u 27% — objawów toksyczności niehematologicznej. Należy nadmienić, że u 32,8% (41/125) osób odnotowano pojawienie się wysięków opłucnowo-osierdziowych (3.–4. stopnia u 8%, głównie u pacjentów otrzymujących 140 mg leku) [13].

Również przedstawiona przez Latagliata i wsp. w 2013 roku [14] analiza częstości wysięku opłucnowego u chorych leczonych dazatynibem wykazała, że do powikłania tego dochodzi u 30,2% chorych powyżej 60. roku życia w CP-CML z opornością lub nietolerancją IM (3.–4. stopnia u 8,1% wg skali międzynarodowej). U 26,9% z nich obserwowano jednocześnie objawy wysięku osierdziowego. Wysięk opłucnowy u 48,0% pacjentów miał charakter nawrotowy, a średni czas do wystąpienia pierwsze-

go epizodu wyniósł 11,0 miesięcy od rozpoczęcia leczenia dazatynibem (zakres 3,6–18,6 miesiąca). U 6,4% leczonych chorych konieczne było trwałe odstawienie leku. Z ryzykiem wystąpienia wysięku opłucnowego w trakcie leczenia dazatynibem okazały się powiązane współwystępująca choroba płuc oraz większa początkowa dawka leku (140 mg *v.* 100 mg; $p = 0,014$). Należy podkreślić, że wystąpienie wysięku opłucnowego, w porównaniu z pacjentami bez tego powikłania, okazało się niezwiązane z wyższym odsetkiem uzyskiwanych odpowiedzi oraz dłuższym OS [14].

Nilotynib

Jak dotąd, nie przedstawiono wyników dużych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność stosowania TKI II generacji u osób powyżej 65. roku życia z objawami nieskuteczności lub nietolerancji IM. W subanalizie badania II fazy, na podstawie oceny 98 chorych leczonych nilotynibem, potwierdzono, że u 48% pacjentów możliwe jest uzyskanie CCyR (u 44% osób młodszych), przy czym u 85% utrzymuje się ona przez co najmniej 18 miesięcy (u 89% osób młodszych). Także roczne OS jest satysfakcjonujące (91% *v.* 97% u osób młodszych). Co więcej, toksyczność hematologiczna i niehematologiczna nilotynibu (zwiększenie aktywności lipazy — 23% *v.* 14%, podwyższenie stężenia bilirubiny — 3% *v.* 9%, odpowiednio, u osób starszych i młodszych) okazała się akceptowalna i w większości przypadków nie zmuszała do trwałego zaprzestania terapii [15].

Zarządzanie objawami niepożądanymi

Odpowiednie postępowanie w zakresie terapii objawów niepożądanych po zastosowaniu TKI jest szczególnie istotne u osób starszych. Oprócz czasowego zmniejszenia dawki TKI dotyczy ono także odpowiedniego postępowania objawowego, szczególnie w przypadkach pojawienia się *de novo* zmian w badaniach laboratoryjnych czy też zaostżenia objawów chorób towarzyszących [16].

Stosowanie się do zaleceń lekarskich (adherencja)

Jedną z istotnych przyczyn niepowodzenia terapii jest nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich. Według definicji zaproponowanej przez WHO stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich określić można jako „stopień, w jakim zachowanie osoby przyjmującej lek, przestrzegającej diety i/lub dokonującej zmiany stylu życia odpowiada zaleceniom podanym przez lekarza” [17]. W ocenie

Tabela 2. Najczęstsze przyczyny niestosowania się do zaleceń lekarskich (ang. *non-adherence, non-compliance*) u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej**Table 2.** The most frequent reasons of non-adherence in patients with chronic myelogenous leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors

Badanie/liczba chorych	Rodzaj badania	Sposób pomiaru adherencji	Czynniki powiązane z adherencją
Marin i wsp. 2010 [20] n = 87	Prospektywne, z długotrwałym monitorowaniem adherencji w trakcie leczenia IM	Mikroelektroniczny system monitorowania przez 3 miesiące	Młody wiek Objawy niepożądane (astenia, nudności, kurcze mięśniowe, bóle kostno-stawowe) Przyjmowanie IM niezależnie od posiłku
Noens i wsp. 2009 [19] n = 169	Prospektywne, obserwacyjne, wielośrodkowe, nieinterwencyjne	Wywiad kliniczny, samoreportowanie, ocena liczby zużytych tabletek w trakcie 90 dni	Niewytłumaczalny wzrost (5×) poziomu transkryptu <i>BCR-ABL1</i> Powiązane ze zwiększoną nieadherencją: <ul style="list-style-type: none"> • starszy wiek • długi czas od rozpoznania • samotne życie • płeć męska • długi czas leczenia za pomocą IM • dawka IM \geq 600 mg • wysoka jakość długotrwałej opieki • wyższy stopień raportowanego statusu funkcjonalnego/jakości życia Powiązane z wyższą adherencją: <ul style="list-style-type: none"> • wiedza na temat choroby i sposobów jej leczenia • większa liczba przyjmowanych codziennie leków • wyższe wykształcenie • długotrwałe doświadczenie w ocenie skuteczności leku

adherencji należy uwzględnić to, czy w określonym przypadku pacjent nie opuszcza żadnej dawki leku, nie przyjmuje żadnych dodatkowych dawek leku ani nie przyjmuje dawek leku w niewłaściwej ilości lub niewłaściwym czasie [18]. Jedno z pierwszych badań (ADAGIO study) dotyczące tego zagadnienia u chorych na CML przeprowadzili Noens i wsp. [19]. Badanie to miało charakter prospektywny i objęło 2002 chorych z 34 ośrodków w Belgii. Ocenie końcowej poddano 169 osób leczonych IM. U 1/3 z badanych potwierdzono niestosowanie się do zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania leku (*non-adherent*). Tylko 14,2% osób stosowało się ściśle do zaleceń lekarskich i zażyło 100% dawki przypisanego leku. Najczęstszą formą nieprzestrzegania terapii było pomijanie dawki i opóźnianie jej przyjmowania o ponad 2 godziny. W badaniu tym starszy wiek był jednym z czynników istotnie powiązanych z poziomem adherencji (tab. 2). Okazało się także, że u pacjentów z odpowiedzią suboptymalną średni odsetek nieprzyjętej dawki leku był wyższy niż u osób z odpowiedzią optymalną (23,2

v. 7,3%). Zależność między nieprzestrzeganiem zaleceń terapeutycznych i końcowym wynikiem terapii potwierdzono w badaniu przeprowadzonym przez Marin i wsp. [20]. W badaniu tym ocenie poddano 87 chorych w CP-CML leczonych IM w dawce 400 mg/dobę przez medianę czasu 59,7 miesiąca (zakres 25–104 miesiące). Wszyscy chorzy uprzednio uzyskali CCyR. Stosowanie się do zaleceń lekarskich (*adherence*) monitorowano przez 3 miesiące, stosując elektroniczne urządzenie rejestrujące pobieranie tabletek z opakowania. Przedmiotem oceny był wpływ adherencji na odpowiedź molekularną. Mediana adherencji wyniosła 98% (zakres 24–104%). U 26,4% pacjentów z CML leczonych IM poziom adherencji okazał się mniejszy lub równy 90% (niestosowanie leku przez \geq 3 dni w miesiącu). Wyniki badania potwierdziły istnienie ścisłego związku między adherencją (\leq 90% lub $>$ 90%) a 6-letnim prawdopodobieństwem uzyskania redukcji poziomu transkryptu *BCR-ABL1* o 3 log (MMR) (28,4% v. 94,5%; $p < 0,001$), a także odsetkiem uzyskanych CMR (0% v. 43,8%; $p = 0,002$).

Choroby współwystępujące a skuteczność terapii CML za pomocą TKI

Obecność chorób współwystępujących może istotnie wpływać na OS chorych na nowotwory. Potwierdzono, że ich występowanie jest jednym z najbardziej istotnych czynników wpływających na końcowy wynik zastosowanej terapii. Związek ten potwierdzono w przypadku starszych chorych na ostre białaczki, kobiet z rakiem piersi, u pacjentów z nowotworami głowy i szyi oraz rakiem płuca [21]. Jednym z systemów pozwalających na określenie współczynnika wpływu poszczególnych chorób na przebieg i wynik leczenia choroby nowotworowej jest wskaźnik chorób współwystępujących Charlsona (CCI, *Charlson Comorbidity Index*) uwzględniający 19 schorzeń. Każdemu z nich przypisano różną wagę (w skali od 1 do 6), zależnie od względnego ryzyka określonego metodą regresji na modelu uwzględniającym dane kliniczne (tab. 3). Ostatnio opracowano nową skalę oceny wpływu chorób towarzyszących z myślą o dorosłych chorych na nowotwory (ACE27, *The adult comorbidity evaluation 27*). Uwzględniono w niej zaburzenia dotyczące różnych układów i narządów, w tym choroby układów sercowo-naczyniowego, oddechowego, pokarmowego, endokrynnego, nerwowego i immunologicznego, a także niewydolność nerek, obecność schorzeń reumatoidalnych, innych nowotworów, nadwagę oraz nadużywanie różnych substancji [22]. Nasilenie zmian w każdym z wymienionych zaburzeń określono w 3-stopniowej skali (1 — mierne, 2 — średnie, 3 — ciężkie). Wynik końcowy w tej skali jest wyrażony jako najwyższa wartość oceny dla pojedynczej dolegliwości/schorzenia. Stwierdzenie dwóch lub więcej dolegliwości o nasileniu 2 ze strony różnych układów/narządów upoważnia do rozpoznania zmian 3. stopnia.

W ostatnim czasie podjęto próby oceny związku między współwystępowaniem innych chorób a wynikiem leczenia za pomocą TKI u pacjentów z CML. Problem ten jest szczególnie istotny u osób starszych. Na dynamikę odpowiedzi na leczenie mogą bowiem wpływać zarówno współwystępująca niewydolność narządowa, jak i możliwe interakcje między dodatkowo przyjmowanymi lekami. Wyniki badania niemieckiej grupy CML-*Study IV* [22] nie potwierdziły istotnego wpływu występowania schorzeń towarzyszących na wynik terapii za pomocą IM. Potwierdzono w niej, że pod względem szansy na uzyskanie MMR oraz CCyR korzyść z leczenia IM w takim samym stopniu dotyczy chorych z wysokim wskaźnikiem chorób współwystępujących (≥ 7 pkt. w *age-adjusted* CCI), jak i osób bez ich obecności.

Tabela 3. Indeks chorób towarzyszących/współistniejących według Charlson (CCI) (źródło [33])

Table 3. Charlson's Comorbidity Index (CCI) (source [33])

Jednostka chorobowa	CCI
Zawał serca	1
Zastoinowa niewydolność serca	1
Choroba naczyń obwodowych	1
Choroba naczyń mózgowych	1
Otępienie	1
Przewlekła choroba płuc	1
Choroba tkanki łącznej	1
Choroba wrzodowa	1
Choroba wątroby o łagodnym nasileniu	1
Cukrzyca bez powikłań narządowych	1
Niedowład połowiczny	2
Choroby nerek o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu	2
Cukrzyca z powikłaniami narządowymi	2
Inne choroby nowotworowe bez przerzutów	2
Białaczka	2
Chłoniak	2
Choroba wątroby o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu	2
Inne choroby nowotworowe z przerzutami	3
AIDS	6

AIDS (*acquired immune deficiency syndrome*) — zespół nabytego niedoboru odporności

Stwierdzono ponadto, że wprowadzenie do terapii IM znacząco zmniejszyło śmiertelność chorych związaną z CML. Obserwacja ta powinna się stać przyczynkiem do zaprzestania oceny OS jako wyznacznika skuteczności leczenia za pomocą TKI i przyczynić się do nowego podejścia interpretacyjnego w tym zakresie, uwzględniającego współwystępowanie innych chorób mogących istotnie wpływać na rokowanie u poszczególnych pacjentów leczonych za pomocą TKI.

Do ciekawych wniosków doprowadziła ocena przeprowadzona przez Breccia i wsp. [23] dotycząca ryzyka rozwoju wysięku opłucnowego oraz obniżonej adherencji u chorych leczonych dazatynibem w 2. linii terapii. W pracy potwierdzono istnienie dodatniej korelacji między wskaźnikami CCI oraz ACE27 a potrzebą zmniejszenia dawki lub wstrzymania stosowania leku u chorych na CML. Związek ten potwierdzono także w odniesieniu do ryzyka wystąpienia toksyczności hematologicznej 3.–4. stopnia w przypadku chorych z wysokim wskaźnikiem ACE27 leczonych dazatynibem. Ryzyko wystąpienia wysięku opłucnowego także było najwyższe u chorych z wysokimi wskaźnikami CCI i ACE27 [23].

Tabela 4. Metabolizm i właściwości biochemiczne inhibitorów kinaz tyrozynowych (źródło [25])

Table 4. Metabolism and metabolic properties of tyrosine kinase inhibitors (source [25])

Lek	Matabolizm	Dodatkowa aktywność
Imatynib	CYP3A4 W mniejszym stopniu CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A5	Kompetytywnie hamuje metabolizm leków substratów dla CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 Jest substratem dla hOCT-1, Pgp, BCRP
Nilotynib	CYP3A4	Hamuje CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1 Pgp Indukuje enzymy CYP2B6 Jest substratem dla BCRP
Dazatynib (i inne metabolity)	CYP3A4	Hamuje CYP2C8, CYP3A4 Lek jest substratem dla Pgp i BCRP

CYP — cytochrom; hOCT-1 (*human organic cation transporter type 1*) — organiczny transporter kationów typu 1; Pgp — glikoproteina P; BCRP (*breast cancer resistance protein ATP-binding cassette family member [ABC]*) — białko transportowe oporności komórek raka piersi z rodziny *ATP-binding cassette* (ABC)

Tabela 5. Możliwe interakcje lekowe u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych TKI (źródło [25])

Table 5. Possible drug interactions in chronic myelogenous leukemia patients treated with TKI (source [26])

Kategoria leku	Wpływ
Inhibitory CYP3A4	
Ketokonazole Lewotyroksyna Worikonazol Amiodaron Klopidogrel	Zwiększenie ekspozycji na TKI
Inhibitory CYP3A4 oraz Pgp	
Werapamil Erytromycyna, klarytromycyna Cyklosporyna Ketokonazol Flukonazol Itrakonazol Simwastatyna, atorwastatyna Sok grapefruitowy	Wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia TKI
Induktory CYP3A4	
Rifampicyna Deksametazon Dziurawiec	Zmniejszenie ekspozycji na TKI
Inhibitory hOCT-1	
Chinidyna Ranidyna Midazolam Metformin	Wzrost stężenia imatynibu we krwi, zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia imatynibu, bez znaczenia w przypadku nilotynibu i dazatynibu
Substraty CYP2C9	
<i>Phenprocoumon</i> (Marcoumar)	Podwyższa stężenia imatynibu i nilotynibu, wskazana nasilona kontrola INR
Leki zmniejszające kwaśność soku żołądkowego	
H ₂ -blokery Inhibitory pompy protonowej	Zmniejszają wchłanianie dazatynibu

CYP — cytochrom; Pgp — glikoproteina P; hOCT-1 (*human organic cation transporter type 1*) — organiczny transporter kationów typu 1; H₂ — receptor histaminowy typu 2; TKI (*tyrosine kinase inhibitor*) — inhibitory kinazy tyrozynowej; INR (*international normalized ratio of prothrombin time*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany czasu protrombinowego

Ostatnio autorzy ci przedstawili także wyniki oceny przebiegu leczenia u chorych na CML w wieku powyżej 75 lat leczonych IM. Ocenie poddano

181 pacjentów z 21 ośrodków włoskich. Celem badania była ocena wpływu występowania chorób towarzyszących na *compliance* oraz przebieg odpo-

wiedzi klinicznej na leczenie. Stratyfikacja według CCI wykazała, że 71 chorych spełniało kryterium indeksu 0, a 110 — indeksu większego bądź równego 1. Mniejszą od standardowej początkową dawkę IM (200–300 mg/d.) zastosowano u 68 chorych w chwili rozpoczęcia terapii, i to niezależnie od początkowej wartości CCI na podstawie indywidualnej oceny lekarza leczącego. Później okazało się, że u 43,6% z tych chorych wskaźnik wynosił 0 (u 34% wskaźnik ≥ 1). Potwierdzono jednak obecność znaczących różnic w zakresie następnego zmniejszenia dawki w obu tych podgrupach pacjentów. Dawkę zmniejszono u 39% chorych ze wskaźnikiem 0 i u 53% ze wskaźnikiem większym lub równym 1. Obecność istotnych różnic potwierdzono także w odniesieniu do odsetka chorych wymagających przerwania leczenia z powodu toksyczności leku (35% pacjentów ze wskaźnikiem 0 *v.* 65% chorych ze wskaźnikiem ≥ 1). Nie obserwowano natomiast znaczących różnic pod względem toksyczności hematologicznej 3.–4. stopnia, prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia początkowej dawki IM u części chorych (39% pacjentów ze wskaźnikiem 0 *v.* 42% ze wskaźnikiem ≥ 1). Niezależnie od początkowej dawki leku obecność chorób towarzyszących nie wpływała na wystąpienie toksyczności niehematologicznej 3.–4. stopnia (62% osób ze wskaźnikiem 0 *v.* 52,5% ze wskaźnikiem ≥ 1). Co interesujące, nie potwierdzono występowania znaczących różnic w zakresie skuteczności terapeutycznej IM zależnie od stopnia zmniejszenia dawki leku i obecności schorzeń towarzyszących; 66% pacjentów ze wskaźnikiem 0 osiągnęło CCyR, w porównaniu z 54% chorych ze wskaźnikiem większym lub równym 1. Okazało się jednak, że obecność chorób towarzyszących wpływa na medianę OS (40,8 miesiąca u chorych ze wskaźnikiem 0 *v.* 20,16 miesiąca w przypadku osób ze wskaźnikiem ≥ 1), na EFS oraz na odsetek zgonów z innych przyczyn niż CML [24].

Interakcje lekowe

Leczenie CML za pomocą TKI u osób starszych często jest utrudnione w wyniku jednoczesnego przyjmowania przez nich innych leków z powodu chorób współwystępujących. W biotransformacji TKI uczestniczy wiele szlaków enzymatycznych. Różnią się one zależnie od rodzaju użytego leku z tej grupy (tab. 4). Zastosowanie innych leków niż TKI może prowadzić do nasilonej toksyczności w wyniku konkurencji o mechanizmy biotransformacji lub zaburzać proces wchłaniania TKI z przewodu pokarmowego. Konsekwencją tych zmian

może być nasilenie bądź zmniejszenie ekspozycji komórek na TKI [25]. Możliwe interakcje lekowe przedstawiono w tabeli 5.

Rokowanie

Przed wprowadzeniem do leczenia TKI u chorych na CML u większości pacjentów można było wyodrębnić 3 następujące po sobie fazy: CP (średni czas trwania 3–5 lat), fazę akceleracji (AP, *accelerated phase*) (9–12 miesięcy) i fazę kryzy blastycznej (BP, *blastic phase*) (3–6 miesięcy), z medianą OS chorych wynoszącą 3–4 lata. W części przypadków obserwowano bezpośrednie przejście z CP do BP. Wprowadzenie TKI do terapii CML doprowadziło do ponad 2-krotnego zmniejszenia śmiertelności. Po roku 2000 wydłużyło się także względne przeżycie w tej grupie chorych [27]. Poprawę tę odnotowano w każdej z analizowanych grup wiekowych. Co więcej, postęp ten w kolejnych latach, wraz z nabywaniem doświadczenia w zakresie optymalizacji procesu leczenia za pomocą TKI, był coraz bardziej widoczny. Szczegółowa analiza pacjentów leczonych TKI potwierdziła, że najlepiej rokującą grupą są kobiety rasy kaukaskiej w wieku poniżej 50 lat. Analiza przyczyn zgonów chorych leczonych TKI wykazała, że CML jest przyczyną zgonu 60,7% osób w przedziale wiekowym 15–44 lata oraz 28,6% osób w przedziale wiekowym 75–84 lata. W tej ostatniej grupie u 36,6% osób przyczyną śmierci była kolejna choroba nowotworowa, a u 34,9% pacjentów — choroby nienowotworowe [1].

Piśmiennictwo

1. Brunner A.M., Campigotto F., Sadrzadeh H. i wsp. Trends in all-cause mortality among patients with chronic myeloid leukemia: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *Cancer* 2013; 119: 2620–2629.
2. Gugliotta G., Castagneti F., Palandri F., Baccarani M., Rosti G. Imatinib in chronic myeloid leukemia elderly patients. *Aging* 2001; 3: 1125–1126.
3. Cortes J., Talpaz M., O'Brien S. i wsp. Effects of age on prognosis with imatinib mesylate therapy in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2003; 98: 1105–1113.
4. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M. i wsp. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63: 789–799.
5. Hasford J., Pfirrmann M., Hehlmann R. i wsp. 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: 850–858.
6. Rohrbacher M., Berger U., Hochhaus A. i wsp. 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: 602–604.
7. Rosti G., Iacobucci I., Bassi S. i wsp. 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: 101–105.
 8. Gugliotta G., Castagnetti F., Palandri F. i wsp. Frontline imatinib treatment of chronic myeloid leukemia: No impact of age on outcome, a survey by the GIMEMA CML Working Party. *Blood* 2011; 117: 5591–5599.
 9. Latagliata R., Breccia M., Carmosino I. i wsp. „Real-life” results of front-line treatment with Imatinib in older patients (≥ 65 years) with newly diagnosed chronic myelogenous leukemia. *Leuk. Res.* 2010; 34: 1472–1475.
 10. Sánchez-Guijo F.M., Durán S., Galende J. i wsp. Evaluation of tolerability and efficacy of imatinib mesylate in elderly patients with chronic phase CML: ELDERGLI study. *Leuk. Res.* 2011; 35: 1184–1187.
 11. Houry H.J., Cortes J.E., Kantarjian H. i wsp. Safety and efficacy of dasatinib vs imatinib by baseline comorbidity in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): analysis of the DASISION trial. *Blood* 2010; 16: abstrakt 3421.
 12. Larson R.A., Bunworasate U., Turkina A.G. i wsp. Nilotinib shows safety and efficacy in older patients (< 65 years) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase comparable with that in younger patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from ENESTnd. *Blood* 2011, 118: abstrakt 3768.
 13. Latagliata R., Breccia M., Castagnetti F. i wsp. Dasatinib is safe and effective in unselected chronic myeloid leukaemia elderly patients resistant/intolerant to imatinib. *Leuk. Res.* 2011; 35: 1164–1169.
 14. Latagliata R., Breccia M., Fava C. i wsp. Incidence, risk factors and management of pleural effusions during dasatinib treatment in unselected elderly patients with chronic myelogenous leukaemia. *Hematol. Oncol.* 2013; 31: 103–109.
 15. Lipton J.H., le Coutre P.D., Wang J., Yang M., Szczudlo T., Giles F. Nilotinib in elderly chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) with imatinib resistance or intolerance: efficacy and safety analysis. *Blood* 2008; 112: abstrakt 3233.
 16. Lewandowski K. Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych. *Hematologia* 2013; 4: 206–217.
 17. WHO 2003; www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en. Dostęp: grudzień, 2011.
 18. Ruddy K., Mayer E., Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J. Clin.* 2009; 59: 56–66.
 19. Noens L., van Lierde M.A., De Bock R. i wsp. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study *Blood* 2009; 113: 5401–5411.
 20. Marin D., Bazeos A., Mahon F.X. i wsp. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2381–2388.
 21. Birim O., Kappetein A.P., Bogers A.J.J.C. Charlson comorbidity index as a predictor of long-term outcome after surgery for non small cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005; 28: 759–762.
 22. Saussele S., Krauss M.P., Lauseker M. i wsp. Comorbidity, measured by the Charlson Index, has no negative impact on remission in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML-Study IV. *Blood* 2013; 122: abstrakt 91.
 23. Breccia M., Latagliata R., Stagno F. i wsp. 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: 1457–1461.
 24. Breccia M., Luciano L., Latagliata R. i wsp. 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: 1173–1176.
 25. Haouala A., Widmer N., Duchosal M.A., Montemurro M., Buclin T., Decosterd L.A. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood* 2011; 117: e75–e87.
 26. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, <http://seer.cancer.gov>. 1.08.2014.