

včas vyšetriť pankreatické enzýmy a zrealizovať zobrazovacie vyšetrenia (napr. CT vyšetrenie). Pri elevácii pankreatickej lipázy stupňa 3.–4. sa odporúča prerušenie liečby TKI až do úpravy stavu a následne je na zváženie obnovenie liečby nižšími dávkami. Pri rekurencii pankreatitídy je nevyhnutná zmena liečby na iný TKI. U pacientov s anamnézou pankreatitídy a/alebo nadmerného príjmu alkoholu sa neodporúča liečba nilotinibom. V prípade liečby bosutinibom sa môžeme u pacientov stretnúť s gastrointestinálnymi nežiaducimi účinkami (častý je výskyt hnačiek), ale problémom môže byť liekom indukovaná hepatitída, preto u pacientov s anamnézou hepatopatie sa odporúča pri jeho podávaní zvýšená opatrnosť.

U pacientov s CML nebola zatiaľ pozorovaná štatisticky významne zvýšená incidencia sekundárnych malígnych ochorení spájaných s liečbou TKI. V retrospektívnej analýze 1 038 pacientov z registrov CAMELIA a INFINITY z centier Českej a Slovenskej republiky v rokoch 2000–2009 sa udáva výskyt sekundárnej malignity u 35 pacientov (3,37 %) pri liečbe TKI. Výskyt sekundárnych malignít u pacientov s CML pri liečbe TKI nebol štatisticky významný v porovnaní s výskytom zhubných ochorení v bežnej populácii v Českej republike (6,76 vs. 9,84), hoci bol o niečo vyšší (51). Kolektív autorov z talianskej pracovnej skupiny pre CML (GIMEMA) zistil 5,8% incidenciu vzniku sekundárneho malígneho ochorenia u 514 pacientov s CML liečených imatinibom v 1. línii v mediáne sledovania 74 mesiacov, pričom nešlo o štatisticky významný rozdiel oproti výskytu malígnych ochorení v bežnej talianskej populácii (52). Sekundárne malígne ochorenia sú však vážnou komplikáciou liečby CML a zhoršujú prežívanie pacientov inak úspešnej liečených TKI.

Za účelom zníženia rizika možných nežiaducich účinkov dlhoročnej liečby TKI sa v klinickej praxi môže zvážiť redukcia dávky TKI u vybranej skupiny optimálne liečených pacientov. Aj na základe výsledkov niekoľkých publikovaných prác môžeme konštatovať, že mnohí pacienti si udržia optimálnu liečebnú odpoveď aj pri redukovaných dávkach TKI a deeskalácia dávky TKI je u pacientov v hlbokjej molekulovej odpovedi bezpečná (53, 54).

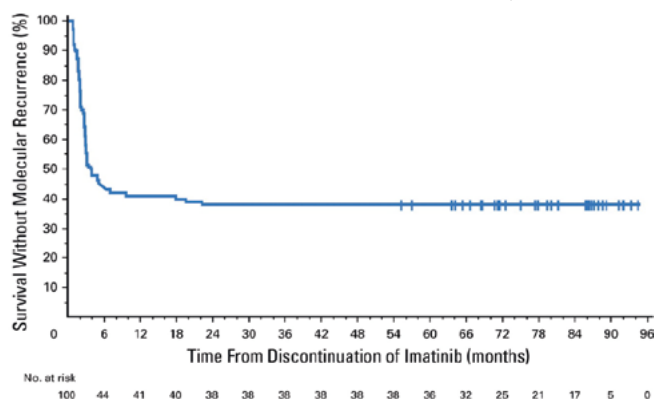
Výber TKI v 1. a ďalšej línii liečby CML

V súčasnosti máme možnosť v súlade s aktuálne dostupnými odporúčaniami ELN z roku 2013 a ESMO z roku 2017 použiť v prvej línii liečby CML v chronickej fáze imatinib, dasatinib alebo nilotinib a odporúčania NCCN pred rok 2019 umožňujú v 1. línii použiť okrem imatinibu, dasatinibu a nilotinibu už aj bosutinib (14, 16, 55).

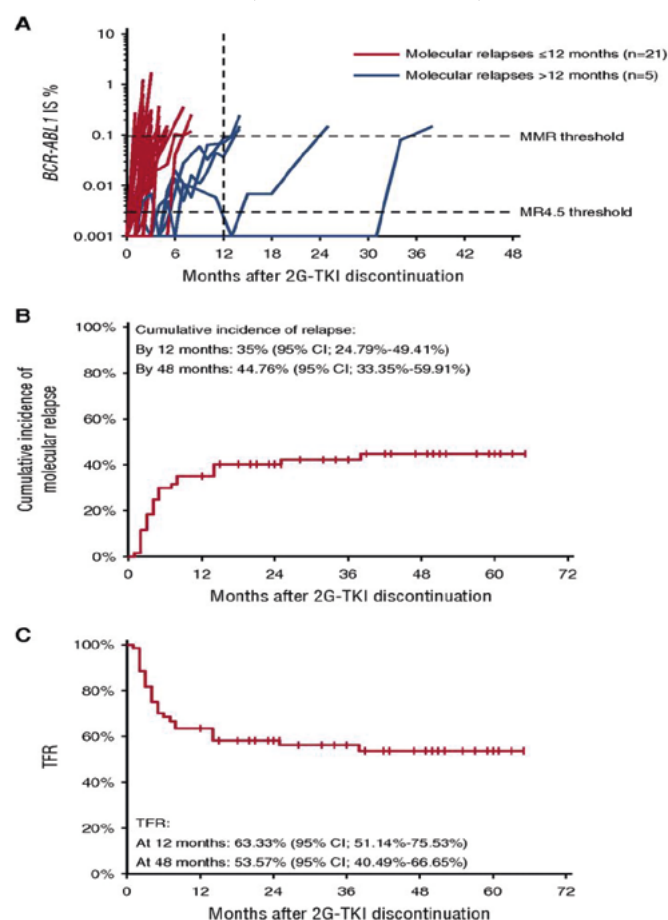
TKI 2. generácie (dasatinib, nilotinib a bosutinib) sa etablovali ako súčasť liečby CML 1. línie po roku 2010 na základe výsledkov klinických štúdií DASISION, ENESTnd a BFORE, ktoré potvrdili ich superioritu nad imatinibom u novodiagnostikovaných pacientov najmä v rýchlosti dosiahnutia cytogenetickej a molekulovej odpovede ako aj jej hĺbky (7, 9, 37).

Výber vhodného TKI závisí od veku pacienta, jeho pridružených ochorení, možných liekových interakcií, a v neposlednom rade od rizikového profilu pacienta a cieľa liečby (Obr. 2). V prípade mladšieho pacienta s menej priaznivými rizikovými ukazovateľmi pri stanovení diagnózy (napr. prídavné cytogenetické zmeny, zvýšené riziko akcelerácie ochorenia, akcelerovaná fáza CML, vysoké skóre podľa Sokala),

Obr. 5. Prežívanie bez molekulového relapsu po prerušení liečby imatinibom (11)



Obr. 6. Molekulové relapsy a TFR po prerušení liečby TKI 2. generácie (13)



TFR – remisia bez liečby

2G-TKI – inhibitory tyrozinkínáz 2. generácie

ktorý nemá vážnejšie kardiologické alebo metabolické komorbidity sa môže už v 1. línii zvážiť liečba druhogeneračnými TKI (dasatinib, nilotinib alebo bosutinib) s cieľom rýchlejšieho dosiahnutia hlbokjej molekulovej remisie. U pacientov stredného a vyššieho veku s komorbiditami alebo u mladších pacientov s nízkym rizikom akcelerácie a progresie ochorenia sa môže aj v ére druhogeneračných TKI zvážiť liečba imatinibom. Celkové prežívanie po 5 rokoch pri použití imatinibu, dasatinibu alebo nilotinibu je 85–95 % bez významnejšieho štatistického rozdielu voči imatinibu (23). Pacienti s vysokým skóre podľa Sokala pri diagnóze majú nižšiu pravdepodobnosť, že budú optimálne odpovedať na liečbu imatinibom v 1. línii (Obr. 3) (4, 56). Nilotinib nie je ideálnou voľbou TKI u novodiagnostikovaného pacienta s diabetom, hypercholesterolémiou