

U starších pacientov sa zistil častejší výskyt prejavov hematologickej toxicity liečby TKI. Potrebné je preto zvážiť včas redukcii dávky TKI, aby sa znížilo riziko možnej hematologickej toxicity závažnejšieho stupňa. V prípade liečby imatinibom môžeme u starších pacientov častejšie očakávať zníženie glomerulárnej filtrácie, čo sa prejavuje zvýšenými hodnotami kreatinínu v sére - v tomto prípade môže byť opäť riešením včasná redukcia dávky a zvýšenie príjmu tekutín u pacienta. Z dlhodobého hľadiska možných neskorých komplikácií liečby sa najmä u starších pacientov zdá imatinib bezpečnejšou voľbou pri výbere iniciálnej liečby v porovnaní s TKI 2. generácie nilotinibom, kde je aj v kombinácií s ďalšími rizikovými faktormi kardiovaskulárných chorôb (fajčenie, vysoký tlak krvi etc.) vyššie riziko vzniku artériových oklúzií (ischemická choroba dolných končatín, koronárna choroba) a hyperglykémii.

Interferón α v liečbe CML

Interferón α (IFN α) preukázal aktivitu pri liečbe mnohých onkologických ochorení a myeloidných neoplázií už v 70.–80. rokoch 20. storočia. V liečbe CML sa IFN α začal používať od roku 1981. Ako štandardná liečba CML bol odsúhlasený až po roku 1995 na základe výsledkov viacerých randomizovaných štúdií, ktoré preukázali lepšie prežívanie pri liečbe IFN α v porovnaní s konvenčnou chemoterapiou (65).

Po roku 2001 sa prvotínová liečba IFN α nahradila imatinibom. V súčasnosti prebiehajú štúdie, ktoré sa zaoberajú kombináciou imatinibu s IFN α za účelom zlepšenia trvácnosti cytogenetických a molekulových odpovedí. Podstatou účinku je odlišný mechanizmus účinku oboch liekov, a tak sa od tejto kombinácie očakáva synergický alebo aditívny efekt. Taktiež prebiehajú klinické štúdie s pacientami s intoleranciou alebo rezistenciou na imatinib, ktorí by profitovali z konsolidačnej alebo udržiavacej liečby IFN α .

V súčasnosti má IFN α najdôležitejšie miesto v manažmente plánovania gravidity u pacientiek s CML. IFN α neprechádza placentárnou bariérou. Podľa doterajších skúseností je bezpečný v 2. a 3. trimestri gravidity (66). V 1. trimestri gravidity sa v prípade nevyhnutnej liečby (napr. významná leukocytóza nad $100 \times 10^9/l$ alebo trombocytóza nad $500 \times 10^9/l$) odporúča zvážiť skôr leukaferéza, ktorá nemá negatívny vplyv na organogénu a priebeh gravidity, hoci v štúdiách na zvieratách sa mutagénny a teratogénny vplyv IFN α nepozoroval. Gravidita pacientok s CML by mala byť plánovaná: v prípade kompletnej hematologickej a molekulovej remisie je možné liečbu TKI dočasne prerušiť z dôvodu želanej gravidity. V prípade suboptimálnej liečebnej odpovede a želania gravidity zo strany pacientky je na zváženie podávanie IFN α . Dojčenie sa počas liečby TKI a IFN α neodporúča.

Prerušenie alebo ukončenie liečby TKI u pacientov v hlbokoj molekulovej remisii

Vďaka úspešnej liečbe TKI sa dožívajú pacienti s CML priemernej dĺžky života podobnej zdravej populácii. Dôležité je preto zohľadniť otázku kvality života, etické a ekonomické aspekty dlhodobej (až doživotnej) terapie TKI. Možnosť tzv. TFR (treatment free remission, v preklade remisia bez liečby) môže znížiť morbiditu spôsobenú toxicitou TKI a ekonomické náklady na finančne nákladnú terapiu. Problematika možného prerušenia liečby TKI je veľmi aktuálna a bola predmetom viacerých klinických štúdií (napr. STIM1, EURO-

-SKI). V štúdiu STIM1 bola TFR po 60 mesiacoch prerušenia liečby imatinibom u 100 pacientov 38 % (Obr. 5) (11). Kritériom opätovného začatia liečby bola strata hlbokoj molekulovej remisie alebo zvýšenie BCR-ABL1 transkriptov o ≥ 1 logaritmus. V najväčšej klinickej štúdiu zaoberajúcej sa TFR EURO-SKI (755 pacientov liečených imatinibom, dasatinibom a nilotinibom) si 50 % pacientov udržalo TFR po 24 mesiacoch prerušenia liečby (12). Podmienkou prerušenia liečby bola hlboká molekulová remisia na úrovni MR4, ktorá trvala viac ako 12 mesiacov. Kritériom opätovného začatia liečby bola strata hlbokoj molekulovej remisie. Dostupné sú už prvé výsledky klinických štúdií zaoberajúcich sa prerušením liečby TKI 2. generácie nilotinibom a dasatinibom, od ktorých sa očakáva hlbšia a trvácnejšia molekulová remisia ako pri imatinibe, ktorá je predpokladom TFR. V multicentrickej observačnej štúdiu STOP 2G-TKI si udržalo TFR po 48 mesiacoch sledovania 53,7 % zo 60 analyzovaných pacientov liečených dasatinibom alebo nilotinibom (Obr. 6). Horšie výsledky sa pozorovali u pacientov s predchádzajúcou suboptimálnou odpoveďou na imatinib. Všetci pacienti s molekulovým relapsom dosiahli po opätovnom zahájení liečby opäť hlbokú molekulovú remisiu (13). V klinickej štúdiu D-STOP si udržalo TFR po 24 mesiacoch prerušenia liečby 57 % pacientov liečených dasatinibom (67).

Najdôležitejším kritériom možného prerušenia liečby TKI je dlhodobá, trvalá a zachovaná hlboká molekulová odpoveď (Tab. 4) (68). Počas prerušenia liečby TKI sa odporúča pravidelné molekulové monitorovanie RT-qPCR. V klinických štúdiách boli pacienti monitorovaní v mesačných intervaloch počas prvých 6–12 mesiacoch a následne v 3-mesačných intervaloch. Najmä počas prvých 6 mesiacov sa odporúča pravidelné časté monitorovanie, keďže práve počas tohto obdobia boli zistené molekulové relapsy najčastejšie. U pacientov s atypickým BCR-ABL1 transkriptom sa prerušenie liečby TKI neodporúča z dôvodu problematickeho molekulového monitorovania a rizika neskorého odhalenia relapsu. Podmienkou adekvátneho monitorovania pacienta po prerušení liečby TKI je úzka spolupráca hematológa s laboratóriom molekulovej genetiky a včasné doručenie výsledku (do 2–3 týždňov), aby pacient v prípade zisteného molekulového relapsu mohol opäť včas začať liečbu. Kľúčová je taktiež adherencia, edukácia a ochota pacienta dochádzať na časté kontroly do centier pre liečbu CML. Niektorí pacienti môžu prerušenie liečby vnímať negatívne a s obavami z možného relapsu leukémie a preto by mal byť výber vhodného pacienta veľmi starostlivý.

V klinickej štúdiu EURO-SKI boli u viacerých pacientov po prerušení liečby imatinibom hlásené muskuloskeletálne bolesti, ktoré sa objavili zvyčajne 1–6 týždňov po ukončení podávania imatinibu (69).

TFR sa stáva reálnou nádejou na úspešné prerušenie liečby u približne 40–60 % pacientov a posúva tak ďalej ciele terapie od doživotného užívania TKI k možnému ukončeniu liečby. Pri starostlivom výbere pacientov a pravidelnom molekulovom monitorovaní sa zdá byť prerušenie liečby TKI na základe dostupných výsledkov klinických štúdií bezpečné a aplikovateľné aj v klinickej praxi. V roku 2016 boli publikované jedny z viacerých odporúčaní, ktoré môžu byť akýmsi „návodom“ pri zvažovaní prerušenia liečby TKI u vhodných pacientov (68).