

stupy, jako je kontinuální léčba BTK inhibitory nebo dvojkombinace léků, musí studie teprve odpovědět (např. ECOG 9161, Alliance 041702, CLL17).

Opakování terapie s venetoclaxem

Časově omezený charakter kombinované terapie umožňuje v případě progresu onemocnění zvažovat opakování léčby (retreatment). Retrospektivní analýza porovnála vývoj odpovědi u 46 pacientů (R/R populace) při první a druhé expozici (po progresi) venetoclaxovým režimům. První expozice znamenala celkovou odpověď 96 % (CR 48 %), následný retreatment při progresi 80 % (CR 33 %) (10). Ve studii MURANO bylo 48 % pacientů s progresí po VR znovu léčeno venetoclaxovým režimem s celkovou odpovědí 72 % (CR 6 %) (4).

Účinnost opakované léčby u silně předléčené R/R populace podporuje možnost opakování léčby venetoclaxem také po progresi onemocnění po časově omezené léčbě v první linii. Pro tuto situaci však nemáme k dispozici dostatek údajů a je potřeba vyčkat výsledků probíhajících klinických studií (REVEAL, M20-356).

Minimální reziduální nemoc

Léčba moderními inhibitory vede k dosažení vysokého procenta odpovědí, a to zejména v první linii léčby. Kompletní remise jsou častější po venetoclaxových režimech (skoro 50 %) oproti monoterapii BTKi (25–35 % v první linii a cca 10 % u R/R). Kombinace s venetoclaxem současně nabízí vysokou šanci na dosažení negativitu na úrovni minimální reziduální nemoci. Pravděpodobnost uMRD odpovědi je při monoterapii BTKi nízká (do 10 %), v kombinaci s obinutuzumabem (IO, AO) mírně nad 30 %. Samotný venetoclax může navodit takto kvalitní remisi u cca 30–40 % pacientů. Jeho kombinace s dalšími léky pak výrazně zvyšuje šanci na MRD negativní remisi. Konkrétně terapie VR u R/R CLL ve studii MURANO vedla ke clearance MRD u 62 % pacientů vs. 13 % pacientů po BR (při ukončení terapie, $p < 0,001$) (11). Ještě vyšší pravděpodobnosti vzniku uMRD jsou popsány ve studii CLL14 po režimu VO v porovnání s CLBO (76 % vs. 35 % v periferní krvi, 3 měsíce po ukončení léčby, $p < 0,001$) (5). Téměř 90 %

výskyt uMRD v periferní krvi byl zjištěn také ve studii CLL13 v ramenech s venetoclaxem a obinutuzumabem (VO, IVO) v porovnání s chemoimunoterapií (52 %) a venetoclaxem s rituximabem (57 %), vše v periferní krvi v 15. měsíci léčby ($p < 0,001$) (7). Dosažení uMRD ($< 10^{-4}$) je spojeno s prodloužením PFS i OS – 3leté PFS od dokončení terapie pro MRD $< 10^{-4}$ (uMRD) vs. $\geq 10^{-4}$ až $< 10^{-2}$ (lowMRD) bylo ve studii MURANO 61 vs. 41 měsíců (HR 0,40) a ve studii CLL14 měli nemocní s uMRD delší PFS oproti low/high MRD (HR 0,10) (4, 12). Časově omezené trojkombinace (IVO, AVO) umožňují dle očekávání dosáhnout vysokého procenta uMRD (až 90 % v periferní krvi), zastoupení CR/CRi je ale podobné jako u režimu VO a dosahuje < 50 % (46 %) (13).

Při léčbě chronické lymfocytární leukemie režimy s pevnou délkou trvání koreluje odpověď na konci léčby s dobou do progresu onemocnění a potřeby následné terapie. Stav minimální reziduální nemoci je jedním z důležitých prediktorů PFS. Měření MRD se pravděpodobně do budoucna stane dalším nástrojem pro individualizaci terapie, kdy pacienti s uMRD mohou dostávat méně cyklů časově omezené léčby než nemocní s trvajícím pozitivou. Tento přístup je ověřován v klinických studiích a v běžné praxi se zatím nepoužívá.

Vysoce riziková CLL

Pacienti s rizikovými genetickými změnami typu del17p a/nebo mutace TP53 měli v době chemoimunoterapie výrazně horší přežití. Proto byli z některých studií, které ověřují nové molekuly, vyloučeni a máme pro ně méně robustní a obtížněji interpretovatelná data s omezenou možností přímého srovnání.

Poolovaná analýza 4 studií zahrnující pacienty s TP53 aberací prokázala dlouhodobou efektivitu ibrutinibu ($\pm$ anti-CD20) podávaného v první linii léčby, kdy 4leté PFS bylo 79 % a většina pacientů měla odpověď (ORR 93 %, CR 39 %) (14). Jiná studie analyzující léčbu ibrutinibem u této cílové skupiny došla k podobným výsledkům – PFS 79 % a 61 % ve 4, resp. 6 letech (15). Také monoterapie acalabrutinibem ukázala ve studii ACE-CL-001 při více než šestiletém follow-up dlouhodobou kontrolu onemocnění (2leté PFS celého souboru 96 % vs. 82 % pro del17p, ns) (16). Ve studii CAPTIVATE bylo při léčbě IV také možné

pozorovat minimální rozdíl ve dvouletém PFS v závislosti na přítomnosti TP53 aberace (96 % vs. 84 %) (8).

Vyšší efektivitu oproti chemoimunoterapii prokázala v této skupině nemocných i kombinace anti-CD20 protilátky s venetoclaxem, i když na rozdíl od pacientů bez del17p/TP53 mutace znamenala např. léčba venetoclaxem s obinutuzumabem ve studii CLL14 kratší medián PFS – cca 50 oproti 76 měsícům (HR 2,50) (6, 17). Podobně byl kratší PFS zjištěn i ve studii MURANO při léčbě R/R pacientů režimem VR – medián 37 oproti 57 měsícům u nemocných bez del17p/TP53 (HR 2,04) (4).

Určitou limitací kombinované terapie venetoclaxem a anti-CD20 protilátkou je tedy o něco nižší efektivita u pacientů s del17p či TP53 mutací a ukazuje se, že dlouhodobá terapie BTKi je pro tyto nemocné vhodnější oproti fixnímu režimu. Můžeme předpokládat, že u CLL s rizikovou genetikou (zejména TP53) je od počátku žádoucí trvalá suprese nádorové populace než intermitentní intervence, která umožňuje rozvoj subklonální komplexity v pozdějším průběhu onemocnění. Na druhou stranu může ovšem protrahovaná terapie podporovat vznik mutací spojených s rezistencí na BTKi.

Vedle změn na 17. chromozomu se diskutuje také prognostický význam komplexního karyotypu (≥ 3 chromozomální změny), který je typicky spojen s kratším přežitím při léčbě chemoimunoterapií. Při terapii režimy s venetoclaxem ve studii CLL13 se ukázalo, že komplexní karyotyp není nezávislým prognostickým faktorem pro PFS a uplatňuje se až jako vysoce komplexní karyotyp (≥ 5 změn), který zkracuje PFS oproti pacientům s normálním karyotypem (HR 3,72) (18).

Přístup k vysoce rizikovým pacientům se bude dále vyvíjet s dostupností nových dat a nových kombinací časově omezené léčby.

Vznik rezistence

Kontinuální podávání BTKi je spojeno s rizikem vzniku mutací přímo v BTK nebo fosfolipáze C gama 2 (PLCG2), která kóduje kinázu působící bezprostředně za BTK v signální dráze B-buněčného receptoru. Mutace se zpravidla vyskytují mezi 2–3 rokem léčby (medián ~ 30 měsíců) a lze je detekovat u ~ 80 % pacientů s rezistencí na ibrutinib (19, 20). Rezistence na