

venetoclax bývá způsobena mutacemi bcl-2 genu (např. *G101V*, *D103Y*), které se také objevují s větší pravděpodobností při kontinuální monoterapii (> 2 roky), naopak časově omezená léčba znamená nízké riziko vzniku rezistence (21). Ve studii CLL 14 byla na párových vzorcích provedena analýza high risk mutací (*TP53*, *SF3B1*, *BIRC3* atd.) vzniklých v průběhu léčby. Více nových mutací se objevilo po chemoimunoterapii, zároveň u žádného pacienta po VO nedošlo ke vzniku bcl-2 mutace (22). Subanalýza studie CLL13 hodnotila vývoj complexity karyotypu při progresi onemocnění. Po chemoterapii se genomická komplexita zvýšila a získáním nových chromozomálních aberací jejich průměrný počet narostl (ze 2 na 3,4), naopak po venetoclaxovém režimu zůstal stejný (v průměru 2) a zároveň nedošlo ke vzniku žádné nové del17p (18).

Rezistentní subklony se objevují měsíce před klinickou progresí a expandují různou rychlostí. Předpokládá se, že při kontinuální léčbě se zvyšuje riziko rezistence v důsledku konstantního selektivního tlaku a indukce klonální evoluce. Protože se mutace vyvíjejí v čase, může kratší trvání kombinované léčby snížit pravděpodobnost vývoje mutací spojených s rezistencí. Vliv mutací na klinickou progresi však není stále plnohodnotně definován.

Bezpečnost terapie

Všechny nové léky jsou většinou dobře tolerovány a jejich případné vedlejší účinky jsou jednoznačně vyvážené efektivitou a celkovým klinickým benefitem. V případě dlouhodobě podávaných BTKi jsou progrese a toxicita nejčastějším důvodem k jejich ukončení. Ve čtyřletém období terapie ibrutinibem cca 50 % pacientů s R/R onemocněním končí léčbu, z nich cca polovina pro progresivní nemoc a čtvrtina z důvodu nežádoucích účinků (23). V první linii léčby vysadí léčbu v průběhu pěti let 41 % pacientů, 21 % pro toxicitu (24). V reálné praxi bývá doba do ukončení BTKi zpravidla kratší oproti datům ze studií.

Pacienti léčení kombinovanými režimy mají větší šanci zůstat na časově omezené terapii, která poskytuje kratší období pro vznik nežádoucích účinků. Nejčastější komplikacemi léčby s venetoclaxem je hematologická toxicita především neutropenie (stupeň 3–4 cca u 50 % pacientů ve studii CLL14), nic

méně je dobře řešitelná úpravou dávkování a aplikací růstového faktoru granulopoézy. Také riziko syndromu nádorového rozpadu je nízké díky opatřením zahrnujícím: předlčení anti-CD20 protilátkou nebo BTKi a postupné zvyšování dávky venetoclaxu, a pohybuje se do 3 %. Dlouhodobé podávání BTKi v řádu let s sebou nese riziko vzniku komplikací jako hypertenze, fibrilace síní nebo krvácení, jejichž prevalence se v průběhu času většinou snižuje (25). K dispozici zároveň máme inhibitory druhé generace s lepším bezpečnostním profilem, jako jsou acalabrutinib nebo zanubrutinib.

Výhody časově omezené terapie

Při úvaze o výhodách časově omezené terapie oproti kontinuální je potřeba zmínit některé okolnosti:

- potenciál dosáhnout lepší léčebné odpovědi, často na úrovni nedetekovatelné minimální reziduální nemoci, která se propisuje do delších intervalů přežití bez progrese a doby do další terapie
- naděje na lepší spolupráci pacienta, který se musí soustředit na léčbu po kratší období a následně profituje z lékových prázdnin
- omezení rizik lékových interakcí u pacientů s častou rozsáhlou souběžnou medikací
- obecně menší riziko vzniku nežádoucích účinků terapie při jejím kratším trvání, protože lék, který není podáván, negeneruje vedlejší účinky
- kratší expozice terapii zakládá také menší pravděpodobnost vzniku mutací, resp. mutovaných (sub)klonů s případnou rezistencí na léčbu
- z pohledu sekvenování léčebných linií je možný případný retreatment stejným režimem při progresi onemocnění

Volba správného léčebného režimu

Přes všechny diskutované, více či méně důležité, výhody časově omezené terapie je léčba konkrétního nemocného vždy výrazně personalizovaná a musí vycházet z vyhodnocení řady individuálních parametrů. Rozhodnutí se opírá na prvním místě o charakteristiky onemocnění a jeho genetického

rizika (zejména *TP53*, komplexní karyotyp), a také o historii předchozí léčby. Na druhé straně je stejně důležité posouzení pacienta. Musíme věnovat pozornost přidruženým onemocněním, která se mohou projevit při terapii (např. kardiomyopatie, arytmie, selhání ledvin), hodnotíme souběžnou medikaci, protože nové molekuly vyvolávají řadu specifických vedlejších účinků a interakcí (např. inhibitory cytochromu P450 3A4, antikoagulační), a to vše dáváme do kontextu bezpečnostního profilu terapie. Zásadní je také zohlednit individuální preference a životní styl pacienta ve smyslu rozhodnutí mezi časově omezenou a dlouhodobou léčbou. Celá diskuze o volbě vhodné terapie proto vyžaduje delší čas, než tomu bylo v době chemoimunoterapie, kdy byl výběr léčebných možností omezený. V reálném životě je naše volba samozřejmě ovlivněna také úhradovými pravidly, která jsou nezřídka opožděná za léčebnými doporučeními, a také dostupností klinických studií v jednotlivých centrech.

Oba přístupy, tedy kontinuální BTKi i časově omezená léčba s venetoclaxem, jsou spojeny v první linii léčby s lepším PFS oproti chemoimunoterapii, což platí i pro rizikové podskupiny. Kombinovaná terapie umožňuje dosáhnout hlubokou, dlouhotrvající odpověď následovanou obdobím bez nutnosti další bezprostřední léčby. Ovšem také monoterapii BTKi je potřeba s pacientem rozmyslet v širším kontextu. Řada nemocných s CLL užívá dlouhodobě další léky pro chronická interní onemocnění, a není předpoklad jejich vysazení, což pacienti dobře chápou. V případě BTKi se navíc nejedná o léčbu trvalou a lze jí vysadit, ať již z důvodu intolerance nebo dosažení dobré odpovědi po několikaleté léčbě.

Vzhledem k tomu, že přímé srovnání kontinuální terapie s BTKi s fixní terapií na bázi venetoclaxu není k dispozici, nelze dát jasné doporučení, jaká léčba by měla být preferována. Recentně byla publikována analýza rozsáhlé databáze pacientů léčených v 1L a 2L v období 2014–2022, která ukázala delší čas do další léčby při BTKi monoterapii u pacientů ve 2. linii terapie (v první linii bez statistické signifikance) (26). Porovnání obou přístupů se v současné době řeší v rámci studie CLL17. Jiné studie odpoví na otázku, zda intenzifikace