

BR byl zcela refrakterní, při podání režimu R-Ven se podařilo dosáhnout přetrvávající kompletní remise.

Z nežádoucích účinků, se kterými se setkáváme v rámci léčby dle protokolu R-Ven, se jedná především o neutropenii a s ní související infekční komplikace, dále pak o syndrom z nádorového rozpadu (TLS) při zahájení léčby, a vzácněji i o reakce spojené s infuzí (IRR) při podávání rituximabu. V již zmíněné studii Murano byla neutropenie grade 3–4 pozorována u 57,7 % pacientů a byla také nejčastějším důvodem k přerušení léčby (6). Příklad našeho pacienta rovněž dokumentuje neutropenické a infekční komplikace, které vedly k opakovanému přerušení léčby a nutnosti dlouhodobě redukovat dávku venetoklaxu. Příznivé je, že i přes tyto komplikace se podařilo dosáhnout výborného léčebného efektu.

Co se týče dalších nežádoucích účinků, syndromu z nádorového rozpadu se dá efektivně předcházet dodržením postupné eskalace dávky venetoklaxu v pětítýdenním schématu (s počáteční dávkou 20 mg/den až k cílové dávce 400 mg/den) a pečlivým laboratorním monitorováním. U pacientů s vysokým rizikem TLS (absolutní počet lymfocytů $> 25 \times 10^9/l$ a velikostí lymfatických uzlin > 5 cm nebo jakákoliv lymfatická uzlina > 10 cm) je doporučena i krátkodobá monitorace za hospitalizace při prvním podání venetoklaxu a při první eskalaci dávky. Hospitalizace může být zvážena rovněž u pacientů se středním rizikem TLS (absolutní počet lymfocytů $> 25 \times 10^9/l$, nebo velikosti

lymfatických uzlin v rozmezí 5–10 cm) a u pacientů s renální dysfunkcí (7).

Velkou výhodou kombinace R-Ven oproti jiným cíleným preparátům podávaným v monoterapii je časově limitované schéma podávání (venetoklax na 2 roky, po dokončení ramp-up periody v kombinaci s šesti cykly rituximabu à 28 dní v dávce 375 mg/m^2 tělesného povrchu v prvním cyklu a v dávce 500 mg/m^2 tělesného povrchu ve všech dalších cyklech). To jednak zabraňuje kumulaci nežádoucích účinků, ale také předchází vzniku sekundární rezistence, která je často skloňovanou příčinou selhání terapie například u ibrutinibu či jiných kontinuálně podávaných BTKi. Navíc možnost dosažení hluboké dlouhotrvající remise bez nutnosti kontinuální terapie je důležitý faktor z hlediska kvality života nemocných, který například u našeho pacienta zásadně ovlivnil výběr léčebného protokolu.

Ačkoliv v současnosti nemáme k dispozici jasná doporučení k opakování terapie v terénu R/R CLL, časově omezená cílená léčba otevírá diskuzi i o této možnosti. Doporučení Evropské společnosti pro lékařskou onkologii (ESMO) z roku 2020 již zmiňuje možnost opakování frontline terapie při dosažení dlouhodobé remise > 36 měsíců (8). Data ze studie Murano pak naznačují vysokou efektivitu opakování léčby R-Ven u pacientů s R/R CLL. Celková odpověď na léčbu u 25 pacientů, kteří podstoupili re-treatment, byla 72 % a medián PFS 23,3 měsíců (5). Než se tento postup stane součástí běžné praxe, bude pravděpodobně

potřeba odpovědět na velké množství otázek k určení správné strategie léčby. Jednou z nich je i často diskutované postavení MRD. Zatímco nyní slouží jako efektivní prognostický marker, je otázkou, zda se do budoucna hodnocení MRD stane součástí i léčebné strategie ve smyslu rozhodování o konsolidační léčbě či jejím včasné znovuzahájení při MRD konverzi. V současné době přibývá klinických studií, které sledují MRD jako jeden z koncových ukazatelů odpovědi na léčbu, ovšem zda časem dojde ke standardizaci tzv. MRD řízené terapie zůstává prozatím otázkou.

Závěr

Kombinace R-Ven představuje efektivní léčebnou možnost v terénu R/R CLL, a to i u chemorefrakterních pacientů s vysoce rizikovou mutací TP53. Hlavní předností oproti jiným cíleným lékům, např. BTKi, je časově omezená doba podávání, která jednak snižuje riziko kumulace nežádoucích účinků, jednak může být pro některé nemocné významným benefitem z hlediska kvality života. Z nežádoucích účinků je třeba myslet především na neutropenické komplikace a syndrom z nádorového rozpadu, který je ovšem ve většině případů dobře zvladatelný při dodržení správné eskalace dávky venetoklaxu a adekvátní monitorace pacienta. Výsledky studie Murano naznačují, že do budoucna by mohlo být možné i opakování stejného léčebného protokolu v případě následného relapsu. Jaké bude postavení MRD v léčebné strategii zatím není jasné.

LITERATURA

1. Hadrabová M. Chronická lymfocytární leukemie. Onkologie [Internet]. 2015;9(3):107-111[cited 2023 Nov 14]. Available from: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2015/03/03.pdf>.
2. Malavasi F, Deaglio S, Damle R, et al. CD38 and chronic lymphocytic leukemia: a decade later. Blood [Internet]. 2011;118(13):3470-3478 [cited 2024 Feb 28]. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-275610>.
3. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. [Internet]. 2016;17(6):768-778 [cited 2023 Nov 16]. Available from: [doi:10.1016/S1470-2045\(16\)30019-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30019-5).

4. Wierda WG, Tambaro FP. How I manage CLL with venetoclax-based treatments. Blood [Internet]. 2020;135(17):1421-1427 [cited 2023 Nov 16]. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.2019002841>.
5. Kater AP, et al. MURANO: Final 7 year follow up and retreatment analysis in venetoclax-rituximab (VenR)-treated patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL). Hematological Oncology [Internet]. 2023;41:239-242 [cited 2023 Nov 20]. Available from: https://doi.org/10.1002/hon.3163_156.
6. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med [Internet]. 2018;378(12):1107-1120[cited

- 2023 Nov 20]. Available from: [doi:10.1056/NEJMoa1713976](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713976).
7. Rogers KA. Managing Adverse Events in Chronic Lymphocytic Leukemia While Achieving Durable Remission: Strategies and Solutions. In: ASCO Daily News [Internet]. 2023 Jun 22. [cited 2023 Nov 23]. Available from: <https://dailynews.ascpubs.org/doi/managing-adverse-events-chronic-lymphocytic-leukemia-while-achieving-durable-remission>.
8. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet]. 2020;32(1):23-33[cited 2023 Nov 26]. Available from: [doi:https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019).