

Moderní přístup k léčbě chronické lymfocytární leukemie

Lukáš Smolej

IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejčastější lymfoidní malignitou dospělých v euroamerické populaci a postihuje převážně starší osoby: medián věku v době diagnózy se pohybuje mezi 65 a 72 lety. V současnosti je naprostá většina nemocných diagnostikována v časném asymptomatickém stadiu nevyžadující léčbu. Mimořádným rysem CLL je různorodost prognózy: ani při dlouhodobém sledování zhruba 50 % nemocných neprogreduje a nikdy nedospějí k léčbě, která je zahajována pouze při známkách klinické aktivity. Prognostické faktory, zejména mutace a/nebo delece genu *TP53*, cytogenetické abnormality a mutační stav variabilní oblasti těžkého řetězce imunoglobulinu (IGHV), jsou velmi užitečné pro upřesnění prognózy jednotlivých pacientů. Tyto ukazatele mohou rovněž pomoci při volbě léčebného přístupu, stávají se tedy prediktivními faktory. Léčebný přístup k CLL za posledních 20 let prodělal vpravdě revoluční změny: od chemoterapie přes chemoimunoterapii přidáním anti-CD20 monoklonálních protilátek rituximabu či obinutuzumabu, které vedlo poprvé v historii léčby CLL k prodloužení celkového přežití až k novým, perorálním cíleným preparátům, zejména režimům založených na inhibitoru BCL-2 venetoklaxu s anti-CD20 protilátkou a inhibitorům Brutonovy tyrozinikázy ibrutinibu a akalabrutinibu. Tyto cílené inhibitory jsou dnes považovány za standardní volbu u relabované/refrakterní CLL a u velké části nemocných vytlačily chemoimunoterapii též z léčby první linie. Chemoimunoterapii (zejména kombinaci fludarabin – cyklofosfamid – rituximab [FCR] u mladších zdatných nemocných bez komorbidit) lze stále zvážit jako léčebnou alternativu u selektované skupiny dosud neléčených nemocných s biologicky velmi příznivou prognózou (mutovaný stav IGHV a příznivá cytogenetika, např. delece 13q).

Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie, chemoimunoterapie, cílené inhibitory, venetoklax, ibrutinib, akalabrutinib, rituximab, obinutuzumab, minimální reziduální nemoc.

Modern approach to the treatment of chronic lymphocytic leukemia

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common lymphoid malignancy of adults in the Euro-American population and predominantly affects the elderly: the median age at diagnosis is between 65 and 72 years. Most patients are nowadays diagnosed at an early asymptomatic stage and do not require treatment. The heterogeneity of the prognosis of CLL is extraordinary. Even with long-term follow-up, about 50% of CLL patients do not progress and never require treatment, which is initiated only in case of the disease's clinical activity. Prognostic factors, especially *TP53* gene deletion/mutation, other cytogenetic abnormalities, and mutation status of the immunoglobulin heavy chain variable region (IGHV) are very useful in refining the prognosis of individual patients. These markers can also help to tailor the treatment, thus becoming predictive factors. The therapeutic approach to CLL has undergone truly revolutionary changes over the last 20 years: from chemotherapy to chemoimmunotherapy through addition of the anti-CD20 monoclonal antibodies rituximab or obinutuzumab, which for the first time in the history of CLL treatment has led to prolonged overall survival, to new, oral targeted agents, in particular regimens based on the BCL-2 inhibitor venetoclax with an anti-CD20 antibody and the Bruton's tyrosine kinase inhibitors ibrutinib and acalabrutinib. These targeted inhibitors are now considered the standard choice for relapsed/refractory CLL and have largely replaced chemoimmunotherapy from first-line treatment in the vast majority of patients as well. Chemoimmunotherapy (especially the combination fludarabine-cyclophosphamide-rituximab [FCR] in younger fit patients without comorbidities) can still be considered as a treatment alternative in a selected group of previously untreated patients with a biologically highly very favourable prognosis (mutated IGHV gene and favourable cytogenetics, e.g. del 13q).

Key words: chronic lymphocytic leukemia, chemoimmunotherapy, targeted inhibitors, venetoclax, ibrutinib, acalabrutinib, rituximab, obinutuzumab, minimal residual disease.

prof. MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D.

IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice v Hradci Králové, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

lukas.smolej@fnhk.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(4):273-281

Článek přijat redakcí: 14. 9. 2023

Článek přijat k publikaci: 2. 10. 2023