

Inovace a vývoj v terapii chronické lymfocytární leukemie

Martin Šimkovič

IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Nejnovější poznatky v biologii chronické lymfocytární leukemie (CLL) mají významný dopad na léčbu tohoto onemocnění. Buňky CLL vykazují závislost na zvýšené expresi BCL-2, autonomní BCR signalizaci a vyznačují se nadměrnou expresí delta izoformy p110 PI3K kinázy a BTK kinázy, která podporuje přežívání nádorových buněk. Cílená léčba monoklonálními protilátkami rituximabem a obinutuzumabem spolu s malými molekulami, jako je ibrutinib, idelalisib a venetoklax, výrazně rozšířila terapeutické možnosti, což vedlo ke zlepšení celkového přežití pacientů. V této souvislosti je pozoruhodné, že pacienti, kteří zahájili léčbu ibrutinibem, vykazují míru přežití srovnatelnou s celkovou populací. Ne všechny problémy spojené s CLL však byly vyřešeny, neboť stále přetrvávají otázky týkající se dysfunkce imunitního systému a sekundárních malignit, jednotnosti léčebných přístupů pro pacienty s vysokým a nízkým rizikem, dlouhodobých strategií pro mladé pacienty a terapie pro pacienty s Richterovou transformací. Přestože inhibitory BTK a BCL-2 mohou pozitivně ovlivnit imunitní systém, problémy spojené s infekcemi a sekundárními nádory přetrvávají. Pokud jde o Richterovu transformaci, identifikace specifických genetických abnormalit může v budoucnu umožnit cílenější a účinnější léčbu, včetně terapie CAR-T a bispecifických protilátek.

Klíčová slova: CLL, BTK inhibitory, BCL-2 inhibitory, venetoklax, Richterova transformace.

Innovations and developments in chronic lymphocytic leukemia therapy

New findings in the biology of chronic lymphocytic leukemia (CLL) have major implications for the treatment of this disease. CLL cells exhibit a dependence on increased expression of BCL-2, an autonomous BCR signaling pathway, and are characterized by overexpression of the p110 PI3K delta kinase isoform and BTK kinase, which promotes tumor cell survival. Targeted therapies such as the monoclonal antibodies rituximab and obinutuzumab, along with small molecules such as ibrutinib, idelalisib, and venetoclax, have dramatically expanded therapeutic options, resulting in improved overall patient survival. In this context, it is noteworthy that patients starting treatment with ibrutinib have survival rates comparable to the general population. However, not all issues have been resolved, as there are questions regarding the immune system, consistency in treatment approaches and long-term strategies for young patients, especially those with Richter transformation. Although BTK and BCL-2 inhibitors can positively influence the immune system, we still face challenges related to infections and secondary tumors. Regarding Richter transformation, identification of specific genetic abnormalities may allow more targeted and effective therapies in the future, including CAR-T therapy and bispecific antibodies.

Key words: CLL, BTK inhibitors, BCL-2 inhibitors, venetoclax, Richter's transformation.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Podpořeno programem Cooperatio, vědní oblast ONCO a projektem RVO MZ ČR (FNHK 00179906).

Author's contributions:

Předlohou tohoto článku byla habilitační práce autora, odevzdaná v květnu 2024.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(5):318-321

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.066>

Článek přijat redakcí: 17. 4. 2024

Článek přijat k tisku: 10. 11. 2024

MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D.

simkovicm@lfhk.cuni.cz