

Úvod

Nová zjištění v biologii CLL vedla k revolučním změnám v přístupu k léčbě CLL. Nyní shrneme některé klíčové poznatky. Buňky CLL jsou závislé na zvýšené expresi BCL-2, která je často způsobena del13q14.3 kódujícími miR-15/16 (1, 2). Dalším zjištěním byla identifikace autonomní signalizace BCR, zejména u nemutovaných případů IGHV (3). Izoforma delta kinázy p110 PI3K je u CLL nadměrně exprimována a hraje klíčovou roli v přežívání nádorových buněk (4). Důležité je také zmínit, že BTK je u CLL nadměrně exprimována a neaktivní kináza BTK u myši Eu-TCL1 zabraňuje rozvoji CLL (5, 6). V patogenezi CLL mají významnou roli tzv. driver mutace (7). Přestože se jedná o rekurentní mutace, jednotící mutační profil u CLL chybí. Pro CLL jsou rovněž zásadní změny mikroprostředí, které ovlivňují řadu procesů včetně přežívání buněk, jejich homingu, migrace a rezistence na léky (8). Výše uvedené poznatky se staly základním kamenem moderní léčby CLL. Připomeňme si, že dlouhodobě byly pro léčbu CLL dostupné pouze kortikoidy, cyklofosfamid a fludarabin. Až v roce 1997 byla registrována monoklonální protilátka rituximab, která se později stala zásadní v éře chemoimunoterapie, kdy v rámci režimu FCR poskytovala velmi příznivé výsledky, zvláště pro pacienty s mutovaným IGHV. Nicméně z dnešního pohledu je rozhodující období po roce 2013, kdy do léčby vstoupilo hned několik léků, které představovaly doslova revoluci v léčbě CLL. Mezi ně patří obinutuzumab, ibrutinib, idelalisib a venetoklax. Další pokrok představuje zavedení BTK inhibitorů druhé a třetí generace, akalabrutinibu, zanubrutinibu a pirtobrutinibu.

Jaká je situace v léčbě CLL v roce 2014?

Mohlo by se zdát, že všechny problémy u CLL jsou již vyřešeny. Výsledky analýzy studií RESONATE-2, ECOG1912 a iLLUMINATE, prezentované na kongresu ASH v roce 2022, ukazují, že počáteční léčba ibrutinibem jako první linie zlepšuje celkové přežití ve srovnání s tradiční chemoterapií napříč všemi věkovými kategoriemi a úrovněmi zdatnosti (9). Zajímavější zjištění z této analýzy však je, že pacienti zahájivší léčbu ibrutinibem

vykazují srovnatelnou míru přežití s věkově odpovídajícími jedinci v běžné populaci během osmiletého sledování. Avšak situace není tak jednoduchá, neboť u CLL stále existuje řada nevyřešených otázek. V rukopisu se nadále zaměříme na několik oblastí: poruchy imunitního systému, které vedou k morbiditě a mortalitě v důsledku infekcí a sekundárních nádorů, a to i u monoklonální B lymfocytózy (MBL) a neléčené CLL; jednoduše v léčebném přístupu v první linii pro onemocnění s nízkým i vysokým prognostickým rizikem; absence optimální dlouhodobé strategie léčby pro mladé pacienty; a velmi špatné výsledky léčby pacientů s Richterovou transformací.

Jak můžeme zlepšit imunitní stav pacientů s CLL?

Pacienti s CLL čelí řadě imunitních dysfunkcí, včetně hypogamaglobulinemie, poruch imunitních synapsí, vyčerpání T lymfocytů, dysfunkce NK buněk a transformace monocytů na tzv. nurse-like buňky (10, 11). Tyto imunitní deficity přispívají k výskytu sekundárních nádorů a infekcí (12), které jsou mezi nejčastějšími příčinami úmrtí u těchto pacientů, konkrétně infekce (8 %) a sekundární rakovina (19 %). Incidence závažných infekcí je 4,43 na 100 pacientoroků, přičemž je vyšší u osob starších 65 let, u pacientů po předchozí terapii CLL, u pacientů s vyšší zátěží onemocnění a u těch s hypogamaglobulinemií. Mezi sekundárními malignitami dominují kožní nádory, solidní nádory a tMDS/AML (13, 14). I pacienti v časném stadiu onemocnění, jako je MBL, vykazují vyšší riziko infekcí a sekundárních malignit (15). V práci australských autorů byl zaznamenán věkově upravený výskyt sekundárních malignit 1 855 na 100 000 pacientů s CLL oproti 487 na 100 000 v běžné populaci (16). Zvýšené riziko sekundárních malignit potvrdili také autoři z Mayo Clinic (17). Podívejme se nyní na vliv cílené terapie CLL. Inhibitory BTK zvyšují celkový počet T lymfocytů a současně snižují expresi markerů spojených s vyčerpáním T lymfocytů. Dále se ukazuje, že tyto inhibitory snižují počet regulačních T lymfocytů. Ibrutinib je spojován s narušením proliferace T-lymfocytů a zhoršením ADCC NK buněk (18, 19, 20). Lze

shrnout, že současné poznatky naznačují, že kontinuální terapie BTK inhibitory má spíše prospěšný vliv na imunitní systém. Během léčby venetoklaxem dochází k postupnému zotavení imunitního systému, což se projevuje normalizací hladin imunoglobulinů, T-lymfocytů a NK buněk (21, 22). Ve studii CAPTIVATE vedla kombinace ibrutinibu a venetoklaxu k podobné restituci imunitního systému. Zůstává otázkou, zda jsou tyto změny specifické pro léčbu nebo jsou důsledkem eradikace imunosupresivních buněk CLL. V tomto kontextu lze poukázat na data ze studií, které zahrnovaly časnou intervenci u pacientů, kteří jinak nesplňovali mezinárodní kritéria pro zahájení terapie CLL. Studie CLL12, porovnávající časnou intervenci ibrutinibem u rizikových pacientů proti placebu, neukázala významný rozdíl ve výskytu infekcí, avšak výskyt bazocelulárního karcinomu byl mírně vyšší u pacientů užívajících placebo (23). Lenalidomid se v léčbě CLL sice neprosadil, ale jistě bylo velmi zajímavé zjištění, že u pacientů v časném stadiu onemocnění na dlouhodobé terapii lenalidomidem bylo zaznamenáno nižší riziko závažných infekcí ve srovnání s těmi, kteří byli teprve na začátku terapie lenalidomidem (24).

Jaká je optimální léčba první linie pro pacienty s CLL s nízkým a vysokým rizikem?

Prognóza pacientů s nízkým rizikem CLL (mutované IGHV, bez del17p nebo mutace TP53) je velmi příznivá, bez ohledu na zvolenou první linii léčby (25, 26, 27). Vyléčení pacientů s nízkou rizikovou CLL je však komplikováno pozdními relapsy, které se mohou objevit 10–15 let po terapii, i u těch s dlouhodobou léčebnou odpovědí (27). Vzhledem k vyššímu průměrnému věku pacientů v době diagnózy můžeme u některých starších pacientů s nízkým rizikem hovořit o *de facto* funkčním vyléčení. Naproti tomu vysoce riziková pacienti obvykle více profitují z kontinuální léčby BTK inhibitory. Ve studii CLL14 dosáhla kombinace obinutuzumabu a venetoklaxu u pacientů s del(17p) a/nebo mutací TP53 pětileté PFS pouze 40,6 %, což je o třetinu méně než očekávané PFS u celkového souboru léčených touto kombinací (25).