

V monoterapii venetoklaxem byl medián PFS 27,2 měsíců (28). Naproti tomu ve studii SEQUOIA vedla dlouhodobá léčba zanubrutinibem k odhadnutému dvouletému PFS 88,9 % (29). Studie A041202, která porovnávala účinnost a bezpečnost ibrutinibu samotného nebo v kombinaci s rituximabem proti chemoimunoterapii bendamustin plus rituximab (BR) u starších pacientů s CLL, překvapivě nepozorovala vliv abnormality *TP53* na výsledky léčby v ramenech s ibrutinibem (30). Podobně pozitivní efekt léčby BTK inhibitory byl zaznamenán u vysoce rizikové CLL ve studii ELEVATE-TN, kde pacienti byli randomizováni k akalabrutinibinu v monoterapii, akalabrutinibu s obinutuzumabem nebo k chemoimunoterapii obinutuzumab plus chlorambucil (G-Clb). U 73 pacientů s del(17p) a/nebo mutací *TP53* dosáhla odhadovaná 72měsíční míra PFS 56 %, 56 % a 18 % (31). V současnosti je obtížné odhadnout, kdy a zda vůbec se podaří zavést léčebné postupy u široké populace pacientů s CLL, které by měly kurativní potenciál. Předpokládá se, že taková léčba by musela být zaměřena přímo proti leukemii iniciující buňce, která je jinak zdrojem subpopulací buněk s rozdílným IGHV a odlišnými mutacemi (32). K dosažení takového cíle by mohlo dopomoci zavedení kombinovaných režimů (duplety/triplety) s fixní délkou léčby v časných liniích léčby, aby se zabránilo rezistenci a maximalizovala se doba bez léčby. Stejně

tak bude nutné studovat CAR-T, bispecifické protilátky v dřívějších liniích léčby u mladých pacientů. Neméně důležité bude pochopení vlivu sekvenování léčby na celkové přežití pacientů CLL.

## Můžeme identifikovat pacienty, u kterých se vyvine RT, a můžeme zasáhnout dříve?

V posledním čtvrtstoletí jsme dosáhli významných pokroků v pochopení biologie Richterovy transformace. Dnes rozlišujeme klonálně příbuznou a nepříbuznou Richterovu transformaci jako samostatné biologické jednotky (33). Byly identifikovány klíčové abnormality v signálních drahách pro rozvoj RT, včetně aktivace *MYC*, ovlivnění buněčného cyklu, signalizace *IRF*, signalizace *NOTCH*, imunitního úniku a oxidativní fosforylace (34). Znalost specifických driver mutací, epigenetické regulace a obcházení imunitního systému může být základem pro léčbu RT (35). Důležité zjištění ukázalo, že klon buněk s mutačním profilem RT může být přítomen již v době stanovení diagnózy CLL, a to i 15–20 let před rozvojem RT (36). Tato informace vyvolává provokativní otázku, zda bychom neměli Richterovu transformaci chápat spíše jako konečnou fázi progresu CLL, která je výsledkem odlišných mutací, vedoucích k rozdílné citlivosti na léčbu, než jako „transformaci“. Přes uvedené pokroky je léčba klonálně příbuzné RT stále náročná.

Mezi nadějně cílené léky u RT patří venetoklax, jehož podávání v rámci intenzivního režimu Ven-REPOCH dosáhlo mediánu PFS 10,1 měsíců (37). Podobné výsledky byly zaznamenány i ve studii MOLTO, zkoumající ve stejné indikaci kombinaci venetoklaxu, obinutuzumabu a anti-PD-L1 inhibitoru atezolizumabu (38). Medián doby do progresu 10 měsíců byl dosažen i ve studii hodnotící kombinaci tislelizumabu (anti-PD-1) a zanubrutinibu (25). Pro pacienty dosahující kompletní remise pak nabízí velkou naději buněčná terapie CAR-T (39).

Ještě je nutné doplnit, že i v éře cílených perorálních inhibitorů zůstává alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk životaschopnou strategií dlouhodobé kontroly onemocnění u nemocných s Richterovou transformací a u opakovaně relabované CLL. Jedním dechem je nutné dodat, že tento léčebný přístup je vhodný pouze pro vysoce selektovanou populaci mladších pacientů, nikoliv pro běžné pacienty s CLL.

## Závěr

V oblasti CLL byl dosažen pozoruhodný pokrok jak v poznání biologie onemocnění, tak v terapeutických možnostech. Přesto zůstává mnoho oblastí, kde je třeba dalšího pokroku, aby naši pacienti mohli dosáhnout vyléčení nebo dlouhodobé remise CLL s příznivou kvalitou života a minimalizací rizika infekcí a sekundárních nádorů.

## LITERATURA

1. Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, et al. Cloning of the Chromosome Breakpoint of Neoplastic B Cells with the t(14;18) Chromosome Translocation. *Science*. 1984;226(4678):1097-1099.
2. Calin GA, Cimmino A, Fabbri M, et al. MiR-15a and miR-16-1 cluster functions in human leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(13):5166-5171.
3. Dühren-von Minden M, Übelhart R, Schneider D, et al. Chronic lymphocytic leukaemia is driven by antigen-independent cell-autonomous signalling. *Nature*. 2012;489(7415):309-312.
4. Herman SEM, Gordon AL, Wagner AJ, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase-δ inhibitor CAL-101 shows promising preclinical activity in chronic lymphocytic leukemia by antagonizing intrinsic and extrinsic cellular survival signals. *Blood*. 2010;116(12):2078-2088.
5. Herman SEM, Gordon AL, Hertlein E, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood*. 2011;117(23):6287-6296.
6. Woyach JA, Bojnik E, Ruppert AS, et al. Bruton's tyrosine kinase (BTK) function is important to the development and expansion of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood*. 2014;123(8):1207-1213.

7. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature*. 2015;526(7574):525-530.
8. Delgado J, Nadeu F, Colomer D, et al. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Haematologica*. 2020;105(9):2205-2217.
9. Ghia P, Owen C, Barrientos JC, et al. Initiating First-Line (1L) Ibrutinib (Ibr) in Patients (pts) with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Improves Overall Survival (OS) Outcomes to Rates Approximating an Age-Matched Population of ≥65 Years. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):4159-4161.
10. Wadhwa PD, Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Seminars in Oncology*. 2006;33(2):240-249.
11. Arruga F, Gyu BB, Iannello A, et al. Immune Response Dysfunction in Chronic Lymphocytic Leukemia: Dissecting Molecular Mechanisms and Microenvironmental Conditions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(5):1825.
12. Murru R, Galizia A, Barabino L, et al. Prediction of severe infections in chronic lymphocytic leukemia: a simple risk score to stratify patients at diagnosis. *Annals of Hematology*. 2024;103(5):1655-1664.

13. Strati P, Parikh SA, Chaffee KG, et al. Relationship between co-morbidities at diagnosis, survival and ultimate cause of death in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a prospective cohort study. *British Journal of Haematology*. 2017;178(3):394-402.
14. Chatzikonstantinou T, Scarfò L, Karakatsoulis G, et al. Other malignancies in the history of CLL: an international multicenter study conducted by ERIC, the European Research Initiative on CLL, in HARMONY. *eClinicalMedicine*. 2023;65:102307.
15. Moreira J, Rabe KG, Cerhan JR, et al. Infectious complications among individuals with clinical monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): a cohort study of newly diagnosed cases compared to controls. *Leukemia*. 2013;27(1):136-141.
16. Shen Y, Coyle L, Kerridge I, et al. Second primary malignancies in chronic lymphocytic leukaemia: Skin, solid organ, haematological and Richter's syndrome. *eJHaem*. 2022;3(1):129-138.
17. Solomon BM, Chaffee KG, Moreira J, et al. Risk of non-hematologic cancer in individuals with high-count monoclonal B-cell lymphocytosis. *Leukemia*. 2016;30(2):331-336.
18. Long M, Beckwith K, Do P, et al. Ibrutinib treatment improves T cell number and function in CLL patients. *Journal of Clinical Investigation*. 2017;127(8):3052-3064.