

# Individualizace léčby první linie u chronické lymfocytární leukémie – současný pohled na hodnocení rizik v éře cílené terapie

## Individualization of frontline chronic lymphocytic leukaemia treatment – a comprehensive view on risk stratification in the era of targeted therapy

Panovská A.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

**SOUHRN:** Léčba chronické lymfocytární leukémie (CLL) prošla během posledního desetiletí zásadní proměnou díky lepšímu pochopení biologie onemocnění, zejména na úrovni molekulárních genetických změn a klíčových signálních drah. Cílené léky působící na B-buněčný receptor (dominantně inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy) a léky, které vedou k apoptóze nádorové buňky prostřednictvím inhibice BCL-2 proteinu (BCL-2 inhibitory), postupně nahradily chemoimunoterapii jako standardní přístup v první linii léčby. Souhrn E. Tausche a kolektivu, publikovaný v edukačním čísle Hematology 2024 (z výročního kongresu Americké hematologické společnosti), přináší ucelený pohled na současné možnosti rizikové stratifikace a volbu cílené léčby v první linii u pacientů s CLL. Autoři shrnují doporučení pro zhodnocení pacienta před zahájením léčby první linie, potvrzují význam molekulárně-genetických markerů (zejména IGHV, delece 17p a mutace genu *TP53*) a srovnávají výsledky zásadních klinických studií v této oblasti. Důraz je kladen na individualizaci terapie podle genetického rizika, komorbidit a dalších faktorů na straně pacienta. Tyto postuláty by měly být implementovány do standardní péče o pacienty s CLL v České republice.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** chronická lymfocytární leukémie – léčba první linie – inhibitory BCL-2 – inhibitory BTK – individualizace terapie

**SUMMARY:** Over the past decade, the treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) has undergone a fundamental transformation, driven by a deeper understanding of disease biology – particularly at the level of molecular genetic alterations and key signalling pathways. Targeted agents acting on the B-cell receptor (notably Bruton tyrosine kinase inhibitors) and on apoptotic regulation (BCL-2 protein inhibitors) have progressively replaced chemoimmunotherapy as the standard first-line approach. The article by E. Tausch and colleagues, published in the Hematology 2024 education issue (from the Annual Meeting of the American Society of Hematology), offers a comprehensive overview of current strategies for risk stratification and the selection of targeted first-line therapy for patients with CLL. The authors summarize diagnostic recommendations, the role of molecular genetic markers (particularly IGHV mutational status, 17p deletion, and *TP53* mutation), and compare results from major phase III randomized trials. Emphasis is placed on the individualization of therapy based on genetic risk, comorbidities, and other patient-specific factors. These postulates should be implemented into the standard of care for patients with CLL in Czechia.

**KEY WORDS:** chronic lymphocytic leukaemia – frontline therapy – BCL-2 inhibitors – BTK inhibitors – individualization of treatment

### STRATIFIKACE RIZIKA A MOŽNOSTI LÉČBY PRVNÍ LINIE

Většina nemocných s chronickou lymfocytární leukémií (CLL) je v dnešní době diagnostikována v časném, bezpříznakovém období. V těchto případech je doporučeno pacienta nadále sledovat, protože ani data z klinických studií ne-

podporují zahájení terapie u časných stádií CLL. Léčbu indikujeme až při splnění kritérií aktivního onemocnění dle *iwCLL* (*International Workshop on CLL*) doporučení z roku 2018 [1,2]. Před zahájením léčby je nezbytné kromě klinického vyšetření a základních laboratorních testů provést také analýzu prognostických a prediktivních faktorů – zejména delece

17p (pomocí fluorescenční *in situ* hybridizace), mutace genu *TP53* (pomocí sekvenování) a stanovení mutačního stavu variabilní části imunoglobulinového řetězce (IGHV) [2–4]. Komplexní karyotyp, který je definován přítomností  $\geq 3$  chromozomálních aberací detekovaných pomocí analýzy karyotypu pruhováním, při rozhodování mezi léčbou za-

loženou na inhibitech Brutonovy tyrosinkinázy (BTK) nebo na inhibitech BCL-2 v současnosti nevyužíváme. Důvodem je nejasný *cut-off* (3 vs. 5 aberací), méně konzistentní vliv na výsledky terapie a absence signifikantního rozdílu v účinnosti mezi jednotlivými cílenými režimy. Stanovení měřitelné zbytkové nemoci (MRD) má sice význam prognostický, zatím však není standardem pro vedení terapie mimo klinické studie. Biopsie kostní dřeně nebo lymfatické uzliny a PET/CT jsou vyšetření, která indikujeme zejména při podezření na Richterovu transformaci nebo v rámci diferenciální diagnostiky [1–4]. Tento pohled je v souladu s platnými českými Doporučeními pro diagnostiku a léčbu CLL, která byla recentně publikována [3].

V léčbě první linie CLL neexistuje jednotný standard. Volba terapie závisí na genetickém profilu onemocnění, komorbiditách, lékových interakcích, preferencích pacienta, logistických aspektech a také dostupnosti léčiv a jejich kombinací v jednotlivých zemích. Na základě klinických studií fáze 3 jsou dnes preferovány tyto přístupy – fixní terapie založená na BCL-2 inhibitoru venetoklaxu (buď v kombinaci s obinutuzumabem, nebo ibrutinibem) nebo kontinuální terapii inhibitory BTK (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib; přičemž první dva mohou být kombinovány s 6 cykly obinutuzumabu) [4–9]. Režim ibrutinib + venetoklax je schválen Evropskou lékovou agenturou, ve Spojených státech aktuálně dostupný není. Cílená terapie má v první linii CLL zřetelně lepší výsledky než chemoimunoterapie (CIT), a to především u vysoce rizikových pacientů s nemutovaným IGHV a/nebo mutací genu *TP53*. Přehled vybraných studií pro první linii terapie u CLL je uveden v tab. 1. Chemoimunoterapie zůstává léčebnou možností v případě, kdy nám přítomnost závažných kardiovaskulárních a renálních onemocnění neumožní volit léčbu inhibitory BTK a BCL-2. Dalším důvodem může být omezená dostupnost cílených léčiv v daném regionu. MRD řízené režimy (hodno-

cené např. ve studii FLAIR) zatím nejsou schválené pro použití v klinické praxi, ale mohou být do budoucna přínosem, zejména v kombinaci s dalšími parametry, jako je mutační stav IGHV [10]. Autoři práce rozdělují potenciální rizika na ta související s pacientem samotným a rizika, která jsou definována genetickým profilem onemocnění, přičemž zdůrazňují, že hlavním pilířem při rozhodování zůstává genetická charakteristika onemocnění (obr. 1).

### STRATIFIKACE NA ZÁKLADĚ GENETICKÉHO PROFILU ONEMOCNĚNÍ

#### Pacienti s velmi vysokým rizikem – přítomnost *del(17p)* a/nebo mutace genu *TP53*

Tito pacienti bez ohledu na mutační stav IGHV výrazně profitují z cílené terapie ve srovnání s CIT. Preferována je kontinuální léčba BTK inhibitory, zejména pak druhogeneračními preparáty (akalabrutinib, zanubrutinib). Přidání obinutuzumabu k akalabrutinibu (ELEVATE-TN) nevedlo u této podskupiny pacientů ke zlepšení účinnosti. Léčebnou alternativou jsou kombinace založené na BCL-2 inhibitoru, lze však očekávat kratší dobu do další progresu (*progression free survival* – PFS) ve srovnání s kontinuální léčbou inhibitory BTK [5,7]. Buněčná terapie, která je v naší klinické praxi reprezentována alogenní transplantací krvetvorných buněk, má být zvažována až v léčbě relapsu CLL, zejména u mladších nemocných bez významných komorbidit, kteří jsou refrakterní, nebo u nich došlo k relapsu nemoci po BTK a BCL-2 inhibitech.

#### Pacienti s vysokým rizikem – nemutovaný IGHV bez přítomnosti *del(17p)*/mutace *TP53*

Cílená terapie výrazně zlepšila léčebné výsledky i u pacientů s nemutovaným IGHV. Přestože je PFS při léčbě venetoklaxovými režimy kratší ve srovnání s kontinuálním podáváním BTK inhibitorů, průměrná doba do další terapie se pohybuje mezi 6–7 lety, což spolu s výhodami léko-

vých prázdnin a absencí kumulace toxicity staví oba léčebné přístupy na stejnou úroveň. Do rozhodování o volbě fixní nebo kontinuální léčby u této genetické podskupiny nemocných tak významně vstupují faktory na straně pacienta (komorbidity, užívaná medikace, preference a další) a také úhradové podmínky v jednotlivých regionech. V České republice není pro kontinuální léčbu BTK inhibitory v první linii u této skupiny nemocných stanovena úhrada ze zdravotního pojištění [3].

#### Pacienti se standardním rizikem – mutovaný IGHV bez přítomnosti *del(17p)*/mutace *TP53*

U této skupiny pacientů jsou preferovány fixní kombinace cílené terapie založené na BCL-2 inhibitoru. Časově omezené režimy jsou upřednostňovány kvůli výborným dlouhodobým výsledkům a minimální pozdní toxicitě, zejména pokud jde o sekundární malignity. Doba do další terapie u pacientů s mutovaným IGHV je na základě publikovaných dat často velmi dlouhá (> 10 let) a díky pozvolné kinetice onemocnění nabízí možnost opětovné léčby režimem založeném na venetoklaxu v době symptomatického relapsu CLL [7,8,10–12].

### STRATIFIKACE NA ZÁKLADĚ RIZIK ASOCIOVANÝCH S PACIENTEM

Léčba pomocí inhibitorů BTK a BCL2 je obecně lépe tolerována než CIT, zejména pokud jde o hematologickou toxicitu a riziko závažných infekcí. Věk a celková fyzická kondice pacienta tak hrají při volbě léčby první linie menší roli než dříve. Při rozhodování o léčbě musíme zohlednit nejen genetický profil onemocnění, ale také následující faktory:

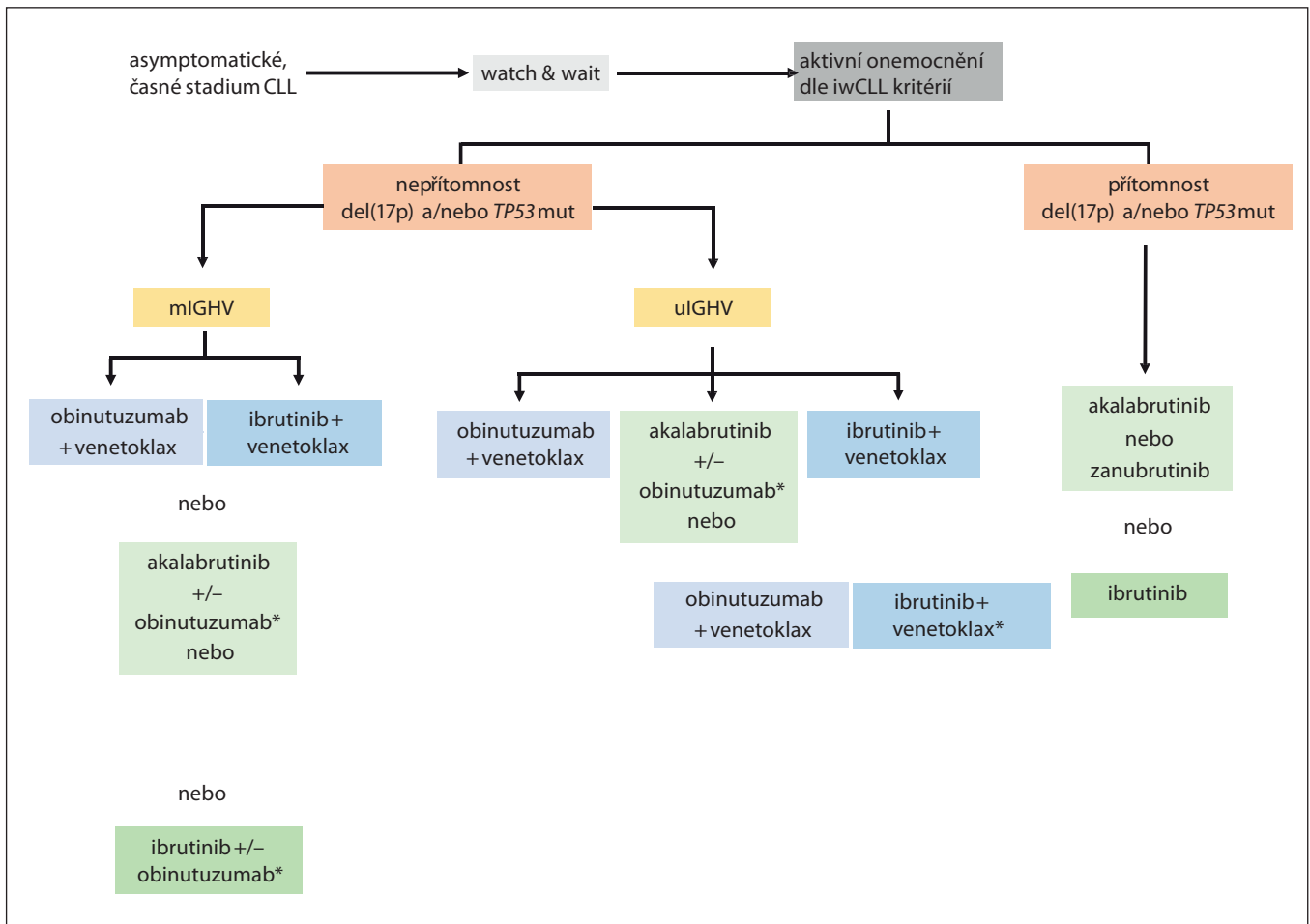
- **celkový zdravotní stav pacienta** (věk, výkonnostní stav) a **přítomnost komorbidit** (např. kardiovaskulární onemocnění, renální insuficience);
- **současně užívané léky** (např. antikoagulační, interakce s CYP3A4 inhibitory);
- **toleranci k možným nežádoucím účinkům** (např. srdeční arytmie, průjem, cytopenie);

**Tab. 1. Charakteristiky pacientů a výsledky PFS a OS (v 36,48 a 72 měsících) ve studiích fáze 3 pro první linii terapie CLL. Převzato a upraveno z Tausch et al., Hematology 2024 [1].**

Počet pacientů v rameni studie	Charakteristiky (medián, pokud není uvedeno jinak)		Odhad v měsíci	Míra PFS (%)				Míra OS (%)			
				Všichni pacienti	uIGHV	mIGHV	del17p a/nebo TP53mut	Všichni pacienti	uIGHV	mIGHV	del17p ,a/nebo TP53mut
<b>RESONATE-2</b> lbr n = 136	FU: 60	věk: 73	36	82 <sup>a</sup>	82 <sup>a</sup>	83 <sup>a</sup>		88 <sup>a</sup>			
	CIRS > 6: 31 %		48	74 <sup>a</sup>	75 <sup>a</sup>	80 <sup>a</sup>		86 <sup>a</sup>			
	CrCl < 60 ml/min: 44 %		72	62 <sup>a</sup>	62 <sup>a</sup>	67 <sup>a</sup>		77 <sup>a</sup>			
<b>ILLUMINATE</b> Obi-lbr n = 113	FU: 46	věk: 70	36	79	70 <sup>a</sup>	90 <sup>a</sup>		86			
	CIRS: 4	CrCl: 72	48	74	67	89		82			
			72								
<b>ALIANCE</b> lbr n = 182	FU: 55	věk: 71	36	82	82	84	78	89	89	86	83
		CrCl: 69	48	76	73	84	73	85	85	86	83
			72								
<b>ALIANCE</b> R-lbr n = 182	FU: 55	věk: 71	36	81	70	83	80	89	84	88	85
		CrCl: 67	48	76	66	78	80	86	82	84	81
			72								
<b>ECOG 1912</b> R-lbr n = 354	FU: 71	věk: 58	36	89	90	88	85 <sup>b</sup>	99	99	97	96 <sup>b</sup>
		CrCl: 95	48	83	83	87	77 <sup>b</sup>	97	98	97	92 <sup>b</sup>
			72	72	68	77	51 <sup>b</sup>	93	93	92	87 <sup>b</sup>
<b>FLAIR</b> R-lbr n = 384	FU: 53	věk: 63	36	90	88 <sup>a</sup>	92 <sup>a</sup>		95			
		CrCl: 79	48	86	88	92	67 <sup>b</sup>	92			
			72	67				89			
<b>ELEVATE-TN</b> Akala n = 179	FU: 75	věk: 70	36	84				92			
		CrCl: 75	48	78	77	81	76	88			
			72	62	60		56	76	76		72
<b>ELEVATE-TN</b> Obi-Akala n = 179	FU: 75	věk: 70	36	92				95			
		CrCl: 77	48	87	86	89	75	93			
			72	78	75		56	84	84		68
<b>SEQUOIA</b> Zanu n = 241	FU: 44	věk: 70	36	84	82	87		91	89	93	
			48	79	72	86		88	85	93	
			72								
CLL14 Obi-Ven n = 216	FU: 76	věk: 72	36	82	82	86	63	89	89	91	80
	CIRS: 9	CrCl: 65,2	48	74	69	85	54	85	83	89	72
			72	53	43	72	22	79	78	82	60
<b>CLL13</b> Obi-Ven n = 229	FU: 51	věk: 62	36	89	84	94	n.a.	97	96	97	n.a.
	CIRS: 2	CrCl: 86,3	48	82	74	92	n.a.	95	94	97	n.a.
			72								
<b>GLOW</b> lbr-Ven n = 106	FU: 57	věk: 71	36	79	72 <sup>a</sup>	90 <sup>a</sup>		90 <sup>a</sup>			
	CIRS: 9	CrCl: 66,5	48	70	63 <sup>a</sup>	90 <sup>a</sup>		86 <sup>a</sup>			
			72								
<b>FLAIR</b> lbr-Ven n = 260	FU: 44	věk: 62	36	97				98	99	96	
		CrCl: 83	48	94				95			
			72								

<sup>a</sup> odhad z křivky přežití; <sup>b</sup> samotná mutace TP53; prázdná pole = data nejsou k dispozici

Akala – akalabrutinib; CIRS – cumulative illness rating scale; CrCl – clearance kreatininu v ml/min; FU – medián sledování v měsících; lbr – ibrutinib; n.a. – not applicable; Obi – obinutuzumab; OS – celkové přežití (overall survival); PFS – doba do progresse (progression free survival); R – rituximab; Ven – venetoklax; Zanu – zanubrutinib



**Obr. 1. Navrhovaný algoritmus první linie léčby CLL podle genetických podskupin. Možnosti léčby jsou seřazeny odshora (preferované možnosti) dolů (alternativní možnosti). Stratifikace podle genetického profilu musí být zasazena do kontextu pacienta a jeho komorbidit, medikace, preferencí a možností poskytování péče, které mohou modifikovat volbu preferované terapie. Převzato a upraveno z Tausch et al., Hematology 2024 [1].**

\* není stanovena úhrada v této indikaci v ČR

de(17p)/TP53mut – bez přítomnosti delece 17p a/nebo mutace genu TP53; mIGHV – mutovaný stav IGHV; uIGHV – nemutovaný stav IGHV

- **logistické aspekty léčby**, jako je nutnost častých kontrol (např. riziko *tumor lysis syndromu* při zahájení venetoklaxu), nutnost hospitalizace při prvním podání obinutuzumabu, intravenózní podávání anti-CD20 protilátky;
- **preference pacienta** (jednoduché, ale dlouhodobé podávání terapie vs. intenzivní terapie na časově omezenou dobu).

Každý režim má své specifické benefity a rizika a jejich správné vyvážení ve vztahu k individuálním potřebám pacienta je klíčové pro dosažení co nejlepšího léčebného výsledku (obr. 2).

### Kontinuální léčba BTK inhibitory

Mezi nejčastější nežádoucí účinky (NÚ) napříč studii patří infekce, krvácení, průjemy, bolesti kloubů a svalů a bolesti hlavy. Významné jsou kardiovaskulární (KV) komplikace, zejména fibrilace síní a hypertenze, přičemž NÚ se objevují hlavně v prvních měsících, ale při dlouhodobé léčbě se mohou kumulovat. Akalabrutinib ve studii ELEVATE-RR prokázal podobnou účinnost (PFS) jako ibrutinib, ale s lepší tolerancí a nižším výskytem NÚ [13]. Pacienti léčení zanubrutinibem ve studii ALPINE dosáhli delšího PFS ve srovnání s ibrutinibovým ramenem, nižší byla zejména incidence fibrilace síní [14].

Díky nižší KV toxicitě jsou akalabrutinib a zanubrutinib preferovanými BTK inhibitory u pacientů s KV komorbiditami. S opatrností volíme léčbu BTK inhibitory u pacientů s vysokým rizikem krvácení (např. po předchozím závažném krvácení) nebo u těch, kteří užívají antikoagulantia a léky ovlivňující funkci trombocytů (např. kyselina acetylsalicylová, klopidogrel). Před plánovaným chirurgickým výkonem je nezbytné dočasné přerušení léčby ke snížení rizika krvácení. Z hlediska logistiky je zahájení terapie BTK inhibitory jednodušší, nevyžaduje hospitalizaci, ani časté kontroly na centru v úvodu terapie. Zásadní

	Preference léčby pro genetické podskupiny dle účinnosti a tolerance			Logistika spojená s léčbou		Nežádoucí účinky, komorbidity a komedikace					
	mIGHV	uIGHV	17p-/TP53 mut	časově omezená léčba a období bez léčby	pohodlné zahájení terapie	kumulace NÚ	riziko krvácení	riziko TLS	kardiovaskulární příhody	snížená funkce ledvin	riziko infekce během terapie
ibrutinib	Yellow	Green	Green	Red	Green	Red	Red	Green	Red	Green	Green
akalabrutinib	Green	Green	Green	Red	Green	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Green	Green
zanubrutinib	Green	Green	Green	Red	Green	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Green	Green
obinutuzumab + akalabrutinib	Green	Green	Green	Red	Green	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Yellow
obinutuzumab + venetoklax	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Yellow	Green	Red	Yellow
ibrutinib + venetoklax	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	Red	Yellow	Green

Barevná škála pro jednotlivé léčebné možnosti:      pro                proti

**Obr. 2. Mapa možností léčby (v řádcích) a faktorů stratifikace (v sloupcích) u starších pacientů s CLL a komorbiditami, vážené z hlediska pro/proti ve vztahu ke zvolené terapii na 5stupňové škále (zelená barva – nejpríznivější, červená barva – nejméně příznivá). Převzato a upraveno z Tausch et al., Hematology 2024 [1].**

17p-/TP53mut – bez přítomnosti delece 17p a/nebo mutace genu TP53; mIGHV – mutovaný stav IGHV; NÚ – nežádoucí účinky; TLS – tumor lysis syndrom; uIGHV – nemutovaný stav IGHV

je pečlivá edukace pacienta stran potenciálních NÚ, které mohou nastupovat časně a při dlouhodobém užívání se kumulují, což může ovlivnit adherenci pacienta k léčbě. Přidání obinutuzumabu k akalabrutinibu nebo ibrutinibu zvyšuje účinnost terapie (vyjma pacientů s aberrantní dráhou p53). Zároveň však vede k vyššímu riziku neutropenie a infekcí, proto je tento přístup vhodný spíše pro mladší a fyzicky zdatné nemocné [5,15]. V ČR nemá kombinace BTK inhibitoru a anti-CD20 protilátky pro léčbu první linie stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.

**Obinutuzumab + venetoklax (O-Ven)**

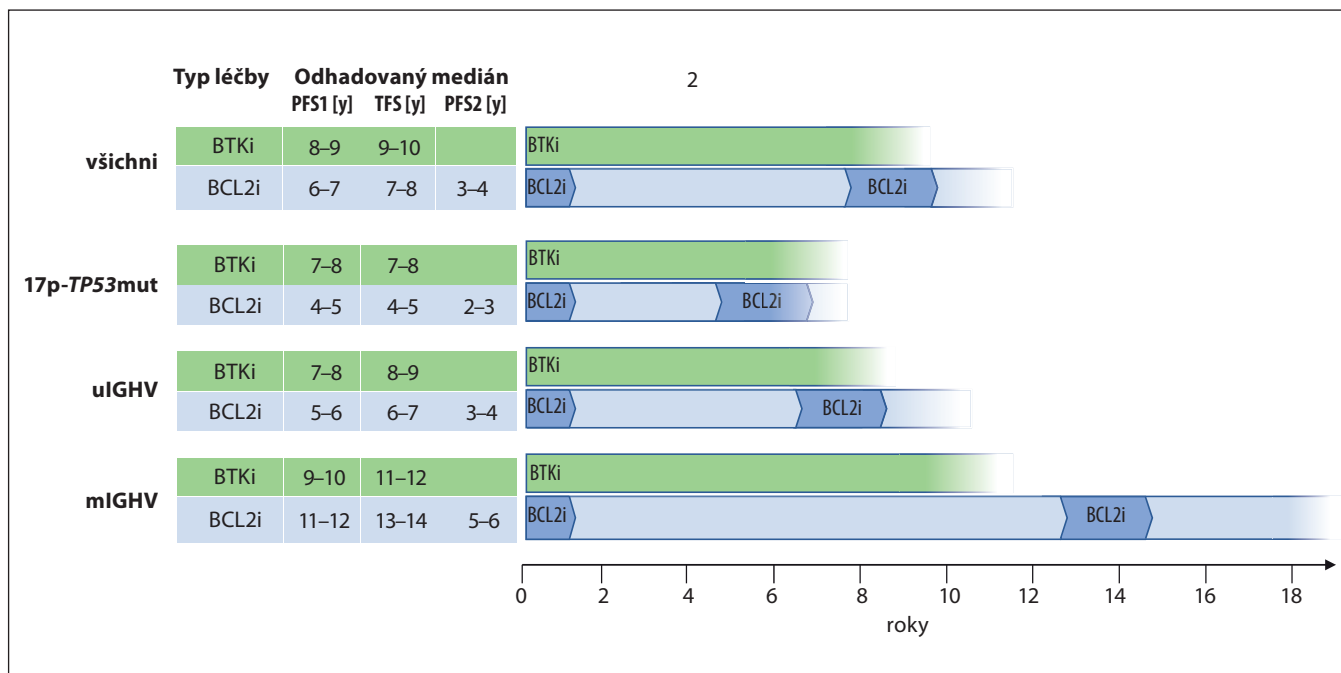
Fixní režim O-Ven je spojen především s výskytem cytopenií (neutropenie,

trombocytopenie), ale také s průjmy, nevolností, infekcemi a únavou [7,11]. Specifickým NÚ je tumor lysis syndrom (TLS), jehož riziko výrazně narůstá u pacientů s vysokou nádorovou náloží. Zejména na začátku terapie je proto nezbytná důsledná profylaxe a pečlivá monitorace. Podání obinutuzumabu snižuje riziko TLS během eskalace venetoklaxu, samo o sobě ale může TLS vyvolat také; navíc je spojeno s infuzními reakcemi, které mohou vyžadovat intenzivní dohled. Samotná léčba venetoklaxem je zahajována tzv. „ramp-up“ periodou, která minimalizuje riziko rozvoje TLS. Z výše uvedených důvodů tato kombinace není vhodná pro pacienty s těžkým poškozením ledvin, nebo pro nemocné, kteří užívají nefrotoxickou medikaci.

Zahájení režimu O-Ven je logisticky náročné – vyžaduje hospitalizaci v úvodu terapie a časté kontroly na centru, zejména u nemocných s vysokým rizikem TLS. Na druhou stranu následuje období bez léčby a bez dalších NÚ, tzv. „lékové prázdniny“, což činí tento režim atraktivním jak pro pacienta, tak pro ošetřujícího hematologa. Další výhodou je možnost opakovaného podání léčby založené na venetoklaxu v případě relapsu CLL.

**Ibrutinib + venetoklax (I+V)**

Léčba tímto režimem je nejčastěji spojena s neutropenií, infekcemi, průjmy, rozvojem nebo dekompenzací stávající hypertenze a kardiálními příhodami. U starších pacientů s KV komorbiditami ve studii GLOW byl popsán vyšší vý-



**Obr. 3. Hypotetický model „celkového času do selhání tříd léčiv“ podle počáteční terapie, založené na kontinuálním podávání kovalentního BTK inhibitoru vs. časově omezené léčbě inhibitorem BCL-2 (O-Ven, I + V) s následnou opakovanou léčbou BCL-2 režimem u typických pacientů s CLL (starší dospělí s komorbiditami). Odhady jsou provedeny pro všechny pacienty (nahore) a genetické podskupiny (níže). Převzato a upraveno z Tausch et al., Hematology 2024 [1]. PFS1 – první událost PSF po léčbě 1. linie odvozená z dat klinických studií fáze 3 u starších dospělých/unfit pacientů (tab. 1); TFS – přežití bez léčby (definováno jako čas do další terapie nebo úmrtí); PFS2 – od začátku druhé linie léčby založené na inhibitoru BCL-2. PFS1 a TFS jsou odhady ze studií fáze 3 v tab. 1 a PFS2 je erudovaný odhad ze studií věnujících se retreatmentu venetoklax-based režimy [20,21]. TFS je přidán k PFS1 průběžně a medián PFS2 začíná nový odpočet pro celkový odhad „času do selhání třídy léčiv“ znázorněný vyblednutím pruhů vpravo.**

skyt časných kardiálních nebo náhlých úmrtí, což nebylo pozorováno u mladších/fit pacientů v jiných studiích (např. FLAIR) [16,17]. Tříměsíční předléčení ibrutinibem minimalizuje riziko TLS před následným přidáním venetoklaxu, absence obinutuzumabu dále zjednodušila úvodní fázi léčby. Po ukončení kombinované léčby se NÚ již nevyskytují, což je opět výhodou oproti kontinuálním režimům. V případě relapsu CLL je možné zvolit léčbu založenou na BTK inhibitoru, nebo venetoklaxu.

### DLOUHODOBÉ VÝSLEDKY TERAPIE A LÉČBA RELAPSU

Pro dosažení optimálního dlouhodobého výsledku je už při volbě první linie terapie důležité zohlednit možné záchranné (*salvage*) postupy v případě relapsu onemocnění. Konkrétní scénáře se liší podle typu léčby a mechanismu selhání, v zásadě jsou ale pro léčbu re-

lapsu k dispozici stejné látky jako v první linii. Z dalších molekul je v ČR registrován nekovalentní BTK inhibitor pirtobrutinib, který je účinný i u pacientů s dvojitě refrakterní CLL (tj. refrakterní na BTK i BCL2 inhibitory). V současné době nemá v této indikaci stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění a je třeba o ni žádat.

Pokud je nutné léčbu **ukončit z důvodu intolerance**, je možné buď zvolit jiný preparát v rámci třídy (u BTK inhibitorů), nebo mezi třídami navzájem (z BTK na BCL2 inhibitor či naopak). Druhá možnost by měla být vyhrazena pro situace s nezvládnutelnou toxicitou, aby nedošlo k předčasné ztrátě cenných léčebných možností.

U většiny pacientů je příčinou selhání progresse onemocnění – buď během kontinuální terapie BTK inhibitorem, nebo po ukončení časově omezené léčby založené na BCL-2 inhibitoru. Při

progresi CLL na léčbě BTK inhibitorem je vzhledem k časté zkřížené rezistenci doporučen přechod na terapii založenou na BCL-2 inhibitoru. První progresse onemocnění (PFS1) tak může sloužit jako validní časový bod pro definici selhání léčby kovalentními BTK inhibitory. Naproti tomu opakovaná léčba na bázi BCL-2 inhibitoru je možná po léčebné pauze po iniciální terapii O-ven nebo I+V. Jako informativnější bod určující selhání léčby BCL-2 inhibitory tak autoři navrhují progresi po druhé linii léčby založené na BCL-2 inhibitoru (PFS2).

U kontinuální léčby BTK inhibitory je medián PFS1 odhadován na 7–10 let v závislosti na genetickém riziku, zatímco u časově omezené terapie založené na inhibitoru BCL-2 je to přibližně na 4–12 let [5,6,11,18,19]. Po progresi po iniciální terapii může (opět dle genetického profilu nemoci) trvat zhruba 0–2 roky, než bude třeba zahájit léčbu

relapsu. Opakovaná léčba na bázi BCL-2 inhibitoru (v našich podmínkách kombinace venetoklaxu s rituximabem) bude u těchto pacientů pravděpodobně účinná a dobře tolerovaná, byť s menším efektem než při první léčbě (konzervativně se předpokládá, že PFS2 dosahuje přibližně 50 % hodnoty PFS1).

U nemocných, kteří relabují po léčbě režimy O-Ven a I+V v první linii, jsou data o léčbě druhé linie zatím limitovaná. Vzhledem k tomu, že PFS2 po léčbě venetoklaxovými režimy může odpovídat PFS1 při kontinuální léčbě BTK inhibitory, vedou obě strategie (kontinuální léčba BTK inhibitorem vs. fixní BCL-2 kombinace a opakovaná léčba) pravděpodobně k podobným dlouhodobým výsledkům (obr. 3) [1]. Volba terapie se proto často opírá o diskrétní rozdíly v toleranci terapie, její logistice a dostupnosti.

## ZÁVĚR

E. Tausch et al. přináší velmi přehledné a praktické schéma stratifikace pacientů, přičemž toto rozdělení opírají o robustní data z klinických studií. Přestože v současnosti chybí přímé srovnání BTK vs. BCL-2 léčebných strategií, můžeme díky kvalitním *cross-trial* analýzám nabídnout konkrétnímu pacientovi léčbu první linie dle jeho individuálních potřeb. Uvedené schéma by mělo být součástí běžné praxe v léčbě našich pacientů s CLL.

## LITERATURA

1. Tausch E, Schneider C, Stilgenbauer S. Risk-stratification in frontline CLL therapy: standard of care. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* (2024); 2024(1):457–466.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131(25):2745–2760.
3. Špaček M, Šimkovič M, Pospíšilová Š, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie. [online]. Publikováno

28. 4. 2026. Dostupné z: <https://cll.cz/sites/default/files/2026-05/Doporučení%20CLL%2028042026.pdf>

4. Wierda WD, Brown J, Abramson JS, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(3):175–204.
5. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10232):1278–1291.
6. Woyach JA, Perez Burbano G, Ruppert AS, et al. Follow-up from the A041202 study shows continued efficacy of ibrutinib regimens for older adults with CLL. *Blood.* 2024;143(16):1616–1627.
7. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2019;380(23):2225–2236.
8. Neimann CU, Munir T, Moreno C, et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(12):1423–1433.
9. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1031–1043.
10. Munir T, Cairns DA, Bloor A, et al. National Cancer Research Institute Chronic Lymphocytic Leukemia Subgroup. Chronic lymphocytic leukemia therapy guided by measurable residual disease. *N Engl J Med.* 2024;390(4):326–337.
11. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the phase 3 CCL14 study. *Blood.* 2024;144(18):1924–1935.
12. Thompson PA, Bazinet A, Wierda WG, et al. Sustained remissions in CLL after frontline FCR treatment with very-long-term follow-up. *Blood.* 2023;142(21):1784–1788.
13. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(31):3441–3452.
14. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or ibrutinib in relapsed or refractory

chronic lymphocytic leukemia. *N Eng J Med.* 2023;388(4):219–332.

15. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase III iLLUMINATE trial. *Haematologica.* 2022;107(9):2108–2120.
16. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood.* 2022;139(22):3277–3289.
17. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. *NEJM Evid.* 2022;1(7):EVIDoA2200006.
18. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of E1912 trial. *Blood.* 2022;140(2):112–120.
19. Moreno C, Munir T, Owen C, et al. First-line fixed-duration ibrutinib plus venetoclax (Ibr+Ven) versus chlorambucil plus obinutuzumab (Clb+O): 55-month follow-up from the glow study. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):634.
20. Fürstenau M, Kater AP, Robrecht S, et al. First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2024;25(6):744–759.
21. Thompson MC, Harrup RA, Coombs CC, et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after previous venetoclax-based regimen. *Blood Adv.* 2022;6(15):4553–4557.

## KONFLIKTU ZÁJMŮ

AP – přednášková a poradní činnost, cestovní granty: AbbVie, AstraZeneca, BeOne Medicine (dříve Beigene), Johnson & Johnson

*Do redakce doručeno dne: 22. 9. 2025*

*Přijato po recenzi dne: 16. 11. 2025*

*MUDr. Anna Panovská, Ph.D.*

*Interní hematologická*

*a onkologická klinika LF MU*

*Jihlavská 20*

*625 00 Brno*

*e-mail: panovska.anna@fnbrno.cz*