

Léčbě relabující/refrakterní CLL v současné době již zcela dominují cílené preparáty, kromě režimu venetoklax + rituximab (VR) a BTK inhibitorů (akalabrutinib, ibrutinib) lze výjimečně využít kombinaci rituximabu s idelalisibem (inhibitor fosfatidylinositol-3 kinázy), pokud nelze použít předchozí dvě skupiny preparátů. Při selhání jedné z těchto dvou skupin se přechází na léčbu alternativní léčebnou skupinou ve smyslu BTK inhibitor ⇒ venetoklax a obráceně. Algoritmus léčby relapsu/refrakterní CLL zobrazuje Obr. 2.

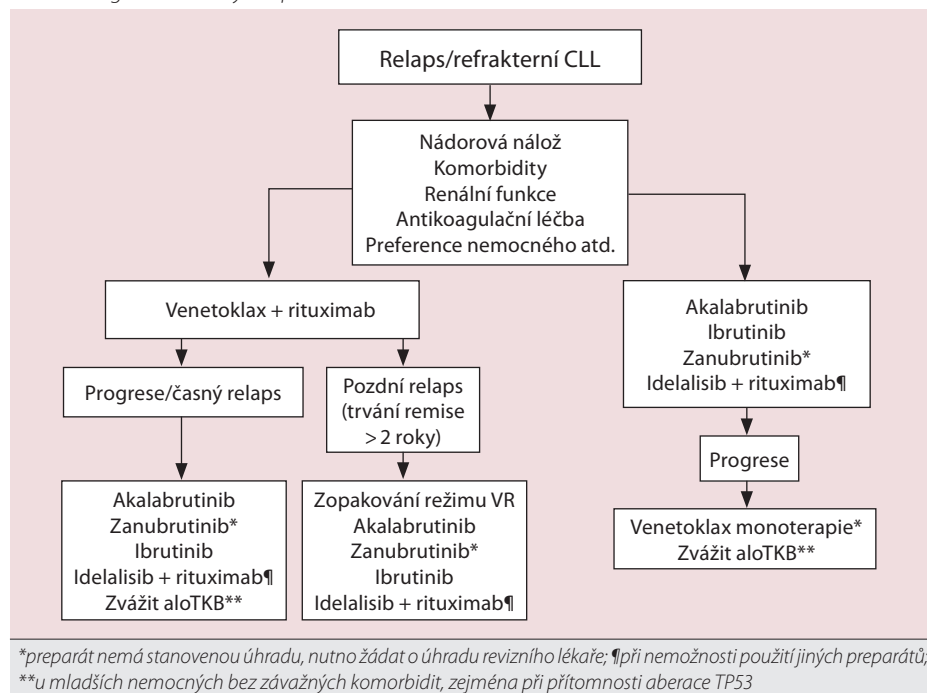
## Závěr a výhled do budoucna

Cílené inhibitory patří v současné době mezi hlavní možnosti léčby u dosud neléčené i relabující/refrakterní CLL. Mezi stěžejní výhody kombinovaných venetoklaxových režimů patří vysoká účinnost umožňující dosažení negativy MRN, poměrně úzké spektrum nežádoucích účinků a časově omezená léčba snižující zátěž pro nemocného a finanční toxicitu. V nejbližší budoucnosti lze na základě výsledků studie CLL13 (76) očekávat rozšíření možnosti použití režimu venetoklax + obinutuzumab (VG) u mladších nemocných bez významných komorbidit.

BTK inhibitory nabízejí jednoduchost léčby bez nutnosti hospitalizací či častých kontrol; je však více nehematologické toxicity.

Aktuální otázkou, kterou řeší v současné době randomizované studie (např. MAJIC či CLL17) je, zda je výhodnější kombinace venetoklaxu s BTK inhibitorem či anti-CD20

**Obr. 2.** Algoritmus léčby relapsu/refrakterní CLL



protilátkou. Zásadním problémem z hlediska prognózy je aktuálně léčba nemocných, u kterých došlo k selhání venetoklaxu i BTK inhibitoru. Zde se jako nadějný preparát jeví pirtobrutinib, BTK inhibitor 3. generace, který prokázal účinnost i u nemocných předléčených ibrutinibem (77) a je nyní zkoušen v rámci randomizovaných studií 3. fáze. Ve střednědobém horizontu by mohl vývoj léčby CLL směřovat u části nemocných již v rámci léčby 1. linie k tripletům kombinujícím venetoklax, BTK inhibitor a obinutuzumab. Bude též nabývat na významu

konsolidační/udržovací léčby v případě pozitivní MRN.

*Tato publikace byla podpořena programem COOPERATIO (výzkumná oblast ONCO) a RVO (MZO 00179906).*

*Prohlášení autora o finanční spolupráci autora s farmaceutickými společnostmi: člen odborného poradního sboru: AbbVie, AstraZeneca; úhrada cestovních nákladů: AbbVie, AstraZeneca, Janssen; přednášející: Abbvie, AstraZeneca; konzultace – AbbVie, AstraZeneca, Roche.*

## LITERATURA

1. Dore GM, Anderson WF, Curtis RE, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol*. 2007;139(5):809-819.
2. Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur J Haematol*. 2008;81(4):253-258.
3. Delgado J, Nadeu F, Colomer D, et al. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Haematologica*. 2020.
4. Burger JA. Targeting the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia is changing the therapeutic landscape. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(6):643-649.
5. Thurmes P, Call T, Slager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(1):49-56.
6. Panovska A, Doubek M, Brychtova Y, et al. Chronic lymphocytic leukemia and focusing on epidemiology and management in everyday hematologic practice: recent data from the Czech Leukemia Study Group for Life (CELL). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10(4):297-300.
7. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of

- chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-234.
8. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018;94(1):121-128.
9. 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.
10. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(1):23-33.
11. Smolej L, Vodarek P, Ecsiova D, et al. Chemoimmunotherapy in the First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Dead Yet, or Alive and Kicking? *Cancers (Basel)*. 2021;13(13).
12. Gellhorn A, Hyman GA, Ultmann JE. Chlorambucil in treatment of chronic lymphocytic leukemia and certain lymphomas. *J Am Med Assoc*. 1956;162(3):178-183.
13. Rai KR. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343:1750-1757.

14. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;114(16):3382-3391.
15. Eichhorst BF. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006;107:885-891.
16. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9583):230-239.
17. Flinn IW. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25:793-798.
18. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-1174.
19. Bottcher S, Ritgen M, Fischer K, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia.