

7. Chronická lymfocytární leukemie

Martin Špaček, Martin Šimkovič, Šárka Pospíšilová, Tomáš Papajík, Renata Urbanová, Daniel Lysák, Martin Brejcha, Heidi Móciková, Lukáš Smolej, Michael Doubek

7.1. Stanovení diagnózy CLL

Diagnóza CLL je stanovena dle doporučení *International Workshop on CLL (IWCLL)* na základě **vyšetření krevního obrazu s mikroskopickým rozpočtem a průtokové cytometrie** periferní krve ¹. Diagnostika vyžaduje přítomnost minimálně $5 \times 10^9/l$ B lymfocytů v periferní krvi s průkazem charakteristického imunofenotypu a klonality průtokovou cytometrií. V krevním nátěru jsou nacházeny převážně malé, zralé lymfocyty s úzkým lemem cytoplazmy a kondenzovaným jádrem bez jadérka; může se vyskytovat příměs větších, atypických lymfocytů s naštípnutým jádrem nebo prolymfocytů (tabulka 7.1). Vzhledem k tomu, že maligní klon je možno jednoznačně identifikovat v periferní krvi, není pro stanovení diagnózy CLL nutné vyšetření kostní dřeně či mízní uzliny. Vyšetření kostní dřeně je zpravidla prováděno k objasnění etiologie anémie či trombocytopenie – odlišení infiltrace při CLL, autoimunitní příčiny apod. Exstirpace a histologické vyšetření mízní uzliny je indikováno v případě, kdy není diagnóza CLL jednoznačná (např. netypický imunofenotyp) či při podezření na transformaci do jiné lymfoproliferace (Richterův syndrom) ¹.

Buňky CLL mají charakteristický imunofenotyp definovaný koexpresí znaků CD5, CD19 a CD23. K cytometrické diagnóze CLL a diferenciální diagnostice je možno využít skórovací systém *Royal Marsden* založený na expresi pěti povrchových znaků nádorových lymfocytů (tabulka 7.2)². Většina případů CLL má vysoké skóre (4–5 bodů), ostatní B-lymfoproliferace mají skóre nízké (0–2 body). Diferenciálně diagnosticky je třeba od CLL odlišit zejména leukemizovaný lymfom z plášťových buněk, případně další CD5 pozitivní B-lymfoproliferace. K odlišení CLL od ostatních lymfoidních malignit může dobře posloužit znak CD200, který je u CLL silně exprimován, znak CD20, který je exprimován slabě, a dále znaky CD43, CD79b, CD81, CD10 a ROR1 ³.

Lymfom z malých lymfocytů (*small lymphocytic lymphoma, SLL*) má identický imunofenotyp jako CLL; nejzásadnějším rozdílem vůči CLL je nesplnění kritéria periferní lymfocytózy. Aktuální klasifikace Světové zdravotnické organizace uvádí CLL a SLL jako společnou jednotku CLL/SLL ⁴. Diagnóza SLL by v případě nepřítomnosti klonu v periferní krvi či kostní

dřeni měla být potvrzena histologickým vyšetřením mízní uzliny, pokud je to možné. Pokud je v rámci SLL přítomna cytopenie způsobená infiltrací kostní dřene, mělo by onemocnění být podle doporučení IWCLL 2018 považováno za CLL bez ohledu na počet lymfocytů v periferní krvi ¹.

Nález klonální B lymfocytózy $<5 \times 10^9/l$ s imunofenotypem typickým pro CLL, ale bez současné lymfadenomegalie a organomegalie, cytopenie nebo B-příznaků definuje monoklonální B lymfocytózu (MBL), která je prekancerózou CLL. V 1–2 % případů ročně může MBL progredovat do CLL, která vyžaduje léčbu. Jde o případy MBL s vysokými počty lymfocytů (nad 500 lymfocytů/ μl ; tzv. *high-count* MBL) ⁵.

7.2. Doporučená základní vyšetření u nemocných s nově diagnostikovanou CLL

Při diagnóze onemocnění se stanovuje na základě fyzikálního vyšetření a vyšetření krevního obrazu klinické stádium dle Raie nebo Bineta (tabulka 7.3) ^{6 7}. Minimální sadu vyšetření doporučených v době diagnózy CLL shrnuje tabulka 7.4 ⁸.

7.3. Prognostická vyšetření u CLL

Vzhledem k mimořádné klinické variabilitě nemocných s CLL, a to i v rámci jednoho klinického stádia, je doporučeno u nemocných, kteří jsou kandidáty intenzivní/cílené léčby, zvážit vyšetření umožňující individuální prognózu zpřesnit. Mezi ně patří zejména: vyšetření genetických aberací **fluorescenční *in situ* hybridizací** (FISH – delece 13q, 11q, 17p, trisomie 12), stanovení **mutačního stavu genů pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (IGHV)** a vyšetření **mutací genu TP53** ^{8 9 10 11}. Tyto prognostické faktory mají zásadní vliv na délku období bez léčby, období do progresu a celkové přežití. V současné době je proto u nemocných s CLL doporučeno provést vyšetření chromozomálních abnormalit pomocí FISH, zejména deleci 17p a analýzu mutací TP53 před zahájením 1. linie léčby a také před každou novou linií léčby ^{1 11}. Recentně byla publikována data ukazující klinickou relevanci i minoritních klonů s mutacemi TP53, které jsou zjistitelné metodou sekvenování nové generace (Next Generation Sequencing, NGS). Klasické Sangerovo sekvenování lze nadále v běžné praxi využít pro vyšetřování mutací TP53, ale pokud je to možné, mělo by být již preferováno NGS ¹².

Význam nově objevených mutací genů *BIRC3*, *NOTCH1*, *MYD88*, *SF3B1* a dalších, je v současné době intenzivně zkoumán; vyšetření těchto mutací není v současné době vyžadováno pro běžnou praxi ^{1 8}. V posledních letech byla publikována data poukazující na negativní

prognostický a prediktivní význam **komplexního karyotypu** (definovaného jako 3 a více chromozomových změn)^{13 14 15 16}. I když zatím nemáme *in extenso* publikovaná prospektivní data, je vhodné u nemocných s CLL provádět kromě FISH rovněž vyšetření karyotypu periferní krve po stimulaci mitogeny (např. CpG oligonukleotidy a interleukinem-2) a výsledky vyhodnotit podle doporučení a platné cytogenetické nomenklatury^{14 15}. Význam prognostických (ovlivňují celkové přežití) a prediktivních (predikují výsledky terapie) genetických faktorů u pacientů s CLL shrnuje tabulka 7.5. Za účelem definování nejvýznamnějších faktorů bylo pro CLL pacienty vytvořeno několik prognostických skórovacích systémů. Mezinárodní tým vedený prof. Hallekem publikoval meta-analýzu zahrnující data z 8 randomizovaných klinických studií, která identifikovala 5 nezávislých prognostických faktorů: delece a/nebo mutace *TP53* genu, přítomnost somatických hypermutací *IGHV*, hladina sérového β_2 -mikroglobulinu, klinické stádium a věk¹⁷. Tento **Mezinárodní prognostický index (IPI, International Prognostic Index)** tak zahrnuje klinické, biochemické i genetické faktory (tabulka 7.6). Pro nemocné diagnostikované v časném stádiu Binet A lze využít k odhadu výše rizika progresu k léčbě prognostický index IPS-E, který využívá jako prognostické faktory mutační stav *IGHV*, přítomnost hmatných uzlin a absolutní počet lymfocytů $> 15 \times 10^9/l$, či upravenou verzi AIPS-E (Adjusted IPS-E) využívající kombinaci mutačního stavu *IGHV*, přítomnosti delece 11q / delece 17p při vyšetření FISH a absolutní počet lymfocytů $> 15 \times 10^9/l$ ¹⁸. Prognostické indexy pro nemocné v časném stádiu jsou shrnuty v tabulce 7.7.

7.4. Vyšetření zobrazovacími metodami u CLL

Zobrazovací vyšetření u CLL nabývají stále na větším významu vzhledem k častému výskytu nitrobřišní lymfadenopatie a léčbě inhibitory BCR/Bcl-2. Proto je vhodné v rámci stanovení rozsahu onemocnění před léčbou a při hodnocení léčebné odpovědi provádět přinejmenším ultrasonografii břicha a RTG hrudníku, u mladších nemocných pak CT hrudníku a břicha^{19 20 21}. Vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET; PET/CT, PET/MR) je u CLL indikováno jen v případě podezření na Richterovu transformaci. Viz kapitola 7.8.

7.5. Léčba CLL

Léčba nemocných s CLL mimo klinické studie je individuální s přihlédnutím ke všem okolnostem aktuálního stavu nemocného, přidruženým onemocněním, přáním apod. Vzhledem k tomu, že pouze klinický výzkum vede ke zlepšování výsledků léčby, měla by být každému vhodnému nemocnému s CLL nabídnuta účast v některé z klinických hodnocení probíhajících

v České republice. Zásadní je dobrá komunikace mezi regionálními hematologickými pracovišti a centry vysoce specializované hematoonkologické péče pro dospělé. Velice důležité je do těchto center včas odeslat mladší nemocné s vysoce nepříznivým průběhem CLL ke zvážení alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk.

7.5.1. Indikace k léčbě CLL

Řídíme se dle mezinárodně uznávaných kritérií IWCLL 2018¹. Nemocní s pokročilým onemocněním (**stádium III a IV dle Raie nebo stádium C dle Bineta**) jsou indikováni k zahájení léčby. Pouze u malé skupiny nemocných se stabilní mírnou anémií či trombocytopenií je možno léčbu nezahajovat a pečlivě monitorovat. U nemocných se středně pokročilým onemocněním (Rai I/II či Binet B) by měla být léčba zahájena pouze při průkazu aktivity CLL¹.

K definici **aktivního onemocnění** a zahájení léčby je nutné splnit nejméně jedno z následujících kritérií:

1. Průkaz progresivního selhání kostní dřeně, které se projevuje rozvojem nebo zhoršením anémie a/nebo trombocytopenie.
2. Masivní (tj. >6 cm pod levým žeberním obloukem) nebo progresivní nebo symptomatická splenomegalie.
3. Masivní lymfadenopatie (tj. >10 cm v nejdelším průměru) nebo progresivní nebo symptomatická lymfadenopatie.
4. Progresivní lymfocytóza se vzestupem >50 % během 2 měsíců nebo doba zdvojnásobení počtu lymfocytů (LDT) kratší než 6 měsíců. Zejména u nemocných s úvodní lymfocytózou pod $50 \times 10^9/l$ je třeba vyloučit jiné faktory, které mohou přispívat k lymfocytóze nebo lymfadenopatii, např. infekce. Progrese lymfocytózy se může u některých nemocných zpomalit, proto je vhodné zejména při absenci ostatních známek aktivity CLL pečlivě sledovat klinický vývoj.
5. Autoimunitní anémie a/nebo trombocytopenie špatně odpovídající na kortikosteroidy nebo jinou standardní léčbu.
6. Nejméně jeden z následujících systémových příznaků souvisejících s onemocněním:
 - a. Nechtěný úbytek hmotnosti $\geq 10\%$ v průběhu předchozích 6 měsíců
 - b. Významná únava (tj. výkonnostní stav dle ECOG 2 nebo horší, nemožnost pracovat nebo provádět obvyklé činnosti)
 - c. Horečky nad 38°C po dobu 2 nebo více týdnů bez průkazu infekce
 - d. Noční pocení po dobu delší než 1 měsíc bez průkazu infekce

Autoimunní hemolytická anémie a autoimunní trombocytopenie nejsou indikací k cytoredukční léčbě, nejsou-li současně splněna jiná kritéria aktivity CLL. Nemocní s autoimunními cytopeniemi by měli být léčeni imunosupresivní léčbou, např. kortikoterapií. **Hypogamaglobulinémie nebo monoklonální/oligoklonální paraproteinémie** není sama o sobě důvodem zahájení léčby. U nemocných s CLL může být značně zvýšený počet leukocytů, avšak u CLL jsou příznaky z leukostázy velmi vzácné. Proto by neměl být absolutní počet leukocytů používán jako samostatný indikátor léčby u asymptomatických nemocných. Samotná přítomnost nepříznivých prognostických faktorů (nemutované *IGHV* geny, delece 17p apod.) bez klinické aktivity CLL není indikací k zahájení léčby^{1 19}.

7.5.2. Vyšetření před léčbou

Před zahájením léčby je vhodné provést tato vyšetření:

1) **Stanovení rozsahu onemocnění:** fyzikální vyšetření a ultrasonografie břicha + rentgenový snímek hrudníku, u mladších nemocných event. CT hrudníku a břicha. Vyšetření kostní dřeně je nutné zejména u nemocných s anémií či trombocytopenií k posouzení etiologie. Dále je doporučeno provést vyšetření FISH, zejména delece 17p a mutační analýzu *TP53*, jejichž přítomnost může ovlivnit volbu léčby^{1 11}.

2) **Vyšetření nutná ke stanovení bezpečnosti léčby:** kromě základních biochemických ukazatelů zejména Coombsův (antiglobulinový) test + ukazatele hemolýzy (bilirubin, laktátdehydrogenáza, retikulocyty, haptoglobin)^{1 8}. U nemocných s aktivní autoimunitní hemolýzou není zpravidla použití fludarabinu doporučováno. Samotná pozitivita Coombsova testu bez aktivní hemolýzy však není důvodem fludarabin nepoužít. Dále vyšetřujeme sérologie virových hepatitid k vyloučení chronické hepatitidy B a C (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total a IgM, anti-HCV); u mladších nemocných je vhodné vyšetření sérologie HIV, před chemoimunoterapií či léčbou novými inhibitory též vyšetření sérologie cytomegaloviru (CMV)⁸. Velmi důležité je stanovení funkce ledvin vzhledem k renálnímu vylučování řady cytostatik, např. fludarabinu a cyklofosfamidu. Lze použít např. vypočtenou clearance kreatininu dle Cockcroftovy a Gaultovy rovnice²².

3) **Posouzení celkového stavu a přidružených onemocnění** je velice důležité pro stanovení cílů léčby²³. Významná část nemocných s CLL má již v době diagnózy významná přidružená onemocnění, jejichž počet či závažnost ovlivňují celkové přežití^{23 24 25}. Důležitější než kalendářní je biologický věk. Stanovujeme výkonnostní stav dle ECOG, vhodné je však také posoudit počet a závažnost přidružených onemocnění. Je možno využít např. systém *Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)*^{26 27}.

Základním způsobem lze rozdělit nemocné do tří skupin:

- a) nemocní v **dobrém stavu bez závažných přidružených onemocnění** („*fit*“). V klinických studiích je používána hranice CIRS ≤ 6 bodů k definici této skupiny;
- b) nemocní s **významnými přidruženými onemocněními, ale v uspokojivém stavu** („*unfit/less fit*“); CIRS 7-18 bodů.
- c) **nemocní ve špatném stavu s těžkými komorbiditami** („*extremely frail*“): CIRS > 18 bodů

Ke stanovení intenzity a typu léčby je v současné době nejdůležitější pečlivé individuální posouzení nemocného.

4) Zásadní je také vzít v úvahu **přání nemocného**. Cíle a představy lékaře a nemocného se nemusí vždy shodovat, proto je důležité s nemocným prodiskutovat všechny vhodné možnosti léčby a podrobně vysvětlit výhody a nevýhody jednotlivých postupů.

7.5.3. Hodnocení léčebné odpovědi

Řídí se doporučeními IWCLL¹. Hodnocení léčebné odpovědi je vhodné provést **po 2–3 měsících od ukončení léčby** z důvodu umožnění regenerace v krevním obraze po myelotoxických režimech typu FCR. V případě léčby inhibitory BCR a Bcl-2, kdy je léčba dlouhodobá, je zapotřebí opakované posouzení léčebné odpovědi během léčby. Hodnocení léčebné odpovědi se opírá o fyzikální vyšetření a vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů. Tato vyšetření mohou být doplněna o vyšetření kostní dřeně a vyšetření zobrazovacími metodami. Ideálním cílem léčby je dosažení kompletní remise (CR). Jednotlivé kategorie **léčebné odpovědi** a jejich definice jsou shrnuty v tabulce 8. Vzhledem k tomu, že preparáty zasahující do signalizace B-buněčného receptoru způsobují redistribuci maligních lymfocytů z mízních uzlin do periferní krve s následnou lymfocytózou, která může být přechodná v úvodu léčby, ale také může trvat i řadu měsíců, byla navržena nová kategorie „částečná odpověď s lymfocytózou“ (PR-L)²⁸. Jde o případ, kdy nemocný nesplní kritérium PR z důvodu lymfocytózy vyvolané léčbou. Tato kategorie slouží zejména k tomu, aby nemocným v léčbě inhibitory BCR nebyla předčasně ukončena léčba; PR s lymfocytózou by neměla být považována za progresi CLL²⁸.

Definice kompletní remise (CR): splněna veškerá kritéria skupiny A i B a nemocný nesmí mít systémové příznaky spojené s CLL. Vyšetření kostní dřeně není nezbytně nutné pro hodnocení kompletní remise mimo klinické studie.

Definice parciální remise (PR): splněna nejméně 2 kritéria ze skupiny A + nejméně jedno kritérium ze skupiny B.

Definice stabilní choroby (SD): nedosažení léčebné odpovědi (tedy CR či PR), zároveň nejsou splněna kritéria progresivní choroby.

Definice progresivní choroby (PD): splněno nejméně jedno z kritérií skupiny A či B.

Pro splnění definice CR a PR musí být hodnocené parametry stabilní nejméně 2 měsíce.

Kompletní remise s neúplnou restitucí krevního obrazu (CRi) je definována stejně jako CR, je však přítomna reziduální cytopenie po léčbě (snížený ANC a/nebo hemoglobin a/nebo trombocyty).

Pokud bylo dosaženo PR na základě hodnocení krevního obrazu a organomegalie, je vyšetření kostní dřeně irelevantní, neboť nezmění kategorii léčebné odpovědi.

Do kategorie „progresivní choroba“ se řadí také transformace do lymfoproliferace vyšší malignity (Richterův syndrom).

Relaps je stav, kdy u nemocného, jenž dosáhl po léčbě CR nebo PR, dojde za ≥ 6 měsíců od skončení léčby k progresi nemoci (viz definice PD). Refrakterní onemocnění je definováno jako nedosažení CR nebo PR či relaps/progrese do 6 měsíců od ukončení léčby.

7.5.4. Léčba 1. linie

Pacienti bez delece/mutace *TP53*

V důsledku omezených úhradových kritérií je v ČR dosud považován za hlavní léčebnou možnost u nemocných v dobrém stavu bez závažných přidružených onemocnění a s normální funkcí ledvin režim FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab)²⁹. Dlouhodobé remise lze ale očekávat jen u nemocných s mutovaným *IGHV* genem.

U nemocných s významnými komorbiditami (např. skóre komorbidit CIRS >6) či clearance kreatininu <70 ml/min., kteří tedy nejsou vhodní k léčbě plnodávkovaným protokolem FCR, je hlavní hrazenou léčebnou možností venetoklax + obinutuzumab³⁰. Na základě výsledků randomizované studie CLL13 lze tento režim použít i pro pacienty bez významných komorbidit (CIRS ≤ 6), kde ale nemá t.č. stanovenou úhradu³¹.

Další vysoce účinnou terapeutickou alternativou je kombinace ibrutinib + venetoklax², která ale nemá t.č. stanovené úhradové podmínky^{32 33}.

Na základě výsledků randomizovaných studií RESONATE-2, ELEVATE-TN a SEQUOIA je v léčbě první linie možno použít rovněž akalabrutinib+obinutuzumab, ibrutinib a zanubrutinib také u nemocných bez defektu *TP53*, v tomto případě je však také nutno žádat o schválení revizního lékaře^{34 35 36 37}.

U pacientů s výraznými komorbiditami a horším výkonnostním stavem (ECOG >1), u kterých nejsou t.č. hrazené cílené léky, lze použít obinutuzumab + chlorambucil, a to především v případě mutovaného stavu IGHV^{38 39}. Tento režim je ale méně účinný než cílené léky.

Mezi další léčebné možnosti patří režim RCD (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy, zejména pokud je progresse CLL provázena autoimunitní cytopenií (autoimunitní hemolytická anémie, imunitní trombocytopenie)^{40 41 42}. Individuálně lze u některých pacientů zvážit také režim bendamustin + rituximab, ale jeho využití je v současné době u CLL již limitované⁴³.

U těžce komorbidních nemocných, u kterých lze očekávat krátké přežití z důvodu přidružených onemocnění, je cílem léčby ovlivnění symptomů CLL s minimem nežádoucích účinků. Lze využít např. rituximab + chlorambucil⁴⁴, nízkodávkovaný chlorambucil v monoterapii, nízkodávkovaný cyklofosfamid v monoterapii či nízkodávkovanou kortikoterapii .

Pacienti s delecí 17p/mutací TP53

V případě přítomnosti delece 17p a/nebo mutace TP53 je preferována kontinuální léčba inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTK), tj. akalabrutinib, ibrutinib nebo zanubrutinib^{34 35 37 45 46}. Zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib).

Další možností je kombinace venetoklax + obinutuzumab, případně ibrutinib + venetoklax^{a 30 32 33}.

7.5.5. Léčba relapsu/refrakterní CLL

Hlavní léčebné možnosti (řazené dle abecedy):

- akalabrutinib^{47 48}
- ibrutinib^{49 50}
- idelalisib + rituximab^{51 52}
- venetoklax + rituximab^{53 54}
- zanubrutinib⁵⁵

Volba vhodného léčebného režimu je dána celkovým stavem, komorbiditami, věkem pacienta a přítomnosti delece 17p/mutace TP53. Rozhodující je také, jakou pacient dostal předchozí terapii, jaká byla odpověď a délka jejího trvání. Pacienti s pozdním relapsem po chemoimunoterapii, u nichž léčebná odpověď trvala déle než 3 roky, mohli profitovat

^a Ibrutinib + venetoklax nemá v ČR t.č. stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění

z opakované aplikace chemoimunoterapie. V případě časově omezené cílené terapie, tj. u režimů s venetoklaxem, není v současné době jednoznačně stanovena minimální délka trvání odpovědi, po které lze režim s venetoklaxem zopakovat. Lze předpokládat, že by trvání odpovědi mělo být alespoň 1-2 roky. V případě krátkého trvání odpovědi po terapii režimem s venetoklaxem, progresi na této terapii, nebo ukončení léčby venetoklaxem z důvodu toxicity, jsou hlavní možností léčby kovalentní BTK inhibitory (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib). V případě předchozí terapie BTK inhibitory je rozhodující, z jakého důvodu byla terapie ukončena. Pokud byl kovalentní BTK inhibitor vysazen pro nežádoucí účinky, potom lze zvážit terapii alternativním kovalentním BTK inhibitorem. Pokud se jednalo o progresi na kovalentním BTK inhibitorem, potom je hlavní léčebnou možností venetoklax + rituximab. V pokročilém klinickém hodnocení jsou nové nekovalentní BTK inhibitory, které mají významnou účinnost i v případě selhání předchozího kovalentního BTK inhibitoru.⁵⁶

V případě přítomnosti delece 17p a/nebo mutace TP53 je stejně jako v první linii preferována kontinuální léčba inhibitorem BTK, tj. akalabrutinib, ibrutinib nebo zanubrutinib, pokud pacient nebyl některým z těchto kovalentních BTK inhibitorů již předlечen. Zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib).

Kombinace venetoklax + rituximab skýtá několik výhod pro léčbu 2. linie u nemocných s relapsem/refrakteritou na chemoimunoterapii. Má vysokou účinnost ve smyslu častého dosažení nedetekovatelné MRN; léčba venetoklaxem je navíc omezena 2 roky v porovnání s léčbou BCR inhibitory, kde je nutná dlouhodobá kontinuální léčba do progresi (či nepřijatelné toxicity), což zvyšuje riziko nežádoucích účinků, poklesu lékové compliance a selekce rezistentního klonu. Venetoklax + rituximab představuje hlavní možnost po selhání léčby BCR inhibitory^{57 58}. Kontinuální terapii venetoklaxem^b v monoterapii lze zvážit u pacientů po selhání léčby BCR inhibitory, a to zejména v případě přítomnosti delece 17p a/nebo mutace TP53.⁵⁹

Kombinaci idelalisib + rituximab lze využít při nevhodnosti terapie BTK inhibitory či venetoklaxem, případně při předlечenosti těmito preparáty.

Mezi další možnosti léčby patří v některých případech režim RCD (zejména při současné autoimunitní cytopenii), případně alemtuzumab^c.⁶⁰

Nemocní s refrakterní CLL by měli být včas konzultováni v některém z center vysoce specializované hematologické péče pro dospělé, které by mělo řídit další strategii léčby,

^b Venetoklax v monoterapii nemá t.č. stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.

^c Alemtuzumab není pro léčbu CLL registrován, je dostupný v ČR v rámci specifického léčebného programu.

indikovat případně léčbu moderními molekulami či monoklonálními protilátkami, ideálně v rámci klinických studií, a také zvážit provedení alogenní transplantace krvetvorných buněk.

7.6. Měřitelná (minimální) reziduální nemoc

Moderní léčebné protokoly vedou u významné části nemocných ke snížení leukemického klonu pod úroveň detekce běžnými metodami; zbytkové leukemické elementy (měřitelná reziduální nemoc, MRN) mohou být zjistitelné pouze velmi citlivými metodami. V literatuře přibývá důkazů o prodloužení přežití bez progresu a celkového přežití u nemocných, u kterých bylo dosaženo nedetekovatelné MRN^{53 61 62 63}. Prognostický dopad MRN navíc není závislý na podané léčbě či na jiných rizikových faktorech (mutační stav *IGHV*, chromozomové aberace apod.). Vyšetření MRN v periferní krvi či kostní dřeni metodami s citlivostí minimálně 10^{-4} (pomocí 4–8 barevné průtokové cytometrie, PCR s individuálně připravenými primery či pomocí sekvenování nové generace) je vhodné zvážit u nemocných po intenzivní léčbě (např. kombinované fludarabinové režimy, režimy s venetoklaxem, alogenní transplantace). Dosud se nejedná o vyšetření povinné, ale význam analýz MRN v budoucnu pravděpodobně významně vzroste s tím, jak bude pomocí nových léčebných kombinací narůstat počet dosažených negativit MRN. Vhodné je především u pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných buněk.⁶⁴

7.7. Transplantace krvetvorných buněk

Alogenní transplantace krvetvorných buněk by měla být včas zvažována u každého nemocného s vysoce rizikovou CLL, resp. obecně u nemocných s nepříznivým klinickým průběhem.^{65 66 67} Podle Evropské výzkumné iniciativy pro CLL (ERIC) a Evropské společnosti pro transplantaci krve a kostní dřeni (EBMT) lze nemocné vysokého rizika rozdělit na dvě skupiny: *high-risk-I* (klinická rezistence na chemoimunoterapii s defektem TP53, ale s plnou odpovědí na léčbu BCR nebo Bcl-2 inhibitory) a *high-risk-II* (klinická rezistence na chemoimunoterapii s defektem TP53, bez odpovědi na léčbu BCR nebo Bcl-2 inhibitory). K alogenní transplantaci jsou indikováni především pacienti skupiny *high-risk-II* při zvážení rizik, která pro konkrétního pacienta alogenní transplantace přináší.

Nemocní indikováni k transplantaci by měli být včas konzultováni v některém z center vysoce specializované hematologické péče pro dospělé vzhledem k tomu, že transplantace by měla být provedena včas, dříve, než je onemocnění kompletně refrakterní a pacient masivně předlěčený.

Alogenní transplantace má u CLL kurativní potenciál a nabízí dlouhodobou kontrolu nemoci. Část nemocných dosahuje nedetekovatelné MRN a výsledek transplantace není nepříznivě ovlivněn negativními genetickými rizikovými faktory (delece 17p/mutace *TP53*). Transplantace je ovšem zatížena cca 15–30% mortalitou v důsledku infekcí nebo toxicity v prvních dvou letech a až u 25 % pacientů omezuje jejich kvalitu života chronická reakce štěpu proti hostiteli (GVHD)⁶⁶.

Nové molekuly (inhibitory BCR/Bcl-2) změnilly doporučení pro indikaci a zejména pro načasování alogenní transplantace. Transplantaci není v současné době nutné provádět u CLL s aberací *TP53* v první remisi, s ohledem na to, že je velká šance na dosažení druhé remise novými molekulami. Indikace se více přesouvá do období relapsu onemocnění a kandidáty transplantace se stávají nemocní s relabující/refrakterní CLL a nedostatečnou odpovědí na moderní léky.⁸ Přímé porovnání alogenní transplantace s novými léky (inhibitory BCR či Bcl-2) ale zatím nemáme a nevíme ani, jaká bude efektivita transplantace při progresi po inhibitech. Pacientům s vysoce rizikovou CLL by měla být v současné době nabídnuta některá z nových molekul, nejlépe v rámci klinických studií. Po dosažení odpovědi může být zvažována konsolidace alogenní transplantací nebo pokračující léčba novými molekulami do progresu onemocnění. Transplantační přístup bude upřednostňován u relabující/refrakterní CLL s delecí 17p/mutací *TP53*, a to především u mladších pacientů s dobře shodným dárce. Netransplantační cesta je naopak vhodnější pro starší nemocné s komorbiditami, zejména při absenci nepříznivé genetiky a nedostupnosti vhodného dárce.

Pro alogenní transplantaci se v současné době volí nejčastěji použití nemyeloablativního přípravného režimu, který přináší nižší peritransplantační mortalitu a možnost provést transplantaci u nemocných do 65 (výjimečně 70) let. Tato metoda je v současné praxi upřednostňována před klasickým myeloablativním přístupem.⁶⁸

7.8. Transformace CLL (Richterův syndrom, RS)

Transformace CLL do jiné lymfoproliferace, nejčastěji **difúzního velkobuněčného lymfomu (DLBCL)**, vzácně Hodgkinova lymfomu, je prognosticky vysoce nepříznivý jev. K transformaci dochází u 2–10 % pacientů v průběhu jejich onemocnění, s pravděpodobností 0,5–1 % za rok⁶⁹. Na transformaci CLL je nutno pomýšlet při následujících nálezech: významné zvýšení LDH, progresu lymfadenopatie, zejména asymetrické v jedné oblasti, rozvoj B-příznaků, progresu při terapii. Při podezření na Richterův syndrom je možné využít vyšetření PET/CT. Maximální SUV (*standardized uptake volume*) <5 má vysokou negativní prediktivní hodnotu (92–97 %) a znamená tak velmi nízkou pravděpodobnost RS. Při SUV 5-10 se jedná

o střední pravděpodobnost RS a $SUV \geq 10$ znamená vysokou pravděpodobnost transformace.⁷⁰

⁷¹ K potvrzení Richterovy transformace je rozhodující exstirpace mízní uzliny s histologickým vyšetřením. U nemocných s Richterovým syndromem je indikována léčba pro agresivní lymfomy, tzn. chemoimunoterapie využívající rituximab (R-CHOP a další režimy), včetně léčby transplantační.⁷² Hlavním faktorem, který určuje prognózu pacienta s RS, je klonální příslušnost DLBCL k přítomné CLL. Na základě sekvenování *IGHV* genu lze odlišit, že kolem 20 % případů transformace představuje nově vzniklý DLBCL, bez klonálního vztahu k CLL.⁷³ Prognóza tohoto RS je stejná jako u *de novo* vzniklého DLBCL; léčí se proto stejným způsobem, nejčastěji protokolem R-CHOP. Při nedosažení kompletní remise je indikována záchranná léčba následovaná autologní transplantací. V 80 % případů Richterovy transformace do DLBCL jde o onemocnění vzniklé klonálně z původní CLL s výrazně nepříznivou prognózou (medián přežití 8-14 měsíců).⁷⁴ Jako úvodní léčba je opět vhodný režim R-CHOP a po chemoimunoterapii se zvažuje transplantační léčba. Alogenní transplantace je preferována u mladších nemocných v dobrém celkovém stavu a dostupným vhodným dárce. Autologní transplantace pro Richterův syndrom lze zvážit u nemocných, kteří nejsou kandidáty alogenní transplantace z důvodu věku či komorbidit. **V případě transformace do Hodgkinova lymfomu** se použije chemoterapie určená k léčbě tohoto onemocnění (např. ABVD).⁷²

7.9. Podpůrná léčba

Nemocní s CLL mají vysoké riziko **infekčních komplikací**, které souvisí jak s defekty imunity v důsledku působení choroby samotné, tak i v důsledku imunosuprese navozené léčbou. Podpůrná léčba je tedy cílena zejména na prevenci a včasnou léčbu širokého spektra infekcí včetně oportunních nákaz. U každého nemocného léčeného protokoly obsahujícími fludarabin či kortikoidy by měla být zvážena protiinfekční profylaxe (sulfametoxazol/trimetoprim, antivirotika, event. antimykotika). Prevence pneumocystové pneumonie pomocí kombinace sulfametoxazol/trimetoprim či vhodné alternativy je nutná u všech nemocných na léčbě idelalisibem.⁷⁵ Kombinace sulfametoxazol/trimetoprim + antivirotika je povinná u protokolů obsahujících alemtuzumab či vysokodávkované kortikoidy.^{76 77} Při léčbě alemtuzumabem či idelalisibem je dále nutná pravidelná klinická a laboratorní monitorace CMV reaktivace a v případě klinicky významné reaktivace CMV pak přerušování terapie a zahájení antivirotické léčby (ganciclovir, valganciklovir).^{76 77}

Podpůrná terapie při léčbě venetoklaxem: použití venetoklaxu bylo v časných klinických studiích spojeno s rozvojem **syndromu z rozpadu nádoru** (*tumor lysis syndrome*, TLS). Proto je nutné dodržet dávkovací schéma podle doporučení pro venetoklax, dle kterých je první dávka

20 mg a postupně se dávka postupně zvyšuje v týdenních intervalech na 50, 100, 200 až na cílových 400 mg denně.^{78 79} Během tohoto období je nutné pečlivé monitorování biochemických parametrů zaměřených na známky TLS a vyšetřování krevního obrazu. Před zahájením léčby venetoklaxem by měl být nemocný masivně hydratován, podán allopurinol, případně rasburikáza). Doporučeno je zahájení léčby venetoklaxem za hospitalizace, zejména u nemocných s vysokou nádorovou náloží.^{78 79}

U nemocných s opakovanými bakteriálními infekcemi a sníženou sérovou koncentrací IgG pod 5 g/l by měla být vedle antimikrobiální profylaxe dále individuálně zvažena i substituce **nitrožilními či podkožními imunoglobuliny** [11,97,98].^{8 80 81} U pacientů s CLL je dále doporučováno i každoroční **očkování proti chřipce a pravidelné očkování proti pneumokokům** (upřednostňována je konjugovaná vakcína).⁸² Je nutné mít na paměti, že pacienti s CLL mají nižší odpověď na očkování a v době chřipkové sezóny se doporučuje zvýšená pozornost i u těch nemocných, kteří očkování podstoupili. Pacienti léčení rituximabem by měli být očkováni nejlépe až poté, co dojde k regeneraci B lymfocytů. Pacientům s CLL se nesmí podávat živé vakcíny. Imunosupresivní terapie může vést také k reaktivaci hepatitidy B nebo C, proto by pacienti před léčbou CLL měli být vyšetřeni na hepatitidy B a C (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total a IgM, anti-HCV) a v případě průkazu proběhlé infekce je vhodné pacienta dále konzultovat s hepatologem či infektologem, v některých případech je nutná antivirotická profylaxe nebo terapie.⁸ U pacientů s CLL léčených chemoterapií, imunoterapií či imunochemoterapií, u kterých dojde k rozvoji anémie, je vhodná léčba erythropoézu-stimulujícími proteiny (erythropoetin, darbepoetin) v souladu s mezinárodními doporučeními.⁸³ U nemocných, kteří jsou těžce imunosuprimováni, zejména po léčbě fludarabinem či alemtuzumabem a po alogenní transplantaci, stejně jako u nemocných, u kterých se uvažuje o provedení alogenní transplantace v budoucnu, by měly být používány **ozářené transfúzní přípravky** vzhledem ke zvýšenému riziku rozvoje reakce štěpu proti hostiteli spojené s transfúzí.⁸⁰ Vzhledem k tomu, že intenzivní léčebné protokoly, zejména protokoly obsahující fludarabin či alemtuzumab, jsou spojeny s vysokým rizikem febrilní neutropenie, je vhodné na základě individuálního rizika zvážit primární profylaxi febrilní neutropenie pomocí **granulocytového kolonie stimulačního faktoru (G-CSF)** v souladu s doporučeními mezinárodních společností.⁸⁴ Toto je velice vhodné zejména u režimu FCR, kdy lze očekávat vysoký výskyt neutropenie 4. stupně; opatrnosti je též zapotřebí u režimů BR a RCD.⁴³ V případě výskytu febrilní neutropenie při léčbě je vhodné podat G-CSF v dalších cyklech léčby jako sekundární profylaxi febrilní neutropenie.

Nemocní s CLL mají 2–5krát vyšší **riziko vzniku sekundárních malignit**. Časté jsou zejména kožní nádory, dále karcinom prostaty, plicní a kolorektální karcinom.^{85 86} Proto je vhodné myslet u těchto nemocných ve spolupráci s praktickým lékařem na pravidelný onkologický screening: 1) vyšetření stolice na okultní krvácení, 2) kontroly PSA u mužů, 3) gynekologické vyšetření a mamografie u žen a 4) dermatologické vyšetření.⁸⁰

***Upozornění:** Tato doporučení jsou pouze návodem, jak je možno u nemocných s CLL postupovat. Autoři nenesou žádnou právní zodpovědnost za obsah těchto doporučení ani volbu konkrétního postupu u konkrétního nemocného – ta je plně zodpovědností ošetřujícího lékaře.*

7.11 Literatura

1. 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.
2. Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, et al. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am. J. Clin. Pathol.* 1997;108(4):378–382.
3. Rawstron AC, Kreuzer K-A, 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. *Cytom. Part B Clin. Cytom.* 2017;
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–1748.
5. Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: Diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood*. 2015;126(4):454–462.
6. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-234. *Blood*. 2016;128(17):2109.
7. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198–206.
8. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2021;32(1):23–33.
9. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: A Multicenter Phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2011;29(26):3559–3566.
10. Ghia P, Stamatopoulos K, Belessi C, et al. ERIC recommendations on IGHV gene mutational status analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2007;21(1):1–3.
11. Malcikova J, Tausch E, Rossi D, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation

- analysis in chronic lymphocytic leukemia - Update on methodological approaches and results interpretation. *Leukemia*. 2018;32(5):1070–1080.
12. Malcikova J, Pavlova S, Barbara KV, et al. Low-burden TP53 mutations in CLL: clinical impact and clonal evolution within the context of different treatment options. *Blood*. 2021;138(25):2670–2685.
 13. Baliakas P, Iskas M, Gardiner A, et al. Chromosomal translocations and karyotype complexity in chronic lymphocytic leukemia: a systematic reappraisal of classic cytogenetic data. *Am. J. Hematol*. 2014;89(3):249–255.
 14. Stevens-Kroef M, Simons A, Rack K, Hastings RJ. Cytogenetic Nomenclature and Reporting. *Methods Mol. Biol*. 2017;1541:303–309.
 15. Hastings RJ, Cavani S, Bricarelli FD, Patsalis PC, Kristoffersson U. Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance: a common European framework for quality assessment for constitutional and acquired cytogenetic investigations. *Eur. J. Hum. Genet*. 2007;15(5):525–527.
 16. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019;133(11):1205–1216.
 17. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet. Oncol*. 2016;17(6):779–790.
 18. Smolej L, Turcsányi P, Kubová Z, et al. External validation of International Prognostic Score for asymptomatic early stage chronic lymphocytic leukaemia and proposal of an alternative score. *Br. J. Haematol*. 2021;193(1):133–137.
 19. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am. J. Hematol*. 2021;96(12):1679–1705.
 20. Fürstenau M, Bahlo J, Fink AM, et al. Residual abdominal lymphadenopathy after intensive frontline chemoimmunotherapy is associated with inferior outcome independently of minimal residual disease status in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2020;34(3):924–928.
 21. Al-Sawaf O, Bazeos A, Robrecht S, et al. Mode of progression after first line treatment correlates with outcome of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Am. J. Hematol*. 2019;94(9):1002–1006.
 22. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31–41.
 23. 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.
 24. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J. Clin. Oncol*. 1998;16(4):1582–1587.
 25. Goede V, Cramer P, Busch R, et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica*. 2014;99(6):1095–1100.
 26. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J. Am. Geriatr. Soc*. 1995;43(2):130–137.
 27. Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2008;56(10):1926–1931.
 28. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol*. 2012;30(23):2820–

- 2822.
29. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: Updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208–215.
 30. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet. Oncol.* 2020;21(9):1188–1200.
 31. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2023;388(19):1739–1754.
 32. 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):.
 33. 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):3278–3289.
 34. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10232):1278–1291.
 35. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2022;36(4):1171–1175.
 36. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020;34(3):787–798.
 37. 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.
 38. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: Updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015;29(7):1602–1604.
 39. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(12):1101–1110.
 40. Rossignol J, Michallet AS, Oberic L, et al. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2011;25(3):473–478.
 41. Šimkoviè M, Motyèková M, Belada D, et al. Five years of experience with rituximab plus high-dose dexamethasone for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Arch. Med. Sci.* 2016;12(2):421–427.
 42. Smolej L, Doubek M, Panovská A, et al. Rituximab in combination with high-dose dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Res.* 2012;36(10):1278–1282.
 43. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928–942.
 44. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line

- treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2014;32(12):1236–1241.
45. Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet. Oncol.* 2015;16(2):169–176.
 46. Tam CS, Robak T, Ghia P, et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment naïve chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. *Haematologica.* 2020;106(9):2354–2363.
 47. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2020;38(25):2849–2861.
 48. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J. Clin. Oncol.* 2021;39(31):3441–3452.
 49. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2014;371(3):213–223.
 50. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood.* 2019;133(19):2031–2042.
 51. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(11):997–1007.
 52. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, et al. Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2019;37(16):1391–1402.
 53. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J. Clin. Oncol.* 2019;37(4):269–277.
 54. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4-year results and evaluation of impact of genomic complexity and gene mutations from the MURANO phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2020;38(34):4042–4054.
 55. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2023;388(4):319–332.
 56. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2023;389(1):33–44.
 57. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):65–75.
 58. Coutre S, Choi M, Furman RR, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood.* 2018;131(15):1704–1711.
 59. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet. Oncol.* 2016;17(6):768–778.
 60. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(24):3994–4001.

61. Munir T, Moreno C, Owen C, et al. Impact of Minimal Residual Disease on Progression-Free Survival Outcomes After Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax Versus Chlorambucil-Obinutuzumab in the GLOW Study. *J. Clin. Oncol.* 2023;41(21):3689–3699.
62. Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study. *J. Clin. Oncol.* 2021;39(34):3853–3865.
63. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, et al. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nat. Commun.* 2023;14(1):.
64. Logan AC, Zhang B, Narasimhan B, et al. Minimal residual disease quantification using consensus primers and high-throughput IGH sequencing predicts post-transplant relapse in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2013;27(8):1659–1665.
65. Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia.* 2007;21(1):12–17.
66. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood.* 2014;124(26):3841–3849.
67. Puckrin R, Shafey M, Storek J. The role of allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: A review. *Front. Oncol.* 2023;12:.
68. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, et al. Clinical Practice Recommendations for Use of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Chronic Lymphocytic Leukemia on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016;22(12):2117–2125.
69. Rossi D, Gaidano G. Richter syndrome: molecular insights and clinical perspectives. *Hematol. Oncol.* 2009;27(1):1–10.
70. Mauro FR, Chauvie S, Paoloni F, et al. Diagnostic and prognostic role of PET/CT in patients with chronic lymphocytic leukemia and progressive disease. *Leukemia.* 2015;29(6):1360–5.
71. Rhodes JM, Mato AR. PET/Computed Tomography in Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter Transformation. *PET Clin.* 2019;14(3):405–410.
72. Thompson PA, Siddiqi T. Treatment of Richter’s syndrome. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr.* 2022;2022(1):329–336.
73. Rossi D, Spina V, Gaidano G. Biology and treatment of Richter syndrome. *Blood.* 2018;131(25):2761–2772.
74. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood.* 2011;117(12):3391–3401.
75. Singh M, Mealing S, Baculea S, Cote S, Whelan J. Impact of novel agents on patient-relevant outcomes in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia who are not eligible for fludarabine-based therapy. *J. Med. Econ.* 2017;20(10):1066–1073.
76. Österborg A, Foà R, Bezares RF, et al. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2009;23(11):1980–1988.
77. Smolej L, Procházka V, Špaček M, et al. Guidelines for alemtuzumab treatment in chronic lymphocytic leukaemia (CLL) | Doporučení pro léčbu alemtuzumabem u chronické lymfocytární leukemie (CLL). *Vnitr. Lek.* 2012;

78. Gribben JG. Practical management of tumour lysis syndrome in venetoclax-treated patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2020;188(6):844–851.
79. Tambaro FP, Wierda WG. Tumour lysis syndrome in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with BCL-2 inhibitors: risk factors, prophylaxis, and treatment recommendations. *Lancet. Haematol.* 2020;7(2):e168–e176.
80. Oscier D, Dearden C, Erem E, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2012;159(5):541–564.
81. Dhalla F, Lucas MM, Schuh AA, et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: Should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? *J. Clin. Immunol.* 2014;34(3):277–282.
82. Wang KY, Shah P, Skavla B, et al. Vaccination efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2023;64(1):42–56.
83. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur. J. Cancer.* 2007;43(2):258–270.
84. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur. J. Cancer.* 2011;47(1):8–32.
85. Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(6):904–910.
86. Kumar V, Ailawadhi S, Bojanini L, et al. Trends in the risk of second primary malignancies among survivors of chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cancer J.* 2019;9(10):.

Tabulka 7.1. Diagnostická kritéria CLL dle *International Workshop on CLL (IWCLL)* [1]

B-lymfocyty v periferní krvi $>5 \times 10^9/l$

Morfologicky ≤ 55 % atypických buněk (např. prolymfocyty) v periferní krvi

Typický imunofenotyp

Tabulka 7.2. Skóre pro stanovení diagnózy CLL průtokovou cytometrií [3]. Většina případů CLL má vysoké skóre (4–5 bodů), ostatní B-lymfoproliferace mají typicky skóre nízké (0–2 body).

Ukazatel	Body	
	1	0
CD5	Pozitivní	Negativní
CD23	Pozitivní	Negativní
sIg	Slabě	Silně
CD79b	Slabě	Silně
FMC7	Negativní	Pozitivní

Tabulka 7.3. Klinická stádia dle Raie [6]a Bineta [7].

Stádia dle Raie	
0	Lymfocytóza
I	Lymfocytóza + lymfadenopatie
II	Lymfocytóza + spleno – nebo hepatomegalie
III	Lymfocytóza + anémie (hemoglobin <110 g/l)
IV	Lymfocytóza + trombocytopenie (<100×10 ⁹ /l)
Stádia dle Bineta	
A	<3 postižené skupiny uzlin*
B	≥3 postižené skupiny uzlin*
C	Anémie – hemoglobin <100 g/l a/nebo trombocytopenie <100×10 ⁹ /l

Vysvětlivky: * – skupiny uzlin: krční, podpažní, tříselné, slezina a játra. Oboustranné postižení je počítáno za jednu oblast.

Tabulka 7.4. Minimální doporučený rozsah vyšetření u nemocných s nově zjištěnou CLL [1,11].

Krevní obraz + mikroskopický rozpočet leukocytů, retikulocyty
Minerály, dusíkaté katabolity, jaterní testy, elektroforéza bílkovin, LDH, B2M
Kvantita sérových imunoglobulinů
Přímý antiglobulinový test (Coombsův test)

Vysvětlivky: LDH – laktátdehydrogenáza; B2M – beta 2-mikroglobulin.

Tabulka 7.5. Význam prognostických a prediktivních genetických faktorů u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií. BcR – B-buněčný receptor; FCR – fludarabine, cyklofosfamid, rituximab; *IGHV* – gen pro těžký řetězec imunoglobulinu. Podle Pospíšilová et al. [103]

	Karyotyp (posouzení komplexních změn)	Chromozomální aberace (FISH; cytogenetika)				<i>TP53</i> mutace	Mutační stav <i>IGHV</i>
		del (11)	trizomie 12	del (13)	del (17)		
Při stanovení diagnózy	Může být provedeno	Ano	Ano	Ano	Ano	Může být provedeno	Ano
Progrese onemocnění / před 1. terapií	Ano	Může být provedeno	Může být provedeno	Může být provedeno	Ano	Ano	Ano, pokud nebylo analyzováno dříve
Relaps onemocnění / před další terapií	Ano	Může být provedeno	Může být provedeno	Může být provedeno	Ano	Ano	Ano, pokud nebylo analyzováno dříve
Prognostický význam	Ano	Ano, u starších pacientů	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano
Prediktivní význam	Ano (BcR inhibitory)	Ano	?	Ano	Ano	Ano	Ano (FCR, BCR inhibitory)

Tabulka 7.6. Mezinárodní prognostický index (IPI, *International Prognostic Index*) chronické lymfocytární leukemie [23]. *IGHV* – gen pro těžký řetězec imunoglobulinu.

Parametr	Bodová hodnota
Přítomnost 17p delece a/nebo <i>TP53</i> mutace	4
Nemutovaný <i>IGHV</i> mutační stav	2
Koncentrace β 2-mikroglobulinu v séru nad 3,5 mg/l	2
Klinické stádium (Rai I-IV / Binet B a C)	1
Věk nad 65 let	1
Rizikové skupiny	
Nízké riziko	0-1 (odhadované 5-leté přežití 93,2 %)
Střední riziko	2-3 (odhadované 5-leté přežití 79,3 %)
Vysoké riziko	4-6 (odhadované 5-leté přežití 63,3 %)
Velmi vysoké riziko	7-10 (odhadované 5-leté přežití 23,3 %)

Tabulka 7.7. Prognostický index IPS-E pro nemocné diagnostikované v časném stádiu Binet A [24].

Parametr	Bodová hodnota
Absolutní počet lymfocytů > 15x10 ⁹ /l	1
Nemutovaný <i>IGHV</i> gen	1
Hmatná lymfadenopatie	1
Rizikové skupiny	
Nízké riziko	0 (odhadovaný podíl nemocných bez léčby v 5 letech: 91,6 %)
Střední riziko	1-2 (odhadovaný podíl nemocných bez léčby v 5 letech: 71,6 %)
Vysoké riziko	3 (odhadovaný podíl nemocných bez léčby v 5 letech: 38,8 %)

Tabulka 7.8. Hodnocení léčebné odpovědi u CLL, upraveno podle [1].

Parametr	Kompletní remise (CR)	Parciální remise (PR)	Progresivní choroba (PD)
Skupina A			
Lymfadenopatie	Žádná >1,5 cm	Snížení o ≥ 50 %*, ***	Zvýšení o ≥ 50 %
Hepatomegalie	Není	Snížení o ≥ 50 %*	Zvýšení o ≥ 50 %
Splenomegalie	Není	Snížení o ≥ 50 %*	Zvýšení o ≥ 50 %
ALC	$< 4 \times 10^9/l$	Snížení o ≥ 50 %*	Zvýšení o ≥ 50 %*
Kostní dřeň	Normocelulární s < 30 % lymfocytů, bez B-lymfocytárních infiltrátů	Snížení infiltrace dřeně o ≥ 50 % nebo B-lymfocytární infiltráty	
Skupina B			
Počet destiček	$> 100 \times 10^9/l$	$> 100 \times 10^9/l$ nebo zvýšení o ≥ 50 %*	Snížení o ≥ 50 %**
Hemoglobin	> 110 g/l	> 110 g/l nebo zvýšení o ≥ 50 %*	Snížení o ≥ 20 g/l %**
ANC	$> 1,5 \times 10^9/l$	$> 1,5 \times 10^9/l$ nebo zlepšení o ≥ 50 %*	

Vysvětlivky: * oproti vstupnímu stavu před léčbou; ** v důsledku CLL; *** aniž by se některá z uzlin zvětšila (povolenou výjimkou je zvětšení u malých uzlin do průměru 2 cm o maximálně 25 %). ALC – absolutní počet lymfocytů; ANC – absolutní počet neutrofilů.

Tabulka 7.9. Přehled možností pro 1. linii léčby CLL

	Hlavní léčebná možnost na základě úhradových podmínek v ČR	Další léčebné možnosti (dle abecedy)
Nepřítomnost delece 17p / mutace TP53		
Nemocní v dobrém stavu	FCR	Akalabrutinib +- obinutuzumab* Ibrutinib* Ibrutinib + venetoklax* Venetoklax + obinutuzumab* Zanubrutinib*
Nemocní s významnými komorbiditami	Venetoklax + obinutuzumab	Akalabrutinib +- obinutuzumab* Ibrutinib* Ibrutinib + venetoklax* Obinutuzumab + chlorambucil Venetoklax + obinutuzumab* Zanubrutinib*
Přítomnost delece 17p / mutace TP53		
	BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) [§]	Ibrutinib + venetoklax* Idelalisib + rituximab** Venetoklax + obinutuzumab***

Vysvětlivky:

* Léčba nemá t.č. v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění

** U pacientů, u nichž není vhodná žádná jiná léčba

*** Úhrada t.č. pouze pro nemocné s významnými komorbiditami

§ Zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib).

FCR = fludarabin + cyklofosfamid + rituximab

Tabulka 7.10. Možnosti léčby relapsu/refrakterní CLL.

Předchozí léčba CLL	Hlavní léčebná možnost (dle abecedy)
Bez předchozí terapie kovalentním BTK inhibítorem nebo venetoklaxem	BTK inhibítor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib)*§ Venetoklax + rituximab
Kovalentní BTK inhibítor – progrese	Venetoklax + rituximab
Kovalentní BTK inhibítor – intolerance	Alternativní kovalentní BTK inhibítor Venetoklax + rituximab
Venetoklax – progrese / intolerance	BTK inhibítor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib)
Venetoklax – pozdní relaps**	BTK inhibítor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) Venetoklax + rituximab

Vysvětlivky:

* Kontinuální léčba BTK inhibítorem je preferována při přítomnosti delece 17p / mutace *TP53*.

** Pozdní relaps není po léčbě venetoklaxem v současné době jasně definován, předpokládá se trvání předchozí remise minimálně 1 rok po dokončení léčby.

§ Zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib).