

7. Chronická lymfocytární leukemie

Martin Špaček, Martin Šimkovič, Šárka Pospíšilová, Daniel Lysák, Tomáš Papajík, Renata Urbanová, Martin Brejcha, Heidi Móciková, Lukáš Smolej a 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 případech, 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 pláštěvých 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 dřeně, 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 $0,5 \times 10^9/l$; 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} 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 Prognostický význam minoritních klonů s mutacemi *TP53*, které jsou zjištěné metodou sekvenování nové generace (Next Generation Sequencing, NGS), je v éře cílené léčby sporný, nicméně v některých případech mohou být jedním z faktorů ovlivňujících výběr terapie. Klasické Sangerovo sekvenování proto lze nadále v běžné praxi využít pro vyšetřování mutací *TP53*, ale pokud je to možné, mělo by být již preferováno NGS, které má vyšší citlivost.¹¹

Význam nově objevených mutací genů *BIRC3*, *NOTCH1*, *SF3B1*, *MYD88* 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), proto 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.^{12 13 14 15} Význam prognostických (ovlivňujících celkové přežití) a prediktivních (predikujících 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 metaanalýzu 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 věk.¹⁶ 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 $> 15 \times 10^9/l$.¹⁷ Prognostické indexy pro nemocné v časném stádiu jsou shrnuty v tabulce 7.7.

7.4. Vyšetření zobrazovacími metodami u CLL

Zobrazovací vyšetření u CLL mají velký význam 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 CT hrudníku a břicha, eventuálně v některých případech alespoň ultrasonografii břicha a RTG hrudníku.^{1 18 19 20} Vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET, PET/CT, PET/MR) je u CLL indikováno jen v případě podezření na Richterovu transformaci. Viz kapitolu 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 2018.¹ 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 CLL.¹ 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/mutace *TP53* apod.) bez klinické aktivity CLL není indikací k zahájení léčby.^{1 18}

7.5.2. Vyšetření před léčbou

Před zahájením léčby je vhodné provést tato vyšetření:

- 1) **Stanovení rozsahu onemocnění:** fyzikální vyšetření a CT hrudníku a břicha. Vyšetření CT je nezbytné zejména před terapií BCL2 inhibitory k posouzení rizika syndromu z rozpadu nádoru (*tumor lysis syndrome*, TLS). V některých případech lze eventuálně provést alespoň ultrasonografii břicha a RTG hrudníku. Vyšetření kostní dřeně je vhodné zejména u nemocných s anémií či trombocytopenií k posouzení etiologie, pokud není jasná souvislost s progresí CLL. Dále je doporučeno provést vyšetření FISH, zejména delece 17p a mutační analýzu *TP53*, jejichž přítomnost může ovlivnit volbu léčby.¹
- 2) **Vyšetření nutná ke stanovení bezpečnosti léčby:** kromě základních biochemických ukazatelů zejména Coombsův (antiglobulinový) test + ukazatele hemolýzy (bilirubin, laktátdehydrogenáza, retikulocyty, haptoglobin).^{1 8} Dále vyšetřujeme sérologie virových hepatitid k vyloučení chronické hepatitidy B a C (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total a IgM, anti-HCV); v některých případech také sérologii cytomegaloviru (CMV), eventuálně sérologii HIV.⁸ Velmi důležité je stanovení funkce ledvin, zejména vzhledem k riziku TLS, použít lze např. vypočtenou clearance kreatininu dle Cockcroftovy a Gaultovy rovnice.²¹
- 3) **Posouzení celkového stavu a přidružených onemocnění** je velice důležité pro stanovení cílů léčby.²² Významná část nemocných s CLL má již v době diagnózy významná přidružená onemocnění, jejichž počet či závažnost ovlivňují celkové přežití.^{22 23 24} 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).^{25 26} Zejména v éře chemoimunoterapie nebo v rámci klinických studií byli rozlišováni nemocní v dobrém stavu bez závažných přidružených onemocnění („*fit*“) s CIRS ≤ 6 bodů a nemocní s významnými přidruženými onemocněními

s CIRS > 6 bodů. V současné době při převažující cílené terapii již nemá toto rozlišování zpravidla význam.

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 IWCLL.¹ V případě kontinuálně podávané terapie 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).²⁷ 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 CLL.²⁷

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

Léčebná doporučení zahrnují léky registrované v ČR pro léčbu CLL (pokud není výslovně uvedeno jinak), ale bez ohledu na úhradové podmínky v ČR. Omezení úhrady ze zdravotního pojištění uvádíme v poznámkách, ale doporučujeme vždy zkontrolovat aktuální stav úhrady na stránkách SÚKL (<https://sukl.gov.cz>). Volba vhodného léčebného režimu je dána celkovým stavem, komorbiditami, věkem pacienta, přítomností delece 17p/mutace *TP53*, mutačním stavem IGHV, pacientovými preferencemi či dostupností léčby.

Pacienti bez delece/mutace *TP53* genu

Zejména v první linii léčby je vždy vhodné nejdříve zvážit časově omezenou cílenou terapii, která proti kontinuální terapii má řadu výhod, vyplývajících z fixní délky léčby (nízké riziko vzniku rezistentních klonů, bez dlouhodobé kumulace nežádoucích účinků apod.). Mezi hlavní časově omezené léčebné možnosti v současnosti patří ibrutinib + venetoklax a venetoklax + obinutuzumab.

Kombinace ibrutinib + venetoklax^a (3 měsíce ibrutinib, poté 12 měsíců ibrutinib + venetoklax) byla schválena pro léčbu CLL na základě studie fáze III GLOW (starší/komorbidní pacienti) a kohorty s fixní délkou léčby ve studii fáze II CAPTIVATE (mladší pacienti).^{28 29} Jednou z výhod tohoto režimu je plně perorální aplikace zpravidla bez nutnosti hospitalizace, na druhou stranu je potřeba opatrně zvažovat indikaci u starších pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem.

Venetoklax + obinutuzumab^b je dalším časově omezeným režimem (venetoklax po dobu 12 měsíců) který lze na základě randomizovaných studií CLL14 a GAIA-CLL13 použít jak u starších/komorbidních pacientů, tak u mladších nemocných.^{30 31}

^a Úhrada t.č. pouze pro nemocné s komorbiditami, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce a nemají zjištěnou del(17p) ani mutaci *TP53*.

^b Úhrada t.č. pouze pro nemocné s komorbiditami, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce

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 nutno žádat o schválení revizního lékaře.^{32 33 34 35} V současné době nejsou k dispozici přímá porovnání kontinuální a časově omezené cílené terapie, nicméně převládá odborný konsenzus, že u pacientů bez defektu *TP53* je zpravidla vhodnější časově omezená léčba.³⁶

Chemoimunoterapie FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab) by již neměla být používána při vědomí nižší účinnosti proti cílené léčbě a signifikantní toxicity, včetně vyššího rizika vzniku sekundárních malignit.^{37 38} Zcela výjimečně lze zvážit pouze při nedostupnosti cílené léčby, a to jen u nemocných s prognosticky příznivým genetickým profilem (mutovaný stav IGHV, bez dysfunkce *TP53*).³⁶

U významně starších pacientů s výraznými komorbiditami, lze při nevhodnosti cílené léčby použít obinutuzumab + chlorambucil, a to především v případě mutovaného stavu IGHV.^{39 40} Mezi další léčebné možnosti patří režim RCD (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy, zejména pokud je progres CLL provázena autoimunitní cytopenií (autoimunitní hemolytická anémie, imunitní trombocytopenie).^{41 42 43}

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 delecce 17p a/nebo mutace *TP53* je preferována kontinuální léčba inhibitory Brutonovy tyrozinikázy (BTK), tj. akalabrutinib, ibrutinib nebo zanubrutinib.^{32 33 35 45 46} Zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib). Další možností je kombinace ibrutinib + venetoklax^c, případně venetoklax + obinutuzumab.^{30 28 29} V současné době nejsou dostupné randomizované studie přímo porovnávající uvedenou kontinuální a časově omezenou terapii u nemocných s aberací *TP53*, nicméně převládá konsenzus, že kontinuální léčba BTK inhibitory může u těchto pacientů poskytnout delší kontrolu nemoci.³⁶

7.5.5. Léčba relapsu/refrakterní CLL

^c Úhrada t.č. pouze pro nemocné, kteří nemají zjištěnou del(17p) ani mutaci *TP53*.

Hlavní léčebné možnosti (řazené dle abecedy):

- akalabrutinib^{47 48}
- ibrutinib^{49 50}
- idelalisib + rituximab^{51 52}
- pirtobrutinib⁵³
- venetoklax + rituximab^{54 55}
- zanubrutinib⁵⁶

Kombinace venetoklax + rituximab představuje v současnosti v relapsech jedinou dostupnou možnost časově omezené terapie (venetoklax se podává po dobu 2 let). BTK inhibitory (akalabrutinib, ibrutinib, pirtobrutinib, zanubrutinib), PI3Kδ inhibitor (idelalisib) a venetoklax v monoterapii se podávají kontinuálně do progresu či neakceptovatelné toxicity.

Volba vhodného léčebného režimu je stejně jako v první linii dána celkovým stavem, komorbiditami, věkem pacienta, přítomnosti delece 17p/mutace *TP53* či preferencemi. Navíc je ale zásadní, jakou pacient dostal předchozí terapii, jaká byla odpověď a délka jejího trvání. V případě časově omezené cílené terapie, tj. u režimů s venetoklaxem, není v současné době jednoznačně stanovena minimální délka trvání odpovědi, po které lze léčbu s venetoklaxem zopakovat. Lze předpokládat, že by trvání odpovědi mělo být alespoň 1-2 roky od ukončení předchozí léčby. V případě krátkého trvání odpovědi po terapii režimem s venetoklaxem, progresu 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 inhibitoru, potom je hlavní léčebnou možností venetoklax + rituximab nebo pirtobrutinib^{e, 53 57}. Kontinuální terapii venetoklaxem^d v monoterapii lze zvážit u pacientů po selhání léčby BCR inhibitory, a to zejména v případě přítomnosti delece 17p a/nebo mutace *TP53*.⁵⁸

Novou léčebnou možností jsou nekovalentní BTK inhibitory, které mají významnou účinnost i v případě selhání předchozího kovalentního BTK inhibitoru. Pirtobrutinib^e byl recentně schválen pro léčbu pacientů s CLL, kteří podstoupili předchozí léčbu inhibitorem BTK.⁵³

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

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

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

V případě progresu na terapii BTK inhibitory může být v některých případech užitečné vyšetření BTK a PLCG2 mutací, v současné době se ale nejedná o standardní vyšetření a není v běžné praxi vyžadováno.⁵⁹

Kombinaci idelalisib + rituximab lze využít při nevhodnosti terapie BTK inhibitory či venetoklaxem, nebo pokud již byly tyto preparáty použity v předchozí léčbě.

Mezi další možnosti léčby patří v některých případech režim RCD (zejména při současné autoimunitní cytopenii), případně alemtuzumab^f.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, indikovat případně léčbu 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.^{54 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. 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

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

7.7. Transplantace krvetvorných buněk

Nové molekuly (inhibitory BCR/BCL-2) změnily doporučení pro indikaci a zejména pro načasování alogenní transplantace krvetvorných buněk.^{8 65} Alogenní transplantace má sice u CLL kurativní potenciál a nabízí dlouhodobou kontrolu nemoci, ale je 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

Vždy je proto potřeba individuálně posoudit poměr rizika a benefitu provedení alogenní transplantace, a to i s ohledem na dostupnost nových léčebných možností zejména v rámci klinických studií (např. bispecifické protilátky, CAR-T terapie apod.). Transplantaci s použitím nemyeloablativního přípravného režimu lze zvážit především u mladších pacientů bez významných komorbidit, kteří jsou refrakterní, nebo s relapsem po BTK a BCL-2 inhibitory, a to při dosažení remise a dostupnosti vhodného dárce.

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 rok.⁶⁷ Na transformaci CLL je nutno pomyslet při následujících nálezech: významné zvýšení LDH, progresí lymfadenopatie, zejména asymetrické v jedné oblasti, rozvoj B- příznaků, progresí při terapii. Při podezření na Richterův syndrom je možné využít vyšetření PET/CT, které pomůže při výběru vhodné uzliny k exstirpaci. Hodnota maximální SUV (*standardized uptake volume*) <5 má vysokou negativní prediktivní hodnotu, avšak význam SUV je omezený při probíhající léčbě cílenými inhibitory.^{68 69 70} K potvrzení Richterovy transformace je rozhodující exstirpace mízní uzliny s histologickým vyšetřením. Hlavním faktorem, který určuje prognózu pacienta s RS, je klonální příslušnost DLBCL k přítomné CLL. Na základě sekvenování IGHV genů lze odlišit, že kolem 20 % případů transformace představuje nově vzniklý DLBCL, bez klonálního vztahu k CLL.⁷¹ Prognóza tohoto RS je stejná jako u *de novo* vzniklého DLBCL, léčí se proto podle doporučení pro léčbu DLBCL. V 80 % případů Richterovy transformace do DLBCL jde o onemocnění vzniklé klonálně z původní CLL s výrazně nepříznivou prognózou (medián přežití 8-14 měsíců).⁷² Jako úvodní léčba je vhodný režim R-CHOP a po chemoimunoterapii se zvažuje transplantační léčba.⁷³ Alogenní transplantace je preferována u mladších nemocných v dobrém celkovém stavu a dostupným vhodným dárce.⁷⁴ Autologní transplantace pro Richterův syndrom lze zvážit u nemocných, kteří nejsou kandidáty alogenní transplantace z důvodu věku či komorbidit.

Vzhledem k obecně nedostatečné účinnosti standardní chemoimunoterapie (R-CHOP apod.) je vhodné vždy zvážit další terapeutické možnosti zejména v rámci klinických studií, kombinace s cílenými léky (např. R-CHOP s venetoklaxem; BTK inhibitory), CAR-T terapie apod.^{75 76 77}

V případě transformace do Hodgkinova lymfomu se použije chemoterapie určená k léčbě tohoto onemocnění (např. ABVD).⁷³

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.⁷⁹ Kombinace sulfametoxazol/trimetoprim + antivirotika je povinná u protokolů obsahujících alemtuzumab či vysokodávkované kortikoidy.^{80 81} Při léčbě alemtuzumabem či idelalisibem je dále nutná pravidelná klinická a laboratorní monitorace CMV reaktivace a v případě klinicky významné reaktivace CMV pak přerušení terapie a zahájení antivirotické léčby (ganciclovir, valganciklovir).^{80 81} Při léčbě BTK a BCL-2 inhibitory není zpravidla protiinfekční profylaxe nutná a její indikace se posuzuje individuálně podle linie léčby, prodělaných infekčních komplikací, výskytu neutropenie apod.

Podpůrná terapie při léčbě venetoklaxem: použití venetoklaxu bylo v časných klinických studiích spojeno s rozvojem 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.^{82 83} 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 alopurinol (případně rasburikáza). Doporučeno je zahájení léčby venetoklaxem za hospitalizace, zejména u nemocných s vysokou nádorovou náloží.^{82 83}

U nemocných s opakovanými bakteriálními infekcemi a sníženou sérovou koncentrací IgG pod 5 g/l by měla být vedle antimikrobiální profylaxe dále individuálně zvážena i substituce **nitrožilními či podkožními imunoglobuliny**.^{8 84 85} U pacientů s CLL je dále doporučováno i každoroční **očkování proti chřipce a pravidelné očkování proti pneumokokům**

(upřednostňována je konjugovaná vakcína).⁸⁶ 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 monoklonálními protilátkami by měli být očkováni před zahájením terapie, nebo až po regeneraci B lymfocytů, tj. přibližně >6 měsíců po ukončení léčby. 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 erytropoézu-stimulujícími proteiny (erytropoetin, darbepoetin) v souladu s mezinárodními doporučeními.⁸⁷ U nemocných, kteří mají těžký imunodeficit, 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.⁸⁴ Vzhledem k tomu, že léčebné 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 stimulujícího faktoru** (G-CSF) v souladu s doporučeními mezinárodních společností.⁸⁸ V případě výskytu febrilní neutropenie při léčbě je vhodné podat G-CSF v dalších cyklech léčby jako sekundární profylaxi febrilní neutropenie. Rovněž terapie režimy s venetoklaxem je spojena s vyšším rizikem neutropenie, proto je vhodné při jejím výskytu podávat G-CSF.

Nemocní s CLL mají 2–5krát vyšší **riziko vzniku dalších malignit**.³⁸ Časté jsou zejména kožní nádory, dále karcinom prostaty, plicní a kolorektální karcinom.^{89 90} 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.⁸⁴

***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.* 2018;94(1):121–128.
4. Haematolymphoid tumours / edited by WHO Classification of Tumours Editorial Board. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024.
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. 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.
10. Malcikova J, Pavlova S, Baliakas P, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-2024 update. *Leukemia*. 2024;38(7):1455–1468.
11. 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.
12. 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.
13. Stevens-Kroef M, Simons A, Rack K, Hastings RJ. Cytogenetic Nomenclature and Reporting. *Methods Mol. Biol.* 2017;1541:303–309.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

18. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am. J. Hematol.* 2021;96(12):1679–1705.
19. 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.
20. 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.
21. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31–41.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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):.
29. 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.
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. 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.
33. 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.
34. 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.

35. 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.
36. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first-line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Ann. Oncol.* 2024;35(9):762–768.
37. Benjamini O, Jain P, Trinh L, et al. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes. *Leuk. Lymphoma.* 2015;56(6):1643–1650.
38. Chatzikonstantinou T, Scarfò L, Karakatsoulis G, et al. Other malignancies in the history of CLL: an international multicenter study conducted by ERIC, the European Research Initiative on CLL, in HARMONY. *eClinicalMedicine.* 2023;65:102307.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Šimkovič M, Motyčková 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.
43. 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.
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. 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.
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. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
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. 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.
59. Molica S, Allsup D, Giannarelli D. Prevalence of BTK and PLAG2 Mutations in CLL Patients With Disease Progression on BTK Inhibitor Therapy: A Meta-Analysis. *Am. J. Hematol.* 2025;100(2):334–337.
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):2147.
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. Kater AP, Siddiqi T. Relapsed/refractory CLL: the role of allo-SCT, CAR-T, and T-cell engagers. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr.* 2024;2024(1):474–481.
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. Rossi D, Gaidano G. Richter syndrome: molecular insights and clinical perspectives. *Hematol. Oncol.* 2009;27(1):1–10.

68. 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.
69. Rhodes JM, Mato AR. PET/Computed Tomography in Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter Transformation. *PET Clin*. 2019;14(3):405–410.
70. Wang Y, Rabe KG, Bold MS, et al. The role of 18F-FDG-PET in detecting Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia in patients receiving therapy with a B-cell receptor inhibitor. *Haematologica*. 2020;105(11):2675–2678.
71. Rossi D, Spina V, Gaidano G. Biology and treatment of Richter syndrome. *Blood*. 2018;131(25):2761–2772.
72. 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.
73. Thompson PA, Siddiqi T. Treatment of Richter's syndrome. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr.* 2022;2022(1):329–336.
74. Guièze R, Eikema DJ, Koster L, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients with Richter transformation: a retrospective study on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2024;59(7):950–956.
75. Davids MS, Rogers KA, Tyekucheva S, et al. Venetoclax plus dose-adjusted R-EPOCH for Richter syndrome. *Blood*. 2022;139(5):686–689.
76. Eyre TA, Schuh A, Wierda WG, et al. Acalabrutinib monotherapy for treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ACE-CL-001): analysis of the Richter transformation cohort of an open-label, single-arm, phase 1–2 study. *Lancet Haematol*. 2021;8(12):e912–e921.
77. Wierda WG, Shah NN, Cheah CY, et al. Pirtobrutinib, a highly selective, non-covalent (reversible) BTK inhibitor in patients with B-cell malignancies: analysis of the Richter transformation subgroup from the multicentre, open-label, phase 1/2 BRUIN study. *Lancet Haematol*. 2024;11(9):e682–e692.
78. Winter AM, Bharadwaj S, Herrera AF, et al. Real-world outcomes of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in patients (pt) with Richter transformation (RT) from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *J. Clin. Oncol*. 2024;42(16_suppl):7010–7010.
79. 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.
80. 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.
81. Smolej L, Procházka V, Špaček M, et al. Doporučení pro léčbu alemtuzumabem u chronické lymfocytární leukemie (CLL). *Vnitr. Lek*. 2012;58(3):232–236.
82. Gribben JG. Practical management of tumour lysis syndrome in venetoclax-treated patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol*. 2020;188(6):844–851.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. Wang KY, Shah P, Skavla B, et al. Vaccination efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2023;64(1):42–56.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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):75.
91. Pospíšilová Š, Jarošová M, Doubek M. Chronická lymfocytární leukemie – současné využití moderních prognostických a prediktivních faktorů v diagnostice. *Transfúze Hematol. Dnes.* 2019;25(1):66–71.

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 leukemií. BCR – B-buněčný receptor; FCR – fludarabine, cyklofosfamid, rituximab; IGHV – gen pro těžký řetězec imunoglobulinu. Podle Pospíšilová et al. [91]

	Karyotyp (posouzení komplexních změn)	Chromozomální aberace (FISH; cytogenetika)				TP53 mutace	Mutační stav IGHV
		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, BCL-2 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 IGHV 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 IGHV 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 %*
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 %*	
Kostní dřeň	Normocelulární s < 30 % lymfocytů, bez B-lymfocytárních infiltrátů	Snížení infiltrace dřeně o ≥ 50 % nebo B-lymfocytární infiltráty	Zvýšení infiltrace dřeně 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 léčebné možnosti (dle abecedy)	Další léčebné možnosti (dle abecedy)
Nepřítomnost delece 17p / mutace <i>TP53</i>	Ibrutinib + venetoklax** Venetoklax + obinutuzumab**	Akalabrutinib ± obinutuzumab* Ibrutinib* Obinutuzumab + chlorambucil Zanubrutinib*
Přítomnost delece 17p / mutace <i>TP53</i>	Kovalentní BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) [§]	Ibrutinib + venetoklax [#] Idelalisib + rituximab*** Venetoklax + obinutuzumab**

Vysvětlivky:

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

** Úhrada t.č. pouze pro nemocné s komorbiditami, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce

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

[#] Léčba nemá t.č. v ČR stanovenou úhradu pro pacienty se zjištěnou aberací genu *TP53*

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

Tabulka 7.10. Možnosti léčby relapsu/refrakterní CLL podle předchozí léčby

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

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 1-2 roky po dokončení léčby.

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

Kontinuální monoterapii venetoklaxem lze zvážit zejména v případě přítomnosti delece 17p a/nebo mutace *TP53*. Léčba nemá t.č. v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.

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