

# Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie (CLL) – 2018

Česká skupina pro chronickou lymfocytární leukemii (ČSCLL), sekce České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČHS ČLS JEP)

**Doubek M.<sup>1</sup>, Špaček M.<sup>2</sup>, Pospíšilová Š.<sup>1</sup>, Jarošová M.<sup>1</sup>, Papajík T.<sup>3</sup>, Urbanová R.<sup>3</sup>, Šimkovič M.<sup>4</sup>, Lysák D.<sup>5</sup>, Brejcha M.<sup>6</sup>, Smolej L.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity Brno

<sup>2</sup>1. interní klinika – klinika hematologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice Praha

<sup>3</sup>Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Palackého Olomouc

<sup>4</sup>IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

<sup>5</sup>Hematologicko-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň

<sup>6</sup>Hematologické oddělení, Onkologické centrum Nový Jičín

*Transfuze Hematol. dnes, 24, 2018, No. 3, p. 208–220*

## SOUHRN

Chronická lymfocytární leukemie je onemocnění s mimořádně různorodým klinickým průběhem. Diagnostiku a léčbu je nutno individualizovat s přihlédnutím k věku, celkovému stavu, přidruženým chorobám a cílům léčby. V posledních letech přibýly zásadní poznatky týkající se posouzení prognózy i léčby (význam mutací genu *TP53*, nové monoklonální protilátky, inhibitory drah B-buněčného receptoru, inhibitory Bcl-2 a další). Česká skupina pro CLL, sekce České hematologické společnosti ČLS JEP, proto vytvořila tato aktualizovaná doporučení k usnadnění rozhodování o diagnostických a léčebných postupech v klinické praxi. Doporučení se zakládají na důkladné analýze současné literatury a vycházejí z principů medicíny založené na důkazech.

## KLÍČOVÁ SLOVA

chronická lymfocytární leukemie – diagnostika – léčba

## SUMMARY

**Czech Group for Chronic Lymphocytic Leukaemia, section of the Czech Society of Haematology of the Czech medical Society of Jan Evangelista Purkyně**

**Doubek M., Špaček M., Pospíšilová Š., Jarošová M., Papajík T., Urbanová R., Šimkovič M., Lysák D., Brejcha M., Smolej L. Recommendations for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) – 2018**

Chronic lymphocytic leukaemia has a remarkably heterogeneous clinical course. The diagnostic procedures and therapeutic interventions need to be individually tailored according to patient age, comorbidities and therapeutic aims. There have been crucial developments in prognostication and therapy in recent years (e.g., significance of *TP53* mutations, introduction of novel monoclonal antibodies, B-cell receptor signalling and Bcl-2 inhibitors). Therefore, the Czech CLL Study Group, the working group of the Czech Haematological Society, has developed these updated guidelines to facilitate the decision-making process for diagnosis and treatment in clinical practice. The guidelines are based on a comprehensive analysis of current literature and the principles of evidence-based medicine.

## KEY WORDS

chronic lymphocytic leukemia – diagnostics – treatment

## 1. Stanovení diagnózy chronické lymfocytární leukemie (CLL)

Diagnóza CLL je stanovena podle 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 fenotypu a klonality průtokovou cytometrií. V krevním nátěru jsou nacházeny převážně malé, zralé lymfocyty s úzkým lemem cytoplazmy a kondenzovaným jádrem bez jádérka; může se vyskytovat příměs větších, atypických lymfocytů s naštípnutým jádrem nebo prolymfocytů, které mohou tvořit až 55 % všech leukemických buněk (tab. 1). Nález prolymfocytů nad 55 % vede společně s nálezem v průtokové cytometrii k diagnóze B-prolymfocytární leukemie (B-PLL) [1, 2]. 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 lym-

**Tab. 1.** Diagnostická kritéria CLL podle *International Workshop on CLL (IWCLL)* [1]

B-lymfocyty v periferní krvi $> 5 \times 10^9/l$
Morfologicky $\leq 55$ % atypických buněk (např. prolymfocyty) v periferní krvi
Typický imunofenotyp

**Tab. 2.** Skóre pro stanovení diagnózy CLL průtokovou cytometrií

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

Většina případů CLL má vysoké skóre (4–5 bodů), ostatní B-lymfoproliferace mají typicky skóre nízké (0–2 body).

focytů – tabulka 2 [3]. 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 pláštových buněk a B-prolymfocytární leukemii. K odlišení CLL od ostatních lymfoidních malignit může dobře posloužit znak CD200, který je u CLL silně exprimován, a dále znaky CD43, CD79b, CD81, CD10 a ROR1 [4].

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. Diagnóza SLL by v případě nepřítomnosti klonu v periferní krvi či kostní dřeně měla být potvrzena histologickým vyšetřením mízní uzliny, pokud je to možné [1]. Pokud je v rámci SLL přítomna cytopenie způsobená infiltrací kostní dřeně, mělo by onemocnění být podle nových 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 [5].

## 2. Doporučená vyšetření u nemocných s nově diagnostikovanou CLL

Při diagnóze onemocnění se stanovuje na základě fyzikálního vyšetření a vyšetření krevního obrazu

**Tab. 3.** Klinická stadia podle Raie a Bineta

Stadia podle Raie	
0	lymfocytóza
I	lymfocytóza + lymfadenopatie
II	lymfocytóza + spleno- nebo hepatomegalie
III	lymfocytóza + anémie (hemoglobin $< 110$ g/l)
IV	lymfocytóza + trombocytopenie ( $< 100 \times 10^9/l$ )
Stadia podle Bineta	
A	$< 3$ postižené skupiny uzlin <sup>1</sup>
B	$\geq 3$ postižené skupiny uzlin <sup>1</sup>
C	anémie – hemoglobin $< 100$ g/l a/nebo trombocytopenie $< 100 \times 10^9/l$

Vysvětlivky: 1 – skupiny uzlin: krční, podpažní, tříselné, slezina a játra. Oboustranné postižení je počítáno za jednu oblast.

**Tab. 4.** Minimální doporučený rozsah vyšetření u nemocných s nově zjištěnou CLL [7]

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.

klinické stadium podle Raie nebo Bineta - tabulka 3 [6, 7]. Další vyšetření doporučená v době diagnózy CLL shrnuje tabulka 4 [8].

### 3. Prognostická vyšetření u CLL

Vzhledem k mimořádné klinické variabilitě nemocných s CLL, a to i v rámci jednoho klinického stadia, 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, trizomie 12) [9], stanovení mutačního stavu genů pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (IGHV) [10] a vyšetření mutací genu TP53 [11, 12]. Tyto prognostické faktory mají zásadní vliv na délku období bez léčby, období do progresu a celkové přežití. V současné době je proto u nemocných léčených protokoly ovlivňujícími přirozený průběh CLL (kombinované fludarabinové či bendamustinové režimy, inhibitory signálních drah B-buněčného receptoru [BCR], alemtuzumab či alogenní transplantace) 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 [8, 13]. 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 [8]. Stejně tak je diskutována role minoritních klonů s mutacemi TP53 pro prognózu onemocnění [11]. V posledních letech byla publikována data poukazující na negativní prognostický a prediktivní význam komplexního karyotypu (definovaného jako 3 a více chromozomových změn) [14-16]. 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 [16, 17].

Zobrazovací vyšetření u CLL nabývají stále na větším významu vzhledem k častému výskytu nitrobřišní lymfadenopatie a léčbě inhibitory BCR/Bcl-2. Je proto vhodné v rámci stanovení rozsahu onemocnění před léčbou a při hodnocení léčebné odpovědi provádět přinejmenším ultrasonografií břicha a RTG hrudníku, u mladších nemocných pak CT hrudníku a břicha [1, 8].

### 4. 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 studií probíhajících v České republice. Zásadní je dobrá komunikace mezi regionálními hematologickými pracovišti a centry vysoce specializované hematologické 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.

#### 4.1 Indikace k léčbě CLL

Řídíme se podle mezinárodně uznávaných kritérií IWCLL 2018 [1]. Nemocní s pokročilým onemocněním (stadium III a IV podle Raie nebo stadium C podle Bineta) jsou indikováni k zahájení léčby. Pouze u malé skupiny nemocných se stabilní mírnou anémií či trombocytopenií je možno léčbu nezahajovat a pečlivě nemocného monitorovat. U nemocných se středně pokročilým onemocněním (Rai I/II či Binet B) by měla být léčba zahájena pouze při průkazu aktivity CLL [1, 8].

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 podle ECOG 2 nebo horší, nemožnost pracovat nebo provádět obvyklé činnosti),
- c) horečky nad  $38\text{ }^{\circ}\text{C}$  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. Hypogamaglobulinemie nebo monoklonální/oligoklonální paraproteinemie 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. Absolutní počet leukocytů by proto neměl být 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, 8].

#### 4. 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 eventuálně 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, 8].

2. Vyšetření nutná ke stanovení bezpečnosti léčby: kromě základních biochemických ukazatelů zejména Coombsův (antiglobulinový) test + ukazatele hemolýzy (bilirubin, laktátdehydrogenáza, retikulocyty, haptoglobin) [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 intenzivní léčbou 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 podle Cockcroftovy a Gaultovy rovnice [18].

3. Posouzení celkového stavu a přidružených onemocnění je velice důležité pro stanovení cílů léčby [19]. Významná část nemocných s CLL má již v době diagnózy významná přidružená onemocnění [19], jejichž počet či závažnost ovlivňují celkové přežití [20-22]. Důležitější než kalendářní je biologický věk. Stanovujeme výkonnostní stav podle ECOG, vhodné je však také posoudit počet a závažnost přidružených onemocnění. Je možno využít např. systém *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) [22-24]. Základním způsobem lze rozdělit nemocné do tří skupin:

- a) nemocní v dobrém stavu bez závažných přidružených onemocnění („Go-Go“). V klinických studiích je používána hranice CIRS  $\leq 6$  bodů k definici této skupiny;
- b) nemocní s významnými přidruženými onemocněními, ale v uspokojivém stavu („Slow-Go“);
- c) nemocní ve špatném stavu s těžkými komorbiditami („No-Go“) [19].

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.

#### 4. 3 Hodnocení léčebné odpovědi

Řídí se doporučeními IWCLL [1]. 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 diferenciací 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 5. Vzhledem k tomu, že nové preparáty zasahující do signalizace B-buněčného receptoru (ibrutinib, idelalisib) způsobují redistribuci maligních lymfocytů z mízních uzlin do periferní krve s následnou lymfocytózou, která může

Tab. 5. 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 $\geq 50\%$ *, ***	zvýšení o $\geq 50\%$
Hepatomegalie	není	snížení o $\geq 50\%$ *	zvýšení o $\geq 50\%$
Splenomegalie	není	snížení o $\geq 50\%$ *	zvýšení o $\geq 50\%$
ALC	$< 4 \times 10^9/l$	snížení o $\geq 50\%$ *	zvýšení o $\geq 50\%$ *
Kostní dřeň	normocelulární s $< 30\%$ lymfocytů, bez B-lymfocytárních infiltrátů	snížení infiltrace dřeně o $\geq 50\%$ nebo B-lymfocytární infiltráty	
Skupina B			
Počet destiček	$> 100 \times 10^9/l$	$> 100 \times 10^9/l$ nebo zvýšení o $\geq 50\%$ *	snížení o $\geq 50\%$ **
Hemoglobin	$> 110 \text{ g/l}$	$> 110 \text{ g/l}$ nebo zvýšení o $\geq 50\%$ *	snížení o $\geq 20 \text{ g/l}$ **
ANC	$> 1,5 \times 10^9/l$	$> 1,5 \times 10^9/l$ nebo zlepšení o $\geq 50\%$ *	

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.

být přechodná v úvodu léčby, ale také může trvat i řadu měsíců, byla navržena nová kategorie „částečná odpověď s lymfocytózou“ (PR-L) [25]. 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 [25].

**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 hodnoceny 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  $\geq 6$  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.

#### 4. 4 Léčba 1. linie

##### 4. 4. 1 Léčba 1. linie u nemocných bez významných přidružených onemocnění

Na základě výsledků randomizované studie CLL8 je režim FCR (fludarabin, cyklofosamid, rituximab) považován za hlavní léčebnou možnost u nemocných v dobrém stavu bez závažných přidružených onemocnění a s normální funkcí ledvin [8, 26–28] – tabulka 6. V případě delece 17p/mutace TP53 a nevhodnosti léčby chemoimunoterapií je vhodné použít ibrutinib [8, 29]. Ideálně v kombinaci s rituximabem je možno použít u nemocných s delecí či mutací TP53 při nevhodnosti jakékoliv jiné léčby [30]. Vzhledem ke klinické variabilitě u nemocných s CLL je často nutno léčbu individualizovat.

Další léčebné možnosti (řazeno abecedně):

- Alemtuzumab [31] (Pozn. Alemtuzumab není pro léčbu CLL registrován, je dostupný v ČR v rámci specifického léčebného programu.)
- Bendamustin + rituximab (BR) jako alternativa k režimu FCR u nemocných  $\geq 65$  let věku, zejména v pří-

Tab. 6. Přehled možností pro 1. linii léčby CLL

	Hlavní léčebná možnost	Další možnosti
Nemocní v dobrém stavu	FCR	alemtuzumab
		BR
		RCD či obdobný režim s vysokodávkovanými kortikoidy
Delece 17p/mutace TP53:	ibrutinib*	alemtuzumab
	idelalisib + rituximab**	RCD či obdobný režim s vysokodávkovanými kortikoidy
Nemocní s významnými komorbiditami	obinutuzumab + chlorambucil	alemtuzumab
	ofatumumab + chlorambucil	BO
	BR	ibrutinib
	rituximab + chlorambucil	nízkodávkovaný FCR
		RCD či obdobný režim s vysokodávkovanými kortikoidy
Delece 17p/mutace TP53:	ibrutinib*	
	idelalisib + rituximab**	

Vysvětlivky: \*v případech, kde nemocný není vhodný k léčbě chemoimunoterapií.

\*\*v případě nevhodnosti jakékoliv jiné léčby.

FCR = fludarabin + cyklofosfamid + rituximab; BR = bendamustin + rituximab; BO = bendamustin + ofatumumab; RCD = rituximab + cyklofosfamid + dexametazon.

padě vysokého rizika infekcí či předchozích závažných infekcí [27, 32]

- Rituximab, cyklofosfamid, dexametazon (RCD) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy [28, 33].

#### 4. 4. 2 Léčba 1. linie u nemocných s významnými přidruženými chorobami

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, jsou k dispozici tyto hlavní možnosti (v abecedním pořadí):

- Obinutuzumab + chlorambucil [34, 35]
- Ofatumumab + chlorambucil [36]
- Rituximab + bendamustin (BR) [37]
- Rituximab + chlorambucil [35, 37, 38].

Podle SPC přípravku je v léčbě první linie u pacientů bez defektu TP53 možno použít rovněž ibrutinib [39]. ČSCLL však doporučuje v současné době ponechat tento preparát až pro případy léčby pacientů s relapsem onemocnění. Chybí nám navíc přímé porovnání mezi monoterapií ibrutinibem a současným standardem pro komorbidní nemocné (chlorambucil + anti-CD20 protilátka). Navíc léčba chlorambucilem + anti-CD20 protilátkou je časově omezená ve srovnání s podáváním ibrutinibu, jenž je užíván do progresu či závažné toxicity.

U nemocných s delecí 17p/mutací TP53 nevhodných k léčbě chemoimunoterapií je vhodné použít ibrutinib [8]. Idelalisib v kombinaci s rituximabem je možno pou-

žít u nemocných s delecí či mutací TP53 při nevhodnosti jakékoliv jiné léčby [30].

Další možnosti léčby (v abecedním pořadí):

- Alemtuzumab [31] (Pozn. Alemtuzumab není pro léčbu CLL registrován, je dostupný v ČR v rámci specifického léčebného programu.)
- Bendamustin + ofatumumab (BO) [40]
- FCR se sníženými dávkami chemoterapie (low-dose FCR) [41]
- Rituximab, cyklofosfamid, dexametazon (RCD) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy [33, 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. chlorambucil v monoterapii, nízkodávkovaný cyklofosfamid v monoterapii či kortikoterapii.

#### 4. 5 Léčba relapsu/refrakterní CLL

Volba vhodného léčebného režimu je dána celkovým stavem a věkem pacienta a také odpovědí na předchozí léčbu a délkou jejího trvání. Pacienti s pozdním relapsem po chemoimunoterapii, u nichž léčebná odpověď trvala déle než 2–3 roky, mohou profitovat z opakované aplikace chemoimunoterapie [8]. V případě časných relapsů (do 2–3 let), refrakterní choroby či přítomnosti delecí 17p/mutace TP53 je nutné změnit léčebný přístup a použít cílenou léčbu inhibitory BCR či Bcl-2 [8].

#### 4. 5. 1 Léčba relapsu/refrakterní CLL u nemocných bez významných přidružených onemocnění

Hlavní léčebné možnosti (řazené podle abecedy) představují ibrutinib a idelalisib zasahující do signalizace BCR [8, 44, 45] – tabulka 7. Tyto preparáty mají zpravidla mírnou hematologickou toxicitu, vyskytuje se však odlišný profil nežádoucích účinků, které je zapotřebí pečlivě sledovat (průjem/kolitida, zvýšení jaterních testů, pneumonitida, krvácení, kožní exantém apod.) [44–46]. Inhibitor Bcl-2 venetoklax je indikován: a) pro léčbu nemocných s delecí 17p či mutací TP53 po selhání či při nevhodnosti léčby inhibitory BCR; b) pro léčbu nemocných bez delecce či mutace TP53 po selhání chemoimunoterapie a léčby BCR inhibitory.

Venetoklax tedy představuje hlavní možnost po selhání léčby ibrutinibem či idelalisibem [47, 48]. Zcela nově byly publikovány výsledky randomizované studie u nemocných s relapsem či refrakterní CLL, ve které kombinace venetoklaxu s rituximabem (VR) dosáhla významně lepších výsledků než režim BR [49]. Není však dosud jasné, kde bude místo tohoto režimu v rámci léčebných algoritmů, neboť nemocní léčení kombinací VR byli výrazně méně předléčeni než nemocní ve studiích s monoterapií venetoklaxem.

Ve dvou randomizovaných, dvojité slepých studiích byl prokázán zřetelný přínos pro nemocné s kombinací režimu BR a inhibitory BCR ibrutinibu [50] či BR + idelalisibu [51]. Je však otázkou, jaký význam v těchto

režimech hrála přítomnost bendamustinu a zda tyto protokoly najdou širší uplatnění v nastávající éře léčby bez chemoterapie.

Další možnosti léčby (řazení podle abecedy):

- alemtuzumab [52, 53]
- BR (bendamustin + rituximab) [54, 55] (Pozn. Bendamustin v léčbě relapsu/refrakterní CLL nemá indikaci podle souhrnu údajů o přípravku („off-label“ indikace), nutno žádat o úhradu revizního lékaře.
- FCR [56–58]
- ofatumumab u nemocných refrakterních na fludarabin i alemtuzumab [59]
- RCD (rituximab, cyklofosamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy, zejména u refrakterních nemocných [33, 42, 43]
- kombinace rituximabu s intenzivními platinovými režimy (např. R-DHAP) u refrakterních nemocných mladšího věku ve velmi dobrém stavu bez závažných komorbidit [60].

#### 4. 5. 2 Léčba relapsu/refrakterní CLL u nemocných s významnými přidruženými onemocněními

Hlavní možnosti (řazeno podle abecedy):

- ibrutinib [44, 61, 62]
- idelalisib + rituximab [45]
- venetoklax [47, 48].

Další možnosti (řazeno podle abecedy):

- alemtuzumab [52, 53]

Tab. 7. Možnosti léčby relapsu/refrakterní CLL

		Hlavní léčebná možnost	Další možnosti
<b>Relaps CLL po ≥ 2–3 letech</b>		zopakování původní léčby	BR, FCR, LDFCR
<b>Refrakterní CLL či relaps do 2–3 let či relaps s delecí 17p/mutací TP53</b>	<b>nemocní v dobrém stavu</b>	ibrutinib	alemtuzumab
		idelalisib + rituximab	BR
		alogenní transplantace	FCR
		venetoklax*, **	ofatumumab platinové režimy RCD či obdobný režim s vysokodávkovanými kortikoidy venetoklax+rituximab
	<b>významně komorbidní</b>	ibrutinib	alemtuzumab
		idelalisib + rituximab	BR
		venetoklax*, **	nízkodávkovaný FCR ofatumumab RCD či obdobný režim s vysokodávkovanými kortikoidy

Vysvětlivky: \*U nemocných s delecí či mutací TP53 po selhání či při nevhodnosti léčby inhibitory BCR.

\*\*U nemocných bez delecce či mutace TP53 po selhání chemoimunoterapie i léčby BCR inhibitory.

BR = bendamustin + rituximab; FCR = fludarabin + cyklofosamid + rituximab; LDFCR – nízkodávkovaný FCR; RCD = rituximab + cyklofosamid + dexametazon.

- BR (bendamustin + rituximab) [54, 55] (Pozn. Bendamustin v léčbě relapsu/refrakterní CLL nemá indikaci podle souhrnu údajů o přípravku („*off-label*“ indikace), nutno žádat o úhradu revizního lékaře.
- FCR v redukováných dávkách („*low dose*“ FCR) [41]
- ofatumumab u nemocných refrakterních na fludarabin i alemtuzumab [59], RCD (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy [33, 42, 43].

U relabujících nemocných s nepříznivou genetikou (delece 17p/mutace TP53) by mělo být i v případě pozdního relapsu zvažováno podání ibrutinibu či idelalisibu, které nabízejí lepší kontrolu nemoci v porovnání s ostatní dosud dostupnou léčbou, s výjimkou alogenní transplantace krvinek. U nemocných po selhání inhibitoru BCR je nutno zvažovat podání venetoklaxu.

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 moderními molekulami či monoklonálními protilátkami, ideálně v rámci klinických studií, a také zvážit provedení alogenní transplantace krvinek.

#### 4. 6 Minimální reziduální nemoc

Moderní léčebné protokoly vedou u významné části nemocných ke snížení leukemického klonu pod úroveň detekce běžnými metodami; zbytkové leukemické elementy (minimální reziduální nemoc, MRN) mohou být zjištěny pouze velmi citlivými metodami. V literatuře přibývá důkazů o prodloužení přežití bez progresu a celkového přežití u nemocných, u kterých bylo dosaženo negativy MRN [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, alemtuzumab, režimy s novými monoklonálními protilátkami, léčba inhibitorem Bcl-2, alogenní transplantace) [64]. Dosud se nejedná o vyšetření povinné [8], ale význam analýz MRN v budoucnu pravděpodobně významně vzroste s tím, jak bude pomocí nových léčebných kombinací narůstat počet dosažených negativit MRN. Vhodné je rovněž u pacientů po alogenní transplantaci krvinek.

#### 4. 7 Transplantace krvinek

Alogenní transplantace krvinek by měla být včas zvažována u každého nemocného s vysoce rizikovou CLL (refrakterní na purinová analoga, relaps < 24–36 měsíců po chemoimunoterapii, delece 17p/mutace TP53), respektive obecně u nemocných s nepříznivým klinickým průběhem [65, 66]. Tito nemocní 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 předlžený.

Alogenní transplantace má u CLL kurativní potenciál a nabízí dlouhodobou kontrolu nemoci. Část nemocných dosahuje negativy na úrovni minimální reziduální nemoci 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 štetu proti hostiteli (GVHD) [66].

Nové molekuly (inhibitory BCR/Bcl-2) změnily 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 [66]. Přímé porovnání alogenní transplantace s novými léky (inhibitory BCR či Bcl-2) však 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 (ibrutinib, idelalisib, venetoklax, případně další) [8]. 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 [66]. 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 [66].

#### 4. 8 Transformace CLL (Richterův syndrom, RS)

Transformace CLL do jiné lymfoproliferace, nejčastěji difuzního 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 [67–69]. Na transformaci CLL je nutno pomýšlet při následujících nálezech: významné zvýšení LDH, progresse lymfadenopatie, zejména asymetrické v jedné oblasti, rozvoj B-příznaků, progresse při terapii. Při podezření na Richterův syndrom je možné využít vyšetření PET/CT. K potvrzení Richterovy transformace je rozhodující extirpace mízní uzliny s histologickým vyšetřením [68]. U nemocných s Richterovým syndromem je indikována léčba pro agresivní lymfomy, tzn. chemoimunoterapie využívající rituximab (R-CHOP a další režimy), včetně léčby transplantací. Hlavním faktorem, který určuje prognózu pacienta s RS, je klonální příslušnost DLBCL k přítomné CLL. Na základě sekvenování IGHV genu lze zjistit, že kolem 20 % případů transformace představuje nově vzniklý DLBCL bez klonálního vztahu k CLL [68]. 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). Jako úvodní léčba je opět vhodný režim R-CHOP a po chemoimunoterapii se zvažuje transplantací léčba. Alogenní transplantace je preferována u mladších nemocných v dobrém celkovém stavu a dostupným vhodným dárce. Autologní transplantace pro Richterův syndrom se volí 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) [68].

#### 4.9 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 zvažena protiinfekční profylaxe

(sulfametoxazol + trimetoprim, antivirotika, eventuálně antimykotika). Prevence pneumocystové pneumonie pomocí kombinace sulfametoxazol + trimetoprim či vhodné alternativy je nutná u všech nemocných na léčbě idelalisibem [30]. Kombinace sulfametoxazol/trimetoprim + antivirotika je povinná u protokolů obsahujících alemtuzumab či vysokodávkované kortikoidy [70, 71]. Při léčbě alemtuzumabem či idelalisibem je dále nutné pravidelné klinické a laboratorní monitorování CMV reaktivace a v případě klinicky významné reaktivace CMV pak přerušeni terapie a zahájení antivirotické léčby (ganciclovir, valganciclovir) [70, 71].

Podpůrná terapie při léčbě venetoklaxem: použití venetoklaxu bylo v časných klinických studiích spojeno s rozvojem syndromu z rozpadu nádoru (*tumor lysis syndrome*, TLS). Je proto nutné dodržet dávkovací schéma podle doporučení pro venetoklax [72], podle kterých je první dávka 20 mg a postupně se dávka zvyšuje v týdenních intervalech na 50, 100, 200 až na cílových 400 mg denně. 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 [67].

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 parenterálními imunoglobuliny [8, 73, 74]. U pacientů s CLL je dále doporučováno i každoroční očkování proti chřipce a pravidelné očkování proti pneumokokům (každých 5 let, upřednostňována je konjugovaná vakcína) [75]. Je nutné mít na paměti, že pacienti s CLL mají nižší odpověď na očkování a v době chřipkové sezony se doporučuje zvýšená pozornost i u těch nemocných, kteří očkování podstoupili. Pacienti léčení rituximabem by měli být očkováni 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) [8] a v případě průkazu proběhlé infekce je vhodné pacienta dále konzultovat s hepatologem či infektologem, v některých případech je nutná antivirotická profylaxe nebo terapie. U pacientů s CLL léčených chemoterapií, imunoterapií či imunochemoterapií, u kterých dojde k rozvoji anémie, je vhodná léčba erytropoézu-stimulujícími proteiny (erythropoetin, darbepoetin) v souladu s mezinárodními doporučeními [76]. 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 transfuzní přípravky vzhledem ke zvýšenému riziku rozvoje reakce štěpu proti hostiteli spojené s transfuzí [73]. 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 stimulujícího faktoru (G-CSF) v souladu s doporučeními mezinárodních společností [77]. 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 [78]. Je proto 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 [73, 78].

**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.

### Seznam použitých zkratk

ABVD	– doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin
ANC	– absolutní počet neutrofilů
ALC	– absolutní počet lymfocytů
B2M	– beta 2-mikroglobulin
Bcl-2	– B-cell lymphoma 2 gen
BCR	– B-buněčný receptor
BO	– bendamustin + ofatumumab
BR	– bendamustin + rituximab
CIRS	– Cumulative Illness Rating Scale
CLL	– chronická lymfocytární leukemie
CR	– kompletní remise
CT	– počítačová tomografie
DLBCL	– difúzní B-velkobuněčný lymfom
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group
FCR	– fludarabin, cyklofosfamid, rituximab
FISH	– fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace
G-CSF	– granulocytární kolonie stimulující faktor

GVHD	– reakce štěpu proti hostiteli
IGHV	– variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu
LDH	– laktátdehydrogenáza
MBL	– monoklonální B-buněčná lymfocytóza
MRN	– minimální reziduální nemoc
IWCLL	– <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
PD	– progresivní choroba
PR	– parciální remise
PR-L	– parciální remise s lymfocytózou
R	– rituximab
R-CHOP	– rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison
R-DHAP	– rituximab, dexametazon, cytosin-arabinosid, cisplatina
RCD	– rituximab, cyklofosfamid, dexametazon
RL	– revizní lékař
SD	– stabilní onemocnění
SLL	– lymfom z malých lymfocytů
SPC	– <i>Summary of Product Characteristics</i>
TLS	– syndrom nádorového rozpadu
TP53	– tumor supresorový gen p53
VR	– venetoklax + rituximab

### LITERATURA

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2018; doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.
2. Dearden C. B- and T-cell prolymphocytic leukemia: antibody approaches. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;645–651.
3. 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;108:378–382.
4. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom* 2018;94:121–128.
5. Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood* 2015;126:454–462.
6. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219–234.
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;48:198–206.
8. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v78–v84.

9. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1910–1916.
10. Ghia P, Stamatopoulos K, Belessi C, et al. ERIC recommendations on IGHV gene mutational status analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2007;21:1–3.
11. Malcikova J, Pavlova S, Kozubik KS, Pospisilova S. TP53 mutation analysis in clinical practice: lessons from chronic lymphocytic leukemia. *Hum Mutat* 2014;35:663–671.
12. 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.
13. Pospisilova S, Gonzalez D, Malcikova J, et al. ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2012;26:1458–1461.
14. Brejcha M, Stoklasova M, Brychtova Y, et al. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia detected by fluorescence in situ hybridization and conventional cytogenetics after stimulation with CpG oligonucleotides and interleukin-2: a prospective analysis. *Leuk Res* 2014;38:170–175.
15. 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;89:249–255.
16. Stevens-Kroef M, Simons A, Rack K, Hastings RJ. Cytogenetic nomenclature and reporting. *Methods Mol Biol* 2017;1541:303–309.
17. Hastings RJ, Cavani S, Bricarelli FD, Patsalis PC, Kristoffersson U, Co-ordinators EP. Cytogenetic guidelines and quality assurance: a common European framework for quality assessment for constitutional and acquired cytogenetic investigations. *Eur J Hum Genet* 2007;15:525–527.
18. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
19. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2015;90:446–460.
20. Thurmes P, Call T, Slager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008;49:49–56.
21. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 1998;16:1582–1587.
22. 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;99:1095–1100.
23. 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;43:130–137.
24. 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;56:1926–1931.
25. 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;30:2820–2822.
26. Cramer P, Langerbeins P, Eichhorst B, Hallek M. Advances in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia current recommendations on management and first-line treatment by the German CLL Study Group (GCLLSG). *Eur J Haematol* 2016;96:9–18.
27. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164–1174.
28. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:326–362.
29. Farooqui MZ, 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;16:169–176.
30. 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;20:1066–1073.
31. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:5616–5623.
32. 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;17:928–942.
33. Michallet AS, Rossignol J, Cazin B, Ysebaert L. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1401–1403.
34. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101–1110.
35. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 2015;29:1602–1604.
36. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015;385:1873–1883.
37. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica* 2018;103:698–706.
38. 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;32:1236–1241.
39. Sinha R, Redekop WK. Cost-effectiveness of ibrutinib compared with obinutuzumab with chlorambucil in untreated chronic lymphocytic leukemia patients with comorbidities in the United Kingdom. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18:e131–e142.
  40. Flinn IW, Panayiotidis P, Afanasyev B, et al. A phase 2, multicenter study investigating ofatumumab and bendamustine combination in patients with untreated or relapsed CLL. *Am J Hematol* 2016;91:900–906.
  41. Smolej L, Brychtova Y, Doubek M, et al. Low-dose FCR is a safe and effective treatment option for elderly/comorbid patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Updated results of project Q-Lite by Czech CLL Study Group. *Blood* 2014;124:4670.
  42. Simkovic M, Motyckova 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;12:421–427.
  43. Smolej L, Doubek M, Panovska A, et al. Rituximab in combination with high-dose dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2012;36:1278–1282.
  44. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213–223.
  45. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997–1007.
  46. Coutre SE, Barrientos JC, Brown JR, et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leuk Lymphoma* 2015;56:2779–2786.
  47. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:311–322.
  48. 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;17:768–778.
  49. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:1107–1120.
  50. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016;17:200–211.
  51. Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2017;18:297–311.
  52. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554–3561.
  53. 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;27:3994–4001.
  54. 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;29:3559–3566.
  55. Cuneo A, Follows G, Rigolin GM, et al. Efficacy of bendamustine and rituximab as first salvage treatment in chronic lymphocytic leukemia and indirect comparison with ibrutinib: a GIMEMA, ERIC and UK CLL FORUM study. *Haematologica* 2018; doi: 10.3324/haematol.2018.189837.
  56. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1756–1765.
  57. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 2011;117:3016–3024.
  58. Awan FT, Hillmen P, Hellmann A, et al. A randomized, open-label, multicentre, phase 2/3 study to evaluate the safety and efficacy of lumiliximab in combination with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide and rituximab alone in subjects with relapsed chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2014;167:466–477.
  59. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1749–1755.
  60. Durot E, Michallet AS, Lepretre S, Le QH, Leblond V, Delmer A. Platinum and high-dose cytarabine-based regimens are efficient in ultra high/high-risk chronic lymphocytic leukemia and Richter's syndrome: results of a French retrospective multicenter study. *Eur J Haematol* 2015;95:160–167.
  61. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:32–42.
  62. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015;125:2497–2506.
  63. Bottcher S, Ritgen M, Fischer K, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:980–988.
  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;27:1659–1665.

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;21:12-17.
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;124:3841-3849.
67. Rossi D, Gaidano G. Richter syndrome: molecular insights and clinical perspectives. *Hematol Oncol* 2009;27:1-10.
68. Parikh SA, Kay NE, Shanafelt TD. How we treat Richter syndrome. *Blood* 2014;123:1647-1657.
69. Parikh SA, Shanafelt TD. Risk factors for Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2014;9:294-299.
70. Osterborg A, Foa R, Bezares RF, et al. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009;23:1980-1988.
71. Smolej L, Prochazka V, Spacek M, et al. Doporučení pro léčbu alemtuzumabem u chronické lymfocytární leukemie. *Vnitr Lek* 2012;58:232-236.
72. Moia R, Diop F, Favini C, Kodipad AA, Gaidano G. Potential of BCL2 as a target for chronic lymphocytic leukemia treatment. *Expert Rev Hematol* 2018;11:391-402.
73. Oscier D, Dearden C, Eren E, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2012;159:541-564.
74. Dhalla F, Lucas M, Schuh A, et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? *J Clin Immunol* 2014;34:277-282.
75. Shanafelt T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;158-167.
76. 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;43:258-270.
77. 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;47:8-32.
78. Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:904-910.

#### Podíl autorů na přípravě rukopisu

DM, ŠM, SL – podíleli se na napsání manuskriptu, provedli jeho revizi a konečnou úpravu k tisku.

PŠ, JM, PT, UR, ŠM, LD, BM – podíleli se na napsání manuskriptu a provedli jeho revizi.

#### Prohlášení o spolupráci s farmaceutickými společnostmi

M. Doubek: AbbVie, Angelini, AOP Orphan, Gilead, Janssen-Cilag, Novartis, Roche (honoráře za přednáškovou činnost a konzultace, cestovní granty).

M. Špaček: AbbVie, Gilead, Janssen-Cilag a Roche (honoráře za přednáškovou činnost a konzultace, cestovní granty).

R. Urbanová: Roche (honoráře za přednáškovou činnost, cestovní granty).

M. Šimkovič: Roche, Janssen-Cilag, Gilead (honoráře za přednáškovou činnost, cestovní granty).

D. Lysák: Gilead, Janssen-Cilag, Roche (honoráře za přednáškovou činnost a konzultace, cestovní granty).

L. Smolej: Gilead, Janssen-Cilag, Roche, AbbVie (honoráře za přednáškovou činnost a konzultace, cestovní granty).

M. Brejcha: Gilead, Novartis (honoráře za přednáškovou činnost, cestovní granty).

#### Poděkování

Tato práce byla podpořena granty IGA MZ ČR NT 13576, IGA MZ ČR NT13493-4/2012, IGA-LF-2015-001, AZV MZ ČR č. 15-30015A-4/2015 a 15-31834A/2015, RVO MZ ČR (FNHK, 00179906) a programem PROGRES Q40/08.

*Do redakce doručeno dne 7. 5. 2018.*

#### prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: doubek.michael@fnbrno.cz