

DOPORUČENÍ PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKÉMIE (CLL).

ČESKÁ SKUPINA PRO CHRONICKOU LYMFOCYTÁRNÍ LEUKÉMII, SEKCE ČESKÉ HEMATOLOGICKÉ
SPOLEČNOSTI ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI JANA EVANGELISTY PURKYNĚ (ČHS ČLS JEP)

Verze ze dne 9. 5. 2016, schválená výborem ČHS ČLS JEP

Smolej L.¹, Špaček M.², Obrtlíková P.², Pospíšilová Š.³, Jarošová M.⁴, Urbanová R.⁴, Lysák D.⁵,
Brejcha M.⁶, Schwarz J.⁷, Doubek M.³

¹ IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

² I. interní klinika – klinika hematologie, 1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice Praha

³ Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity Brno

⁴ Hemato-onkologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Palackého Olomouc

⁵ Hematologicko-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň

⁶ Hematologické oddělení, nemocnice Nový Jičín

⁷ Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Souhrn

Chronická lymfocytární leukémie (CLL) 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 přibyly zásadní poznatky týkající se posouzení prognózy i léčby (význam mutací genu *TP53*, nové monoklonální protilátky, inhibitory drah B-buněčného receptoru a další). Proto vytvořila Česká skupina pro CLL, sekce České hematologické společnosti ČLS JEP, 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 leukémie, diagnostika, léčba

Summary

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

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, diagnostics, treatment

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 fenotypu a klonality průtokovou cytometrií. V krevním nátěru jsou nacházeny převážně malé, zralé lymfocyty s úzkým lemlem cytoplazmy a kondenzovaným jádrem bez jadérka; může se vyskytovat příměs větších, atypických lymfocytů s naštípnutým jádrem nebo prolymfocytů, které mohou tvořit až 55 % všech leukemických buněk (Tab. 1) (1). Nález prolymfocytů nad 55 % vede společně s nálezem v průtokové cytometrii k diagnóze B-prolymfocytární leukémie (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 případě, kdy není diagnóza CLL jednoznačná (např. netypický imunofenotyp) či při podezření na transformaci do jiné lymfoproliferace (Richterův syndrom) (1).

Tab. 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

Buňky CLL jeví charakteristický imunofenotyp charakterizovaný 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 (Tab. 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 leukémii.

Tab. 2: Skóre pro stanovení diagnózy CLL průtokovou cytometrií. 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
slg	Slabě	Silně
CD79b	Slabě	Silně
FMC7	Negativní	Pozitivní

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 měla být potvrzena histologickým vyšetřením mízní uzliny, pokud je to možné (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 (4).

2. Doporučená 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. (Tab. 3) (5, 6). Další vyšetření doporučená v době diagnózy CLL shrnuje Tab. 4 (7).

Tab. 3: Klinická stádia dle Raie a Bineta.

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 ¹
B	≥ 3 postižené skupiny uzlin ¹
C	Anémie - hemoglobin < 100 g/l a/nebo trombocytopenie < 100×10 ⁹ /l

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, retikulocyty
Minerály, dusíkaté katabolity, jaterní testy, elektroforéza bílkovin, LDH, B2M
Kvantita sérových imunoglobulinů
Přímý antiglobulinový test (Coombsův test)

LDH, laktátdehydrogenáza; B2M, beta 2-mikroglobulin

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) (8), stanovení mutačního stavu genů pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (*IGHV*) (9) a vyšetření mutace genu *TP53* (10, 11). Tyto prognostické faktory mají zásadní vliv na délku období bez léčby, období do progresu a celkové přežití. V současné době je u nemocných vhodných k léčbě ovlivňující přirozený průběh CLL (kombinované fludarabinové režimy, alemtuzumab, inhibitory signálních drah B-buněčného receptoru [BCR], alogenní transplantace) doporučováno provést vyšetření chromozomálních abnormalit pomocí FISH, zejména deleci 17p a analýzu mutací *TP53* vždy před zahájením 1. linie léčby a také před každou novou linií léčby (7, 12). Význam nově objevených mutací genů *BIRC3*, *NOTCH-1*, *MYD88*, *SF3B1* a dalších, je v současné době intenzivně zkoumán; vyšetření těchto mutací není v současné době vyžadováno pro běžnou praxi (7).

Význam zobrazovacích vyšetření u CLL není dosud zcela jasný, avšak vzhledem k častému výskytu zejména nitrobřišní lymfadenopatie a jejímu nepříznivému prognostickému významu je vhodné v rámci stanovení rozsahu onemocnění před léčbou a při hodnocení léčebné odpovědi provést ultrasonografi břiща, u mladších nemocných eventuálně CT hrudníku a břiща (7).

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 dle mezinárodně uznávaných kritérií IWCLL. 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, 7).

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 lymfocytosou 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 $38^\circ C$ po dobu 2 nebo více týdnů bez průkazu infekce
 - d. Noční pocení po dobu delší než 1 měsíc bez průkazu infekce.

Autoimunitní hemolytická anémie a autoimunitní trombocytopenie nejsou indikací k cytoredukční léčbě, nejsou-li současně splněna jiná kritéria aktivity CLL. Nemocní s autoimunitními 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, del 17p apod.) bez klinické aktivity CLL není indikací k zahájení léčby (1, 7).

4.2 Vyšetření před léčbou

Před zahájením léčby je vhodné provést tato vyšetření:

- 1) stanovení rozsahu onemocnění: fyzikální vyšetření a dále vhodné provést ultrasonografií břicha, u mladších nemocných event. CT hrudníku a břicha. Vyšetření kostní dřeně je nutné zejména u nemocných s anémií či trombocytopenií k posouzení etiologie. Dále je doporučeno provést vyšetření FISH, zejména delece 17p a mutační analýzu *TP53*, jejichž přítomnost může ovlivnit volbu léčby (1, 7).
- 2) vyšetření nutná ke stanovení bezpečnosti léčby: kromě základních biochemických ukazatelů zejména Coombsův (antiglobulinový) test + ukazatele hemolýzy (bilirubin, laktátdehydrogenáza, retikulocyty, haptoglobin) (7). 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) (7). Velmi důležité je stanovení funkce ledvin vzhledem k renálnímu vylučování řady cytostatik, např. fludarabinu a cyklofosfamidu. Lze použít např. vypočtenou clearance kreatininu dle Cockcroftovy a Gaultovy rovnice (13).
- 3) Posouzení celkového stavu a přidružených onemocnění je velice důležité pro stanovení cílů léčby (14). Významná část nemocných s CLL má již v době diagnózy významná přidružená onemocnění (15), jejichž počet či závažnost ovlivňují celkové přežití (15–17). 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) (17–19). 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 ≤ 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“) (14). 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. 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 4. 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 být přechodná v úvodu léčby, ale také může trvat i řadu měsíců, byla navržena nová kategorie „částečná odpověď s lymfocytózou (PR-L)“ (20). 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 (20).

Tab. 5: Hodnocení léčebné odpovědi u CLL, upraveno dle (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 $\geq 50\%$ *	

Poznámky a vysvětlivky k tabulce: * 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 %);

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.

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, cyklofosfamid, rituximab) považován za hlavní léčebnou možnost u nemocných v dobrém stavu bez závažných přidružených onemocnění a s normální funkcí ledvin (7, 21 – 23). V případě delece 17p/mutace *TP53* a nevhodnosti léčby chemoimunoterapií je vhodné použít ibrutinib (7, 24).

Vzhledem ke klinické variabilitě u nemocných s CLL je často nutno léčbu individualizovat.

Další léčebné možnosti (řazeno abecedně):

- Alemtuzumab * (25)
- Bendamustin + rituximab (BR) jako alternativa k režimu FCR u nemocných ≥ 65 let věku, zejména v případě vysokého rizika infekcí (21, 26)
- Rituximab, cyklofosfamid, dexametazon (RCD) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy (23, 27).

* Alemtuzumab není pro léčbu CLL registrován, je dostupný v rámci specifického léčebného programu.

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

U nemocných s významnými komorbiditami (např. skóre komorbidit CIRS > 6) či clearancí kreatininu < 70 ml/min., kteří tedy nejsou vhodní k léčbě plnodávkovaným protokolem FCR, jsou k dispozici tyto hlavní možnosti (v abecedním pořadí):

- Obinutuzumab + chlorambucil (28, 29)
- Ofatumumab + chlorambucil (30)
- Rituximab + bendamustin (BR) (31)
- Rituximab + chlorambucil (29, 32)

U nemocných s delecí 17p/mutací *TP53* nevhodných k léčbě chemoimunoterapií je vhodné použít ibrutinib (7).

Další možnosti léčby (v abecedním pořadí):

- Alemtuzumab * (25)
- Bendamustin + ofatumumab (BO) (33)
- FCR se sníženými dávkami chemoterapie (low-dose FCR) (34)
- Rituximab, cyklofosfamid, dexametazon (RCD) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy (23, 27).

* Alemtuzumab není pro léčbu CLL registrován, je dostupný v rámci specifického léčebného programu

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.

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 vysokodávk. kortikoidy
Delece 17p/mutace <i>TP53</i> :	Ibrutinib*	Alemtuzumab
		RCD či obdobný režim s vysokodávk. kortikoidy
Nemocní s významnými komorbiditami	Obinutuzumab + chlorambucil	Alemtuzumab
	Ofatumumab + chlorambucil	BO
	Rituximab + bendamustin	Nízkodávkovaný FCR
	Rituximab + chlorambucil	RCD či obdobný režim s vysokodávk. kortikoidy
	Delece 17p / mutace <i>TP53</i> :	Ibrutinib*
		RCD či obdobný režim s vysokodávk. kortikoidy

* v případech, kde nemocný není vhodný k léčbě chemoimunoterapií. FCR, fludarabin + cyklofosfamid + rituximab; BR, bendamustin + rituximab; BO, bendamustin + ofatumumab; RCD, rituximab + cyklofosfamid + dexametazon.

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 (7). V případě časných relapsů (do 2–3 let) nebo refrakterní choroby je nutné změnit léčebný přístup a více zvažovat protokol bez chemoterapie (7).

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

Hlavní léčebné možnosti (řazené dle abecedy) představují nové molekuly ibrutinib a idelalisib zasahující do signalizace BCR (7, 23). Tyto preparáty mají zpravidla mírnou hematologickou toxicitu, vyskytuje se však odlišný profil nežádoucích účinků, které je zapotřebí pečlivě sledovat (např. průjem/kolitida, kožní exantém apod.) (35, 36).

Další možnosti léčby (řazení dle abecedy):

- alemtuzumab (37, 38)
- BR (bendamustin + rituximab)** (39)
- FCR (40, 41)
- ofatumumab u nemocných refrakterních na fludarabin i alemtuzumab (42)
- RCD (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy, zejména u refrakterních nemocných (43, 44);
- kombinace rituximabu s intenzivními platinovými režimy (např. R-DHAP) u refrakterních nemocných mladšího věku ve velmi dobrém stavu bez závažných komorbidit (45)

** Bendamustin v léčbě relapsu/refrakterní CLL nemá indikaci dle souhrnu údajů o přípravku („off-label“ indikace), nutno žádat o úhradu revizního lékaře

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

Hlavní možnosti (řazeno dle abecedy):

- ibrutinib (35, 46, 47)
- idelalisib + rituximab (36)

Další možnosti (řazeno dle abecedy):

- alemtuzumab (37, 38)
- BR (bendamustin + rituximab)** (39)
- FCR v redukováných dávkách (low dose FCR) (34)
- ofatumumab u nemocných refrakterních na fludarabin i alemtuzumab (42)
- RCD (rituximab, cyklofosamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy, zejména u refrakterních nemocných (43, 44);

** Bendamustin v léčbě relapsu/refrakterní CLL nemá indikaci dle souhrnu údajů o přípravku („off-label“ indikace), nutno žádat o úhradu revizního lékaře

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 krvetvorných kmenových buněk.

Nemocní s refrakterní CLL by měli být včas konzultováni v některém center vysoce specializované hematoonkologické 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 krvetvorných buněk.

Tab. 7: Možnosti léčby relapsu/refrakterní CLL.

	Hlavní léčebná možnost	Další možnosti
Relaps CLL po $\geq 2 - 3$ letech	Zopakování původní léčby	
Refrakterní CLL či relaps do 2 – 3 let či relaps s delecí 17p / mutací <i>TP53</i>	Nemocní v dobrém stavu	ibrutinib
		idelalisib + rituximab
		alogenní transplantace
		FCR
		ofatumumab
		platinové režimy
		RCD či obdobný režim s vysokodávk. kortikoidy
	Významně komorbidní	ibrutinib
	idelalisib + rituximab	
	nízkodávkovaný FCR	
	ofatumumab	
	RCD či obdobný režim s vysokodávk. kortikoidy	

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 zjistitelné pouze velmi citlivými metodami. V literatuře přibývá důkazů o prodloužení přežití bez progresu a celkového přežití u nemocných, u kterých bylo dosaženo negativity MRN (48). 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 průtokové cytometrie nebo PCR s individuálně připravenými primery) je vhodné zvážit u nemocných po intenzivní léčbě (např. kombinované fludarabinové režimy, alemtuzumab, režimy s novými monoklonálními protilátkami, alogenní transplantace) (49). Dosud se nejedná o vyšetření povinné (7), ale význam MRN v budoucnu pravděpodobně významně vzroste. Vhodné je především u pacientů po alogenní transplantaci krevetvorných buněk.

4.7 Transplantace krevetvorných buněk

Alogenní transplantace krevetvorných buněk 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*) resp. obecně u nemocných s nepříznivým klinickým průběhem (50, 51). 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 předléčený.

Alogenní transplantace má u CLL kurativní potenciál a nabízí dlouhodobou kontrolu nemoci. Část nemocných dosahuje negativity 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% nerelapsovou mortalitou v prvních dvou letech a až u 25 % pacientů omezuje jejich kvalitu života chronická reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) (51).

Nové molekuly (inhibitory BCR/BCL2) pravděpodobně změní doporučení pro indikaci nebo minimálně pro načasování alogenní transplantace a transplantace se bude zvažovat ještě s větším důrazem na individuální situaci konkrétního pacienta. 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 nebo protilátkami. Indikace se více přesouvá do období relapsu onemocnění a kandidáty transplantace se stávají nemocní s relabující/refrakterní CLL a nedostatečnou odpovědí na tyto moderní léky (51).

Pacientům s vysoce rizikovou CLL by měla být v současné době nabídnuta některá z nových molekul (ibrutinib, idelalisib), nejlépe v rámci klinických studií (7). 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 kompatibilním dárce (51). 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 (51).

4.8 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 (52 – 54). Na transformaci CLL je nutno pomýšlet při následujících nálezech: významné zvýšení laktátdehydrogenázy, 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 exstirpace mízní uzliny s histologickým vyšetřením (53). U nemocných s Richterovým syndromem je indikována léčba pro agresivní lymfomy, tzn. chemoimunoterapie využívající rituximab (R-CHOP a další režimy), včetně léčby transplantační. Hlavním faktorem, který určuje prognózu pacienta s RS, je klonální příslušnost DLBCL k přítomné CLL. Na základě sekvenování *IGHV* genu lze odlišit, že kolem 20 % případů transformace představuje nově vzniklý DLBCL, bez klonálního vztahu k CLL (53). 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 transplantační 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) (53).

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 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 (64). Kombinace sulfametoxazol/ trimetoprim + antivirotika je povinná u protokolů obsahujících alemtuzumab či vysokodávkované kortikoidy (55 – 57). Při léčbě alemtuzumabem či idelalisibem je dále nutná pravidelná klinická a laboratorní monitorace reaktivity cytomegaloviru (CMV) a v případě klinicky významné reaktivity CMV pak přerušeni terapie a zahájení antivirotické léčby (ganciclovir, valganciclovir) (55, 64). 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 parenterálními imunoglobuliny (7, 58, 59). U pacientů s CLL je dále doporučováno i každoroční očkování proti chřipce a pravidelné očkování proti pneumokokům (každých 5 let) (60). Je nutné mít na paměti, že pacienti s CLL mají nižší odpověď na očkování a v době chřipkové sezóny se doporučuje zvýšená pozornost i u těch nemocných, kteří očkování podstoupili. Pacienti léčení rituximabem by měli být očkováni 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) (7) 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 (61). U nemocných, kteří jsou těžce imunosuprimováni, zejména po léčbě fludarabinem či alemtuzumabem a po alogenní transplantaci, stejně jako u nemocných, u kterých se uvažuje o provedení alogenní transplantace v budoucnu, by měly být používány ozářené transfúzní přípravky vzhledem ke zvýšenému riziku rozvoje reakce štěpu proti hostiteli spojené s transfúzí (58). 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 stimujícího faktoru (G-CSF) v souladu s doporučeními mezinárodních společností (62). 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 2–5× vyšší riziko vzniku sekundárních malignit. Časté jsou zejména kožní nádory, dále karcinom prostaty, plicní a kolorektální karcinom (63). Proto je vhodné myslet u těchto nemocných ve spolupráci s praktickým lékařem na pravidelný onkologický screening: vyšetření stolice na okultní krvácení, kontroly PSA u mužů, gynekologické vyšetření a mamografie u žen a dermatologické vyšetření (60).

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.

Prohlášení o spolupráci s farmaceutickými společnostmi:

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

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

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

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

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

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

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

Poděkování:

Tato práce byla podpořena granty IGA MZ ČR NT13412-4/2012, IGA MZ ČR NT 13576, IGA MZ ČR NT13493-4/2012, IGA-LF-2015-001, AZV MZ ČR č. 15-30015 A-4/2015 a 15-31834 A/2015, RVO MZ ČR (FNHK, 00179906) a programem PRVOUK P37/08 a PRVOUK P27/LF1/1.

Seznam použitých zkratk:

ABVD	doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin
ANC	absolutní počet neutrofilů
ALC	absolutní počet lymfocytů
B2M	beta 2-mikroglobulin
BCR	B-buněčný receptor
BO	bendamustin + ofatumumab
BR	bendamustin + rituximab
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CLL	chronická lymfocytární leukémie
CMV	cytomegalovirus
CR	kompletní remise
CT	počítačová tomografie
DLBCL	difúzní B-velkobuněčný lymfom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FCR	fludarabin, cyklofosfamid, rituximab
FISH	fluorescenční in situ 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	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
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
SD	stabilní onemocnění
SLL	lymfom z malých lymfocytů

Literatura:

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111:5446-56.
2. Dearden C. B- and T-cell prolymphocytic leukemia: antibody approaches. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:645-51.
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;108:378-82.
4. Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood*. 2015;126:454-62.
5. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46:219-34.
6. 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.
7. 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.
8. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343:1910-6.
9. Ghia P, Stamatopoulos K, Belessi C, et al. ERIC recommendations on IGHV gene mutational status analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2007;21:1-3.
10. Malcikova J, Pavlova S, Kozubik KS, Pospisilova S. TP53 mutation analysis in clinical practice: lessons from chronic lymphocytic leukemia. *Hum Mutat*. 2014;35:663-71.
11. Cramer P, Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia-what do we need to know? *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8:38-47.
12. Pospisilova S, Gonzalez D, Malcikova J, et al. ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2012;26:1458-61.
13. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
14. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2015;90:446-60.
15. 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.
16. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol*. 1998;16:1582-7.
17. 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;99:1095-100.
18. 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;43:130-7.

19. 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;56:1926-31.
20. 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;30:2820-2.
21. 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 cli study group (gcllsg). *Eur J Haematol.* 2015.
22. 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;376:1164-74.
23. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13:326-62.
24. 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;16:169-76.
25. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2007;25:5616-23.
26. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al. Frontline Chemoimmunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Shows Superior Efficacy in Comparison to Bendamustine (B) and Rituximab (BR) in Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) with Advanced Chronic Chronic Leukemia (CLL): Final Analysis of an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). *Blood.* 2014;124:19.
27. 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;52:1401-3.
28. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014;370:1101-10.
29. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia.* 2015;29:1602-4.
30. 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;385:1873-83.
31. Michallet AS, Aktan M, Schuh A, et al: MABLE: Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukemia: primary results from the randomized phase IIIb MABLE study. XVI. International Workshop on CLL 2015, abstract 88.
32. 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;32:1236-41.
33. Offner F, Panagiotidis P, Afanasyev B, et al. Ofatumumab and bendamustine combination therapy in patients with untreated and relapsed chronic lymphocytic leukemia: initial results of the phase II study OMB115991. XV iwCLL Abstracts 2013, abstract 4. 2.
34. 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.

35. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371:213-23.
36. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014;370:997-1007.
37. 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;99:3554-61.
38. 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.
39. 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;29:3559-66.
40. 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;28:1756-65.
41. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood.* 2011;117:3016-24.
42. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28:1749-55.
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;36:1278-82.
44. Doubek M, Brychtova Y, Panovska A, et al. Ofatumumab added to dexamethasone in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. results from a phase II study. *Am J Hematol.* 2015.
45. 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;95:160-7.
46. 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.
47. 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;125:2497-506.
48. 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;30:980-8.
49. 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;27:1659-65.
50. Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia.* 2007;21:12-7.
51. 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;124:3841-9.

52. Rossi D, Gaidano G. Richter syndrome: molecular insights and clinical perspectives. *Hematol Oncol*. 2009;27:1-10.
53. Parikh SA, Kay NE, Shanafelt TD. How we treat Richter syndrome. *Blood*. 2014;123:1647-57.
54. Parikh SA, Shanafelt TD. Risk factors for Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2014;9:294-9.
55. Osterborg A, Foa R, Bezares RF, et al. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2009;23:1980-8.
56. Smolej L. Valganciclovir versus valaciclovir for prevention of alemtuzumab-induced cytomegalovirus reactivation: what are the implications for routine clinical practice? *Blood*. 2008;112:2167.
57. Smolej L, Procházka V, Špaček M, et al. Doporučení pro léčbu alemtuzumabem u chronické lymfocytární leukémie (CLL). *Vnitř Lék*. 2012;58(3):232-6.
58. Oscier D, Dearden C, Eren E, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012;159:541-64.
59. 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;34:277-82.
60. Shanafelt T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:158-67.
61. 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;43:258-70.
62. 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.
63. Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:904-10.
64. Idelalisib (Zydelig) – Souhrn údajů o přípravku (SPC). Dostupné na http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf. Stránka navštívena 3. 5. 2016.