

Doporučené postupy pro diagnostiku, terapii a následnou péči u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL)

Adaptovaný doporučený postup

„S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer
chronischen lymphatischen Leukämie“.

AWMF-Registernummer: 018-032OL

Autoři: Prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., garant; MUDr. Mgr. Ing. Petra Šedová,
Ph.D., Prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D., pracovní tým;
Mgr. Jitka Klugarová, Ph.D., PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D., PhDr. Petra
Bůřilová, metodický tým

Verze: 3.0

Datum: 12. 6. 2019

Základní informace o KDP

Administrativní číslo: KDP-AZV-02-HSLs

Název: Doporučené postupy pro diagnostiku, terapii a následnou péči u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL)

Kategorie/ typ:

- Procesní postup ve zdravotnictví
- Organizační postup ve zdravotnictví
- Klinický doporučený postup
- Doporučený postup pro veřejné zdravotnictví

Diagnózy:

Kód(y) MKN10	Popis
C91.1	Chronická lymfocytární leukémie z B-buněk

Klíčová slova (MeSH): diagnostika; chronická lymfocytární leukemie; léčba; prediktivní faktory; prognostické faktory

Kolektiv tvůrců:

	Jméno	Podpis
Garant	Prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.	
Pracovní tým	MUDr. Ing. Mgr. Petra Šedová, Ph.D. Prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.	
Metodický tým	Mgr. Jitka Klugarová, Ph.D., PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D., PhDr. Petra Búřilová	

Členové panelu:

Jméno	Specializace	Podpis

Datum podání návrhu: 2. 5. 2018

Předpokládaný termín dokončení: 7. 12. 2018

Předpokládaný termín schválení MZ: 30. 1. 2019

Doporučený termín aktualizace: 30. 12. 2020

Předložil garant (jméno, podpis): Prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Obsah

Základní informace o KDP	25
Východiska	5
Guideline (klinické) otázky/oblasti.....	6
Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO	7
Vyhledávání existujících relevantních KDP	10
Kritické hodnocení existujících KDP	11
Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP.....	13
Doporučení.....	18
1 Vstupní a průběžná diagnostika, staging a prognostické faktory.....	20
2 Okamžik zahájení a výběr terapie první linie	46
3 Nové látky.....	62
4 Relabované a refrakterní onemocnění.....	66
5 Význam transplantace krvetvorných kmenových buněk u CLL.....	81
6 Richterova transformace.....	86
7 Terapie autoimunitních cytopenií	94
8 Podpůrná terapie a paliativní opatření	107
9 Plánování a rozsah následné péče.....	115
10 Indikátory kvality	121
Informace pro pacienty.....	124
Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení.....	138
Doporučení pro zdravotní politiku.....	138
Doporučení pro další výzkum.....	138
Další doplňující informace.....	138
Seznam použité literatury a zdrojů	139
Přílohy	1149

Východiska

Chronická lymfocytární leukémie (CLL; kód C91.1 v mezinárodní klasifikaci nemocí MKN) je onemocnění s mimořádně různorodým klinickým průběhem. Jde o onemocnění starších lidí, medián věku pacienta v době stanovení diagnózy se pohybuje mezi 65–70 lety. CLL je nejčastější leukémií v západním světě, tvoří přes 30 % všech případů onemocnění. Jde o nejčastější leukemii dospělých v České republice [1, 2].

Původ CLL buněk je odvozován od vývojových stádií B-lymfocytů. V současné době je CLL diagnostikována u 70 % pacientů náhodně v asymptomatickém období, kdy jediným příznakem CLL je lymfocytóza v periferní krvi. U pacientů, kteří mají příznaky nemoci, se nejčastěji objevují tyto: B-symptomy (váhový úbytek více jak 10 % za posledních 6 měsíců, neinfekční teploty nad 38 °C a zvýšené noční pocení) a/nebo generalizovaná lymfadenopatie. Mírně zvětšenou slezinu má v době diagnózy více než 50 % pacientů, zvětšení jater je méně časté. Výrazná splenomegalie může pacientům působit bolesti břicha, zažívací obtíže. V pokročilejších stádiích je CLL provázena anémií a trombocytopenií (jde buď o projev pokročilého onemocnění, kdy cytokiny a mechanický útlak kostní dřeně nádorovými buňkami vedou k poruše krvetvorby, ale mohou být přítomny i protilátky proti erytrocytům a trombocytům způsobující imunitní hemolýzu). Diagnostika CLL se opírá o vyšetření krevního obrazu (zjištění absolutního počtu lymfocytů; nad $5 \times 10^9/l$) a analýzu průtokovou cytometrií. Buňky CLL mají charakteristický imunofenotyp [2].

Jak již bylo uvedeno, CLL je onemocnění s různorodým průběhem. Medián celkového přežití pacientů je přibližně 10 let (data z českého CLL registru CLLEAR, září 2018), u některých skupin nemocných s agresivním průběhem choroby ale výrazně kratší. V určování prognózy CLL se čím dál více uplatňují moderní cytogenetické a molekulárně biologické metody. Zásadní pro osud nemocného jsou především změny genu *TP53* a mutační stav genu pro těžký řetězec imunoglobulinů (*IGHV*) [2].

Pokud jde o terapii, léčí se pouze nemocní se symptomy nemoci. Základem terapie je stále chemoimunoterapie, nicméně stále více se uplatňují nová léčiva (inhibitory BCR signalizace nebo inhibitory proteinu Bcl2). Bohužel ani nové léky zatím nemají potenciál onemocnění vyléčit, významně ale prodlužují přežití nemocných zejména s nepříznivou prognózou. Jde zejména o pacienty se změnami genu *TP53* a pacienty s opakovaně relabující či refrakterní CLL. Alogenní transplantace kostní dřeně je určena jen pro malou část pacientů (méně než 5 %). Důležitou součástí terapie CLL je naopak podpůrná léčba [2].

Primárním cílem tohoto KDP je standardizovat a optimalizovat diagnostiku, léčbu a sledování pacientů s CLL, aby byla zajištěna individuálně vedená léčba jak v první linii, tak při relapsu.

Na některé otázky týkající se diagnostiky, léčby a následného sledování pacientů s CLL nemusí existovat jasná odpověď a péče o pacienty se proto může na různých pracovištích lišit. Tento KDP řeší tyto okruhy problematiky CLL:

- Diagnostika a prognostické ukazatele pro rozhodnutí o léčbě
- Volba terapie první linie

- Volba terapie relapsu
- Volba nových látek
- Léčba starších pacientů
- Význam transplantace krvetvorných kmenových buněk
- Terapie Richterova syndromu
- Terapie autoimunitní cytopenie
- Podpůrná léčba
- Časový plán a rozsah následné péče/sledování

Vypracováním odpovědí v rámci těchto okruhů budou stanoveny určující standardy vedoucí ke zlepšení kvality péče a zvýšení efektivity péče a tím k omezení nákladů ve zdravotnictví.

Toto doporučení je zpracováno pro poskytovatele zdravotních služeb, u nichž jsou pacienti s CLL diagnostikováni, sledováni a léčeni. Jde především o regionální ambulance lékařů se specializací v oboru hematologie a transfuzní lékařství, případně vnitřní lékařství (dle zákona č. 372/2011 Sb., část první § 2.), dále o centra rozšířené hematologické péče a centra vysoce specializované hematologické péče. Klinické doporučené postupy jsou rovněž určeny pro všechna pracoviště zajišťující lůžkovou interní péči. Tato KDP mohou být dále využita pacienty a jejich patientskými organizacemi, plátcí zdravotní péče, organizacemi zajišťujícími kvalitu a tvůrci zdravotní politiky.

Tento klinický doporučený postup je nezbytný pro zajištění péče o nemocné s CLL s ohledem na nejmodernější současné poznání, a také pro zajištění stejné úrovně diagnostiky a léčby ve všech regionech České republiky.

Guideline (klinické) otázky/oblasti

Klinický doporučený postup se zabývá komplexním přístupem k nemocnému s CLL a je zaměřen na 11 níže uvedených guideline (klinických) oblastí:

1. Diagnostika
2. Prognostické ukazatele pro rozhodnutí o léčbě
3. Volba terapie první linie
4. Volba terapie relapsu
5. Volba nových látek
6. Léčba starších pacientů
7. Význam transplantace krvetvorných kmenových buněk
8. Terapie Richterova syndromu
9. Terapie autoimunitní cytopenie
10. Podpůrná léčba
11. Časový plán a rozsah následné péče/sledování

Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO

Primární vylučovací a zahrnující kritéria byla formulována pomocí nástroje PICO pro jednotlivé guideline (klinické) oblasti:

1. Diagnostika

P: Jedinci s podezřením či symptomy CLL (bez ohledu na věk, pohlaví či etnikum).

I: Diagnostika CLL zahrnující analýzu krevního obrazu a imunofenotypizaci.

C: Ostatní běžně dostupné diagnostické metody.

O: Zajištění maximální přesnosti diagnostických metod.

2. Prognostické ukazatele pro rozhodnutí o léčbě

P: Všichni pacienti s CLL (bez ohledu na věk, pohlaví či etnikum).

I: Stanovení prognózy před zahájením terapie. Zahrnuje analýzu cytogenetiky a molekulárně genetická vyšetření.

C: Ostatní metody k určení prognózy nemoci (krevní obraz, klinické vyšetření).

O: Přesnost určení prognózy CLL.

3. Volba terapie první linie

P: Všichni pacienti s CLL (bez ohledu na věk, pohlaví či etnikum), u nichž je terapie indikována.

I: Indikace léčby a volby léčebných možností v první linii. Analyzuje postupy založené na chemoimunoterapii i nových léčivech. Analyzuje indikace ve vztahu k věku a komorbiditám.

C: Ostatní běžně dostupné léčebné postupy.

O: Účinnost terapie, která je měřena procentem celkových léčebných odpovědí, dobou do progresu a celkovým přežitím osob s CLL.

4. Volba terapie relapsu

P: Všichni pacienti s CLL (bez ohledu na věk, pohlaví či etnikum), u nichž je terapie relapsu indikována.

I: Léčba relapsu nemoci chemoimunoterapií nebo novými léčivými (inhibitory signalizace B buněčného receptoru nebo Bcl-2).

C: KDP srovnává publikované postupy se současnými standardy léčby (v současné době běžně užívaná chemoimunoterapie, například režimy bendamustin a rituximab nebo fludarabin s cyklofosfamidem a rituximabem).

O: Účinnost terapie, která je měřena procentem celkových léčebných odpovědí, dobou do progresu a celkovým přežitím osob s CLL. Rovněž analýza postupů založených na chemoimunoterapii i nových léčivech. Analyzuje indikace ve vztahu k věku a komorbiditám.

5. Volba nových látek

P: Všichni pacienti s CLL (bez ohledu na věk, pohlaví či etnikum), u nichž je indikována léčba.

I: Použití nových látek v terapii CLL (inhibitory signalizace B buněčného receptoru nebo Bcl-2), akcentováno obzvláště u pacientů s nepříznivou prognózou CLL (defekty genu *TP53*).

C: KDP srovnává publikované postupy se současnými standardy léčby (v současné době běžně užívaná chemoimunoterapie, například režimy bendamustin a rituximab (BR) nebo fludarabin s cyklofosfamidem a rituximabem (FCR)).

O: Účinnost terapie, která je měřena procentem celkových léčebných odpovědí, dobou do progresu a celkovým přežitím osob s CLL.

6. Léčba starších pacientů

P: Všichni starší a komorbidní (CIRS skóze 6 a vyšší) pacienti s CLL (bez ohledu na pohlaví či etnikum), u nichž je terapie indikována.

I: Tento KDP analyzuje *in extenso* publikované zdroje důkazů (včetně klinických studií), které se týkají indikace léčby a volby léčebných možností u starších a komorbidních pacientů – použití chemoimunoterapie, nových léčiv (inhibitory signalizace B buněčným receptorem či Bcl-2) i podpůrné léčby.

C: Současné standardy péče o pacienty s CLL. Srovnává nová léčiva s chemoimunoterapií (BR či FCR) či terapií kortikoidy.

O: Účinnost terapie u starších a komorbidních nemocných, která je měřená mírou celkových léčebných odpovědí, dobou do progresu a celkovým přežitím osob s CLL.

7. Význam transplantace krevetvorných kmenových buněk

P: Všichni pacienti s CLL (bez ohledu na pohlaví či etnikum), u nichž je transplantace zvažována.

I: Alogenní transplantace krevetvorných kmenových buněk u CLL po režimu s redukovanou intenzitou.

C: Současné standardy péče o pacienty s CLL, zahrnující chemoimunoterapii a terapii novými léčivy (inhibitory signalizace B buněčným receptorem či Bcl-2), nebo alogenní transplantace krevetvorných kmenových buněk po myeloablativním režimu.

O: Účinnost transplantace, která je měřená mírou celkových léčebných odpovědí, dobou do progresu a celkovým přežitím osob s CLL.

8. Terapie Richterova syndromu

P: Všichni pacienti s Richetrovým syndromem.

I: Indikace léčby a volby léčebných možností u Richterova syndromu. Použití režimu R-CHOP.

C: Další režimy používané v terapii Richterova syndromu, například režimy založené na podání platiny.

O: Účinnost terapie Richterova syndromu, která je měřená mírou celkových léčebných odpovědí, dobou do progresu a celkovým přežitím osob s CLL.

9. Terapie autoimunitní cytopenie

P: Všichni pacienti s CLL a autoimunitní cytopenií.

I: Indikace léčby autoimunitních cytopenií u CLL a léčba kortikoidy.

C: Ostatní léčebné možnosti pro autoimunitní cytopenie (intravenózní imunoglobuliny, monoklonální protilátky).

O: Účinnost terapie autoimunitní cytopenie, která je měřená mírou celkových léčebných odpovědí, dobou do progresu a celkovým přežitím osob s CLL.

10. Podpůrná léčba

P: Všichni pacienti s CLL (bez ohledu na věk, pohlaví či etnikum).

I: Podpůrná léčba imunoglobuliny a transfuzními přípravky.

C: Profylaktické podávání antibiotik a antimykotika a vakcinace pacientů.

O: Účinnost podpůrné léčby, která je měřená mírou infekčních komplikací, krvácivých projevů nebo počty hospitalizací.

11. Časový plán a rozsah následné péče/sledování

P: Všichni pacienti s CLL (bez ohledu na věk, pohlaví či etnikum).

I: Tříměsíční intervaly kontrol krevního obrazu a klinických vyšetření.

C: Šetíměsíční interval kontrol krevního obrazu a klinického vyšetření.

O: Výstupem tohoto KDP je zajištění sledování a následné péče vycházející z moderních poznatků pro všechny pacienty s CLL ve všech regionech České republiky.

Následně bylo podle sekundárních vylučovacích a zahrnujících kritérií specifikováno:

- Aktuálnost zdrojového KDP.
- Metodika tvorby zdrojového KDP – KDP vytvořené pomocí standardizovaných metod a nástrojů, vycházejících z metodiky *GRADEworking group*.

Vyhledávání existujících relevantních KDP

Vyhledávání existujících klinických doporučených postupů bylo provedeno v níže uvedených databázích a zdrojích. Senzitivní vyhledávací strategie sestávala s klíčovými slovy: chronic lymphocytic leukaemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic lymphocytic leukaemia, lymphoid leukemia/s, lymphoid leukaemia/s, CLL, diagnosis, treatment, guideline/s, recommendation/s.

Následovalo dvoufázové hodnocení relevance identifikovaných KDP vzhledem k primární a sekundárním vylučovacím a zahrnujícím kritériím.

Zdroje vyhledávací strategie

- PubMed
- National Guidelines Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (G-I-N)
- Ontario Guidelines Advisory Committee (GAC) Recommended Clinical Practice Guidelines
- European Society for Medical Oncology
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
- National Institute for Clinical Evidence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Canadian Agency for Drugs and Technology in Health
- Canadian Medical Association Infobase
- Food and Drug Administration
- Directory of evidence-based information Web sites
- Haute Autorité de Santé (HAS)
- CHU de Rouen - Catalogue & Index des Sites Médicaux Francophones (CISMef)
- Bibliotheque médicale AF Lemanissier
- Direction de la lutte contre le cancer - Ministère de la santé et des services sociaux du Québec
- SOR:Standards, Options et Recommandations
- Registered Nurses Association of Ontario
- Agency for Quality in Medicine
- Odborná lékařská společnost ČLS JEP
- Jiný:

Výsledek vyhledávání

Senzitivní vyhledávací strategií a vyhledáváním ve výše uvedených 21 zdrojích bylo indentifikováno 10 klinických doporučených postupů. Na základě hodnocení relevance identifikovaných KDP vzhledem k primárním a sekundárním vylučovacím a zahrnujícím kritériím bylo jedno KDP zhodnoceno jako relevantní. Jedná se o německé KDP Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 1.0 – März 2018, AWMF-Registernummer: 018-032OL [1].

existuje relevantní KDP

je kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A) [3, 4]

→ adaptace KDP pomocí standardizovaného nástroje ADAPTE (Líčeník, Kurfürst, & Ivanová, 2013) [5]

není kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

existuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review* → tvorba nového KDP

neexistuje relevantní KDP

existuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ tvorba nového KDP

* Provede se vyhledání systematického review v platformě EPISTEMONIKOS a v případě jeho dostupnosti následné zhodnocení standardizovaným nástrojem dle metodiky KDP

Kritické hodnocení existujících KDP

Bylo provedeno kritické hodnocení relevantního KDP Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 1.0 – März 2018, AWMF-Registernummer: 018-032OL [1] z hlediska kvality, aktuálnosti, obsahu, shody a přijatelnosti/použitelnosti všech doporučení ve zdrojovém KDP.

Hodnocení kvality: Kvalita zdrojového KDP byla zhodnocena standardizovaným nástrojem AGREE II (viz Příloha A). Hodnocení kvality provedli 4 hodnotitelé (klinici i metodici). Celkově byl hodnocený klinický doporučený postup doporučen k používání v praxi a je vhodný k adaptaci pro používání v České republice (viz Příloha A).

Hodnocení aktuálnosti: Zhodnocení aktuálnost zdrojového KDP bylo provedeno srovnáním KDP s českými doporučeními pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie, které připravuje Česká skupina pro chronickou lymfocytární leukemii, z.s. a Česká hematologická společnost ČLS JEP a dále doporučeními mezinárodními (guidelines IWCLL, ECMO guidelines, NCCN guidelines). Výsledek hodnocení aktuálnosti: identifikované německé KDP bylo dokončeno a zveřejněno v roce 2018 a nejaktuálnější ve srovnání s českými a zahraničními KDP. Frekvence aktualizace posuzovaného KDP je stanovena na 3 roky.

Hodnocení obsahu: Zhodnocení obsahu zdrojového KDP bylo provedeno porovnáním zaměření a klinických oblastí zdrojového KDP včetně jeho doporučení se zaměřením a klinickými oblastmi připravovaného českého KDP. Výsledek hodnocení obsahu: zaměření a formulované klinické oblasti v posuzovaném KDP se shodují se zaměřením a specifikací klinických oblastí připravovaného českého KDP.

Hodnocení shody: Bylo provedeno hodnocení shody mezi vyhledávací strategií a výběrem vědeckých důkazů, na základě kterých byla formulována doporučení. Dále pak byla hodnocena shoda mezi vybranými vědeckými důkazy a tím, jak tvůrci tyto důkazy shrnují a interpretují; a v neposlední řadě mezi interpretací důkazů a doporučeními. Výsledek hodnocení shody: Selekce vědeckých důkazů podkládající doporučení v posuzovaném KDP vychází ze senzitivní a transparentně dokumentované vyhledávací strategie. Až na několik drobných chyb byla nalezena shoda mezi vědeckými důkazy a jejich interpretací a také mezi samotnou formulací doporučení.

Hodnocení přijatelnosti a použitelnosti doporučení: Bylo provedeno hodnocení přijatelnosti a použitelnosti KDP. Výsledek hodnocení: Vzhledem k podobnosti zdravotnických systémů v Německu a České republice by KDP mělo být zavedeno do praxe (přijatelnost) a pracoviště, kterým je KDP určeno, jsou schopná doporučení zavést do praxe (použitelnost). K hodnocení přijatelnosti a použitelnosti byla použita Hodnotící tabulka – Přijatelnost/použitelnost (Collaboration, 2009; Líčeník et al., 2013), viz příloha B.

Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP

Všichni členové týmu i panelu souhlasili s přijetím celého KDP, včetně všech jeho doporučení, „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 1.0 – März 2018, AWMF-Registernummer: 018-032OL“ [1].

Toto rozhodnutí vycházelo z hodnocení kvality, aktuálnosti, obsahu, shody, přijatelnosti a použitelnosti doporučení ve zdrojovém KDP.

Metodika a metodologie tvorby zdrojového KDP

Na vypracování zdrojového KDP se podíleli lékaři Kompetenčního centra onkologie, zástupci pojišťoven (GKV-Spitzenverband; Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherung) a německého Sdružení lékařské služby zdravotních pojišťoven (MDK-Gemeinschaft, Medizinischer Dienst der Krankenversicherung). Podíleli se na konzultacích o jednotlivých aspektech se sociálně-lékařským významem.

Do přípravy zdrojového KDP se také zapojili Německá CLL studijní skupina (Deutsche CLL-Studiengruppe, DCLLSG), Kompetenční síť maligní lymfomy (KML; Kompetenznetz Maligne Lymphome) a tři zástupci organizace Německá pomoc s leukémií a lymfomy (Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe; DLH) z důvodu zohlednění názorů pacientů. Vedoucí odbornou společností je Německá společnost pro hematologii a klinickou onkologii [Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)].

Metodika je podrobně popsána v „reportu“ zdrojového KDP „Leitlinienreport zur S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronisch lymphatischen Leukämie“, který je spolu se zdrojovým KDP k dispozici na stránkách (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/>) [1].

Klasifikace úrovně vědeckých důkazů podle Oxfordu CEBM (verze 2009)

Ke zhodnocení rizika zkreslení a zmatení výsledků identifikovaných studií byl v tomto zdrojovém doporučeném postupu [1] použit systém Oxford Centre for Evidence-based Medicine ve verzi z roku 2009 (CEBM) (Oxfordské centrum pro medicínu založenou na důkazech) (Tabulka 2). Tento systém umožňuje klasifikovat úroveň různých typů vědeckých důkazů (účinnost léčby, prediktivní síla, diagnostická přesnost, atd.). Výsledky klasifikace vědeckých důkazů lze nalézt v tabulkách důkazů ve zprávě k doporučenému postupu [1]. Klasifikace úrovně vědeckých důkazů představuje podklad pro určení kvality a míry spolehlivosti důkazů pomocí metody GRADE (viz následující kapitola 1.2.)

Tabulka 1. Schéma úrovně vědeckých důkazů; Oxfordské centrum pro medicínu založenou na důkazech (verze březen 2009).

Level	Therapy / Prevention, Etiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies

1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multiway sensitivity analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% fol-low-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	“Outcomes” Research; Ecological studies	“Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor-quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor-quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”

Klasifikace vědeckých důkazů podle GRADE

Po určení počáteční úrovně vědeckých důkazů podle Oxford CEBM byla provedena klasifikace jejich kvality a spolehlivosti pomocí systému GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Dle metodiky GRADE byla také posouzena důležitost jednotlivých výstupů (outcomes) v identifikovaných studiích z hlediska pacienta.

Identifikace níže uvedených faktorů vedla ke snížení kvality vědeckého důkazu:

- Nerandomizovaná studie
- Potenciálně vysoké riziko zkreslení výsledků
- Heterogenita nebo nekonzistence vědeckých důkazů v jednotlivých posuzovaných studiích
- Nepřesnost odhadované účinnosti s širokým intervalem spolehlivosti
- Nepřímost vědeckých důkazů

Následující faktory vedly ke zvýšení kvality vědeckých důkazů:

- Gradient dávky a odezvy nebo velký rozsah účinnosti

Hodnocení úrovně důkazů podle GRADE je uvedeno v tabulce 2.

Tabulka 2. Stupně důkazů dle GRADE (<http://www.gradeworngroup.org>).

Kvalita důkazů	Vysvětlení	Symbol
Vysoká kvalita/high	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.	⊕⊕⊕⊕
Střední kvalita/moderate	Další výzkum pravděpodobně může mít důležitý vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.	⊕⊕⊕
Nízká kvalita/low	Další výzkum velmi pravděpodobně má důležitý vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a pravděpodobně změní odhad.	⊕⊕⊕
Velmi nízká kvalita/very low	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý .	⊕⊕⊕

Schéma klasifikace doporučení

Ve zdrojovém KDP vycházela všechna doporučení a stanoviska založena na vědeckých důkazech (*evidence-based*) z kvality důkazů podle metodiky GRADE. Na základě kvality vědeckých důkazů byla stanovena síla doporučení (viz tabulka 3). Samotná doporučení byla formulována dle jeho síly.

Všechna doporučení ve zdrojovém KDP byla posouzena a schválena zástupci s hlasovacím právem formou konsensuální konference [6], moderované certifikovanými poradci, dle pravidel německého programu

KDP v onkologii „Leitlinienprogramm Onkologie“. Na základě hlasování byla každému doporučení založeném na vědeckých důkazech přiřazena konsensuální síla (viz tabulka 4)

Tabulka 3. Schéma klasifikace doporučení.

Síla doporučení	Vysvětlení	Způsob vyjádření
A	Silné doporučení	Má se udělat
B	Doporučení	Mělo by se udělat
?	Otevřené doporučení	Mohlo by se udělat/nedělat

Tabulka 4. Síla konsensu v rámci strukturované konference oprávněných hlasujících.

Síla konsensu	Procentuální souhlas
Silný konsensus	> 95 % oprávněných hlasujících
Konsensus	> 75-95 % oprávněných hlasujících
Většinový souhlas	> 50-75 % oprávněných hlasujících
Neshoda	< 50 % oprávněných hlasujících

Stanoviska

Stanoviska jsou vyjádření nebo vysvětlení konkrétních skutečností nebo otázek bez okamžité výzvy k jednání. Jsou přijímána v souladu s postupem pro doporučení v rámci formálního konsenzu a mohou být založena buď na výsledcích studií nebo na mínění odborníků (*expert opinion*).

Konsensus expertů (EK)

Stanoviska/doporučení, u nichž bylo posouzení založeno na konsenzu skupiny odborníků připravujících tyto doporučené postupy, byla označena jako expertní konsensus (EK). Pro EK nebylo provedeno systematické review. Doporučení založená na EK nepoužívají symboly ani písmena, které by představovala sílu doporučení a kvalitu důkazů. Síla doporučení vychází výhradně ze slovní formulace, která byla použita v tabulce 3 [je doporučeno / navrženo / mohlo by se].

Nezávislost a uvedení možných střetů zájmů

Projekt přípravy zdrojových KDP je financován výhradně v rámci Programu doporučených postupů v onkologii. Zvláště koordinace projektů, včetně vyhledávání a přípravy důkazů nebo cestovních výdajů.

Potenciální konflikty zájmů všech stran zapojených do přípravy zdrojového KDP (koordinátor, držitelé mandátů, další členové přípravné skupiny, autoři) byly zjišťovány a písemně dokumentovány a jsou dohledatelné na stránkách zdrojového KDP [1] Posouzení vlivu střetů zájmů na neutralitu odborníka byly předmětem sebehodnotící zprávy. Žádní odborníci nebyli vyloučeni z týmu připravujícího zdrojové KDP z důvodu závažného střetu zájmů.

Možný nevhodný vliv střetu zájmů byl snížen skutečností, že řešerše, výběr, hodnocení a posouzení literatury prováděli nezávislí metodologové. Formální tvorba KDP s externí nezávislou moderací a

veřejným hodnocením doporučených postupů tvoří další aspekty pro snížení nevhodného vlivu střetu zájmů.

Při hlasování o doporučeních měli členové přípravného panelu oprávnění k hlasování možnost zdržet se hlasování kvůli střetu zájmů. Pro maximální transparentnost se provádělo dvojí hlasování u doporučení, kdy alespoň jeden z držitelů mandátu s hlasovacím právem odhalil záležitosti, které mohou být považovány za střet zájmů (např. člen poradního orgánu [Advisory Board] pro lék adresovaný v doporučení, vlastnictví akcií, držitel patentu nebo financování třetích stran ve výši více než 50 000 EUR): jednou hlasovali všichni držitelé mandátu, podruhé se hlasování neúčastnili členové s možným střetem zájmů. Výsledek druhého hlasování byl brán jako závazný. Při žádném hlasování se ale neobjevily rozdíly mezi těmito dvěma hodnoceními.

Doporučení

Byla přijata/adoptována všechna doporučení ze zdrojového KDP „Leitlinienreport zur S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronisch lymphatischen Leukämie“. Klasifikace síly doporučení byla upravena dle systému GRADE a národní metodiky pro tvorbu KDP [7, 8].

Tabulka 5. Klasifikace síly a formulace doporučení (upraveno dle GRADE [7]).

Síla doporučení	Symbol	Způsob vyjádření
Silné doporučení PRO	↑↑	doporučeno udělat
Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?	navrženo udělat
Bez doporučení	?	mohlo by se udělat
Slabé/podmíněné PROTI	↑?	navrženo nedělat
Silné doporučení PROTI	↑↑	doporučeno nedělat

1 Vstupní a průběžná diagnostika, staging a prognostické faktory

1.1 Vstupní diagnostika a potvrzení diagnózy CLL

1.1.	Doporučení založené na konsensu expertů
EK	CLL diagnostika <i>se má udělat</i> v případě etiologicky jinak nevysvětlitelné přetrvávající lymfocytózy (> 50 % leukocytů nebo >5 x 10 ⁹ /l), a/nebo lymfadenopatie a/nebo splenomegalie a/nebo autoimunitní cytopenie.
	Silný konsensus

1.2.	Doporučení založené na konsensu expertů
EK	Následující vyšetření <i>se mají udělat</i> při vstupní diagnostice CLL: <ul style="list-style-type: none"> • anamnéza, • fyzikální vyšetření s kompletním posouzením stavu periferních lymfatických uzlin a odhadu velikosti jater a sleziny, • strojový krevní obraz (minimálně hemoglobin, počet bílých krvinek, počet trombocytů), • mikroskopický diferenciální krevní obraz, • imunofenotypizace periferní krve.
	Konsensus

1.3. Doporučení založené na konsensu expertů

EK	Následující vyšetření <i>by se měla</i> provést při vstupní diagnostice CLL: <ul style="list-style-type: none">• biochemické vyšetření krve,• přímý antiglobulinový test,• ultrazvuk břicha.
	Konsensus

1.4. Doporučení založené na konsensu expertů

EK	Následující vyšetření <i>mohou být</i> provedena při vstupní diagnostice CLL: <ul style="list-style-type: none">• rentgenové vyšetření nebo výpočetní tomografie (CT)/ magnetická rezonance (MRI)• cytologické a/nebo histologické vyšetření kostní dřeně nebo lymfatických uzlin,• analýza cytogenetických a molekulárně genetických prognostických faktorů nebo sérových markerů.
	Silný konsensus

1.1.1 Indikace

Indikace pro vstupní diagnostiku vyplývá z klinického, laboratorního nebo zobrazovacího podezření na CLL, maligní lymfom nebo jinou hematologickou neoplazii. Příznaky typicky zahrnují etiologicky nejasnou lymfadenopatii a/nebo splenomegalii, B příznaky, etiologicky nejasnou autoimunitní cytopenii (např. autoimunitní hemolytická anémie) stejně jako perzistentní lymfocytózu.

1.1.2 Klinické parametry

1.1.2.1 Anamnéza a fyzikální vyšetření

Při vstupní diagnostice CLL by se měla odebrat anamnéza a provést komplexní fyzikální vyšetření.

Z dotazů na pacienta je potřeba vyzdvihnout otázky na minulé malignity a jejich terapii, členy rodiny s CLL nebo jinými malignitami a expozici radioaktivnímu záření nebo chemikáliím (např. benzenové sloučeniny). Dále by měl být pacient cíleně dotazován na typ a četnost infekcí a přítomnosti B symptomů (tzv. B symptomy: neúmyslná ztráta hmotnosti $\geq 10\%$ za posledních 6 měsíců, závažné noční pocení bez průkazu infekce, zvýšení teploty $>38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bez průkazu infekce, fyzické vyčerpání při každodenních úkolech). [2]

V rámci fyzikálního vyšetření by měly být kromě obecného interního stavu dokumentována i lymfadenopatie (zvětšené lymfatické uzliny $>1\text{ cm}$) v následujících lokalizacích bilaterálně: cervikální (v užším slova smyslu sem patří oblasti nuchální/okcipitální, pre/retroaurikulární, krční, submandibulární, supra-/ infraklavikulární, orofaryngeální, popř. Waldeyerův kruh), axilární a inguinální. Kromě toho by měla být klinicky odhadnuta a zdokumentována velikost sleziny a jater. Obvyklý a reprezentativní způsob je hmatatelná vzdálenost mezi kaudálním okrajem orgánů a žeberním obloukem v medioklavikulární čáře.

Vzhledem k tomu, že kvalita vyšetření mízních uzlin a zejména sleziny a jater závisí na lékaři a individuálních charakteristikách pacienta (např. ztížené vyšetření u obézních pacientů), rozsah lymfatických uzlin, a zejména jater/sleziny by měl být dodatečně stanoven sonograficky.

1.1.2.2 Posouzení celkového stavu a fyzické aktivity

Celkový stav a fyzická aktivita pacienta v každodenním životě lze objektivizovat pomocí skóre ECOG (tabulka 6) [9]. Vyhodnocení fyzické zdatnosti pacienta k určení tolerovatelné intenzity léčby by mělo být provedeno až v době zahájení léčby.

Tabulka 6. ECOG performance status: Posouzení celkového stavu dle Východní kooperativní onkologické skupiny (*Eastern Cooperative Oncology Group*; ECOG).

Kategorie	Popis
0	Plně aktivní. Schopen provádět všechny činnosti jako před nástupem onemocnění bez omezení.
1	Omezení při namáhavých fyzických aktivitách. Nehospitalizován a schopný provádět lehkou nebo sedavou práci (například lehká domácí práce, kancelářská práce).
2	Nehospitalizován a plně soběstačný, ale neschopný dělat jakoukoli práci. Je aktivní, tráví mimo lůžko více než 50 % denní doby.
3	Omezeně soběstačný. Více než 50 % denní doby sedí nebo leží.
4	Zcela nesoběstačný, odkázán na cizí péči; trvale upoután na lůžko.
5	Mrtvý

1.1.3 Laboratorní diagnostika (periferní krev)

1.1.3.1 Vyšetření krevního obrazu

Při podezření na CLL se má provádět vyšetření krevního obrazu, které zahrnuje minimálně následující parametry: počet bílých krvinek, hemoglobin, počet krevních destiček (trombocytů). Dále má následovat vyšetření diferenciálního počtu leukocytů analyzátozem s absolutní a relativní kvantifikací počtu lymfocytů. Nicméně, automatizovaně provedený diferenciální počet leukocytů nemusí být možný nebo může být nepřesný kvůli variabilitě velikosti nebo modifikované granulaci CLL buněk ve srovnání s normálními lymfocyty. V každém případě je třeba provést mikroskopické stanovení diferenciálního rozpočtu leukocytů z krevních nátěrů, pomocí něhož je stanovena v rámci popisu lymfocytů zejména diagnosticky relevantní část prolymfocytů [2]: pokud je podíl prolymfocytů vyšší než 55 % z celkového počtu lymfocytů, jedná se o B-prolymfocytární leukémii (B-PLL). Retikulocyty musí být stanoveny automaticky nebo mikroskopicky k posouzení rezervy kostní dřeně, zejména v případech anémií.

1.1.3.2 Imunofenotypizace

Pro určení diagnózy CLL je povinná detekce populace klonálních B-buněk s charakteristickým imunofenotypem. Diagnóza by proto měla být provedena primárně imunofenotypizací lymfocytů z

periferní krve [2]. Není-li možné potvrdit diagnózu z periferní krve, lze při přetrvávajícím podezření na CLL provést cytologické a/nebo histologické vyšetření kostní dřeně, zvětšené lymfatické uzliny nebo extranodální suspektní léze, jakož i sběr cytogenetických a molekulárně genetických markerů.

Následující antigeny resp. povrchové znaky se analyzují imunofenotypizací na lymfocytech: CD5, CD19, CD20, CD22, CD23, CD79b, FMC7 a sIgM. Jiné informační antigeny, zejména pro detekci klonality a pro odlišení od příbuzných jednotek jsou: řetězce kappa, řetězce lambda, CD10, CD43, CD200 a ROR1. Typická CLL má následující koexpresi znaků: CD5+, CD19+, CD20-/slabě, CD23+, CD79b-/slabě, FMC7-/slabě a sIgM-/slabě. Zde "-/slabě" označuje chybějící (<20 % zkoumaných buněk) nebo slabá (nízká fluorescenční intenzita) exprese příslušného antigenu. Obecně platí, že CLL buňky vykazují restriktci lehkého řetězce stejně jako exprese CD43, CD200 a ROR1, přičemž tyto antigeny mohou být exprimovány na příbuzných leukemizovaných lymfomech. Expresce CD10 se obvykle na buňkách CLL nenachází [10-14].

V nejednoznačných případech by měla být pravděpodobnost diagnózy CLL vypočítána podle skóre dle E. Matutesové (modifikováno podle E. J. Moreaua) (tabulka 7) [13, 14]. 92 % případů CLL má skóre 4 až 5 a pouze 6 % případů CLL má skóre 3. Při skóre 0-2 je přítomnost CLL velmi nepravděpodobná.

Tabulka 7. Imunofenotypizace: skóre CLL podle Matutesové resp. Moreaua.

Expresce	Body
CD5 pozitivní (+)	1
CD23 pozitivní (+)	1
CD22 nebo CD79b slabě	1
sIgM slabě	1
FMC7 slabě nebo negativní (-)	1

Stanovením absolutního počtu lymfocytů v krevním obraze a relativním podílem monoklonálních B lymfocytů pomocí imunofenotypizace lze vypočítat absolutní počet monoklonálních B lymfocytů.

Pro diagnózu CLL je nutný nález minimálně $5 \times 10^9/l$ (ekvivalent $5000/\mu l$) monoklonálních B lymfocytů v periferní krvi. Není-li tato hodnota dosažena, lze diferenciatně diagnosticky zvažovat monoklonální B lymfocytózu (MBL), lymfom z malých lymfocytů (*small lymphocytic lymphoma*, SLL) nebo jiné lymfoproliferativní nemoci [15].

Znaky CD38 a ZAP70 získaly význam jako prognostické parametry [16, 17], ale nejsou nutné pro diagnostiku CLL.

1.1.3.3 Biochemická, imunologická a serologická vyšetření

V době úvodní diagnostiky by měly být provedeny orientační laboratorní testy k odhalení významné orgánové dysfunkce (např. poškození funkce ledvin), poruch spojených s CLL (např. autoimunitní hemolýza, deficit protilátek) a posouzení jejich vývoje v průběhu léčby. Zvláště důležité parametry biochemické zahrnují: kreatinin, gamma-glutamyltransferázu (GGT), aspartátaminotransferázu (AST), alaninaminotrasferázu (ALT), bilirubin, kyselinu močovou, haptoglobin a laktátdehydrogenázu (LDH). Kvantitativní analýza sérových imunoglobulinů (IgA, IgG, IgM) může v rámci CLL zjistit deficit sérových protilátek. Přímý antiglobulinový test (přímý Coombsův test) by měl být doplněn k vyloučení autoimunitní hemolýzy. Výše uvedené testy by se však měly provést nejpozději před zahájením léčby (viz bod 1.4) [18].

Zvýšené hladiny sérového $\beta 2$ -mikroglobulinu ($\beta 2$ MG) a thymidinkinázy (TK) jsou asociovány jako nespecifické nádorové markery s nepříznivou prognózou CLL [19]. Pro diagnostiku CLL ale nejsou významné. Jejich určení ve fázi počáteční diagnostiky lze provést v klinicky odůvodněných případech a/nebo v případě potřeby léčby (viz oddíly použití prognostických skóre a postup léčby při progresi/relapsu).

1.1.3.4 Cytogenetika

U CLL se mohou provádět cytogenetická vyšetření nádorových buněk. Tato vyšetření umožňují identifikovat strukturální a/nebo numerické změny v počtu chromozomů. Pro vlastní diagnostiku CLL ale není cytogenetické vyšetření potřebné [20].

Pro stanovení diagnózy může být zapotřebí cytogenetické vyšetření jen pokud existuje diferenciálně diagnostické podezření na přítomnost příbuzného onemocnění s odlišnou chromozomální změnou [např. lymfom z plášťových buněk (*mantle-cell lymphoma*, MCL) s t(11;14)(q13; q32)].

Pokud je diagnóza CLL potvrzena, jsou počáteční cytogenetická vyšetření indikována pouze v klinicky odůvodněných případech a/nebo v případě potřeby terapie (viz oddíly použití prognostických skóre a postup léčby při progresi/relapsu).

1.1.3.4.1 Karyotypizace/chromozomální vyšetření

Karyotypizace/chromozomální vyšetření znamená úplné vyšetření souboru chromozomů buněčné populace s analýzou numerických a strukturálních odchylek. K tomuto účelu je nutná krátkodobá kultivace buněk, které mají být vyšetřeny po následném zastavení dělení v metafázi. U CLL by měla být výchozím materiálem periferní krev (upřednostňovaná antikoagulační látka: heparin), ale aspirát kostní dřeně je rovněž vhodný. V souladu s mezinárodními metodologickými normami je cílem analyzovat nejméně 20 metafází. Pokud je zjištěna klonální aberace, stačí prověřit nejméně 10 metafází. Výsledek vyšetření musí být uveden podle současné ISCN nomenklatury (*International System for Human Cytogenetic Nomenclature*, Mezinárodní systém lidské cytogenetické nomenklatury).

1.1.3.4.2 Fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH)

Při fluorescenční *in situ* hybridizaci (FISH, *fluorescent in situ hybridisation*) se zkoumají jednotlivé lokusy chromosomů (informativní lokusy v CLL) pomocí fluorescenčně značené hybridizační sondy. U CLL by měla být jako výchozí materiál použita periferní krev, ale aspirát kostní dřeně je také vhodný. Analýza se provádí v interfázi, která nevyžaduje předchozí kultivaci. Podle mezinárodních metodologických standardů by mělo být analyzováno nejméně 100 interfázních jader. Výsledek vyšetření musí být uveden podle současné ISCN nomenklatury (*International System for Human Cytogenetic Nomenclature*, Mezinárodní systém lidské cytogenetické nomenklatury).

1.1.3.5 Molekulární genetika

1.1.3.5.1 Cílené mutační analýzy a průkazy klonality

Molekulární genetika zahrnuje cílené vyšetření somatických mutací nebo jiných aberací určitých genů, které mohou být u CLL patologicky změněny. Za tímto účelem jsou amplifikovány vybrané oblasti genu pomocí specifických oligonukleotidů (primery) a polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) genomové DNA nebo cDNA; získané amplifikáty jsou analyzovány sekvenováním, obvykle metodou dle Sangera (*chain-termination method*) [21]. Této metodě je přisuzuje citlivost 10-20 %. Alternativně se používají metody založené na chromatografii a sekvenční techniky nové generace (NGS, *next-generation sequencing*), jejichž citlivost je výrazně vyšší v závislosti na genu a metodice (až do $\leq 0,01$ %). Vyšetření lze provést z periferní krve, aspirátu kostní dřeně nebo jiného kapalného materiálu obsahujícího CLL buňky (např.

likvor (mozkomíšni mok, ascites). Podle současného stavu znalostí nevykazuje CLL žádné pro nemoc specifické mutace, aberace nebo fúzní transkripty. Mutační stav variabilních oblastí imunoglobulinového těžkého řetězce (*IGHV*, mutovaný versus nemutovaný v asi 50 % případů) má prognostický ale žádný diagnostický význam [17, 22]. Cílené či genomové sekvenování umožnilo detekovat v posledních letech mnoho dalších mutací genů, jako jsou *ATM*, *BIRC3*, *MYD88*, *NOTCH1*, *SF3B1*, *TP53*. Mutace těchto genů mají význam hlavně prognostický nikoli diagnostický [23].

Molekulárně genetické muzační analýzy jsou proto indikovány v počáteční diagnostice pouze ve výjimečných případech nebo v případě potřeby zahájení terapie (viz oddíl použití prognostických skóre a postup léčby při progresi/relapsu) anebo pokud je nutné upřesnění CLL diagnózy a diferenciaci od jiných lymfomů.

Kvalitativní důkaz VDJ rekombinace (přeskupení, či rearrangement) těžkého řetězce imunoglobulinu (*IGH*) B buněčného receptoru může být užitečný při diagnostice k průkazu klonality, pokud není imunofenotyp dostatečně přesvědčivý nebo nemůže být vyšetřen (např. jako součást diagnostického postupu při extranodální manifestaci v serózních tělních tekutinách, jako je cerebrospinální tekutina nebo ascites). Tato detekce klonality by měla být v případě potřeby prokázána podle doporučení konsensu BIOMED-2 [24].

Pokud se má analyzovat prognóza individuálního pacienta např. pomocí prognostického skóre (IPI), lze provést vyšetření somatického mutačního stavu *IGHV* a *TP53* podle stávajících doporučení Evropské iniciativy pro výzkum CLL (ERIC, *European Research Initiative on CLL*). Mutační stav *IGHV* je třeba hodnotit jako převážně stabilní parametr v průběhu onemocnění CLL. Proto je pro většinu pacientů dostatečná jednorázová analýza ke kategorizaci *IGHV* mutovaný versus nemutovaný.

1.1.3.5.2 Genomika

V odstavci 1.1.3.5.1 popsané cílené vyšetřování CLL DNA nebo cDNA pro mutace nebo aberace je třeba vnímat jako součást genomické analýzy CLL. Genomika v užším slova smyslu, tj. genomové vyšetřování genetických změn leukemických buněk, je v současné době předmětem vědeckých výzkumů a zatím nemá žádný význam pro počáteční diagnostiku CLL.

1.1.3.5.3 Nádorová diagnostika (germinální) při familiárním výskytu CLL

U příbuzných prvního stupně u pacientů s CLL se zvyšuje riziko vzniku CLL přibližně 8,5krát [25]. Proto je třeba zaměřit se na rodinnou anamnézu s ohledem na výskyt CLL, a to zvláště u mladých pacientů s CLL. Pokud dojde k akumulaci CLL onemocnění v rodině, měla by být prodiskutována možnost návštěvy u genetika s cílem zhodnotit, zda je indikována analýza zárodečných mutací. Bylo popsáno několik variant v genech spojených s predispozicí k CLL [26-30].

1.1.4 Histologie a cytologie

Není-li možné potvrdit diagnózu CLL z periferní krve, lze při přetrvávajícím podezření na CLL provést cytologické a/nebo histologické vyšetření kostní dřeně, zvětšené lymfatické uzliny nebo extranodální suspektní léze, jakož i analýzu cytogenetických a molekulárně genetických znaků. Pokud lze diagnózu CLL potvrdit imunofenotypizací lymfocytů periferní krve, není v rámci počáteční diagnostiky nutné provádět histopatologické vyšetření lymfatických uzlin, kostní dřeně nebo jiné tkáně. V případě pochybností je však možné vyšetření indikovat k odlišení CLL od příbuzných lymfomů, k diagnostice při podezření na Richterovu transformaci nebo v případně extranodálního postižení. Zásadně by však měla být provedena cytologická analýza periferní krve (viz 1.1.3.1), aby se zjistil diagnosticky významný podíl prolymfocytů: jestliže tento počet překračuje 55 % lymfocytů, jedná se o B-prolymfocytární leukemii (B-PLL).

1.1.5 Zobrazovací metody

Použití zobrazovacích metod v počáteční diagnostice CLL nebylo dosud dostatečně hodnoceno. Diagnostika CLL se provádí hlavně fyzikálním vyšetřením a laboratorním vyšetřením periferní krve. Pokud je provedeno zobrazovací vyšetření, považují se za zvětšené lymfatické uzliny >1 cm při diagnostice, kdežto po léčbě se za zvětšené uzliny považují až ty o velikosti >1,5 cm. Při hodnocení velikosti jater a sleziny je třeba vzít v úvahu velikost těla a jakékoliv přidružené nemoci pacienta, zpravidla se slezina až do velikosti 12 cm nepovažuje za patologicky zvětšenou.

1.1.5.1 Sonografie

Ultrazvuk, ultrasonografie, sonografie (UZ, USG, SONO) by měla být použita jako snadno dostupná metoda nepoužívající ionizující záření k objektivizaci zvětšení jater (příčný průměr v medioklavikulární čáře) a sleziny (měření podélného průměru od jednoho pólu k druhému a příčného průměru v hilu). Dále je sonografie navíc vhodná k doplnění k palpačním nálezům pro zobrazování a měření zvětšených lymfatických uzlin (měření podélných a příčných os) v přístupných oblastech hlavy, krku, axil a inguin. Rovněž intraabdominální nebo retroperitoneální lymfatické uzliny, které obvykle nelze palpatovat nebo je možné je palpatovat pouze při vysokém zvětšení, mohou být detekovány ultrazvukem.

Nevýhodou ultrazvukového vyšetření je, že výsledky jsou závislé na vyšetřujícím a jsou jen omezeně reprodukovatelné.

1.1.5.2 Konvenční radiografie a počítačová tomografie

Při počáteční diagnostice CLL není obvykle nutné provádět rentgenové vyšetření (RTG) nebo vyšetření počítačovou tomografií (CT) krku, hrudníku, břicha a inguinálních oblastí. Tyto metody mohou být použity při specifických stavech, např. podezření na klinicky symptomatickou, ale sonograficky obtížně zobrazitelnou manifestaci lymfomu, nebo v rámci klinických studií. Při kontraindikacích použití kontrastní látky může být CT nahrazeno magnetickou rezonancí (MRI), ale každopádně, pokud je to možné, by se vyšetřovací metoda (sonografie, CT nebo MRI) neměla měnit v průběhu sledování a léčení pacienta, aby se zajistila lepší srovnatelnost.

1.1.5.3 Pozitronová emisní tomografie (PET)

Vyšetření PET FDG (2- [18F] fluor-2-deoxy-D-glukosa) nemá význam při diagnostice CLL. Je důležité výhradně při podezření na Richterův syndrom (transformace na vysoce zhoubný lymfom). FDG PET může pomoci identifikovat oblast lymfatických uzlin s nejvyšší metabolickou aktivitou, odkud lze následně vzít vzorek pro histologickou diagnostiku [31, 32].

1.2 Stanovení stadia CLL (staging)

1.5.	Doporučení založené na konsensu expertů
EK	Po potvrzení diagnózy CLL <i>se má</i> stanovit klinické stadium (staging) podle Bineta nebo Raie.
	Konsensus

1.2.1 Indikace

Klinické stadium popisuje rozsah CLL v různých oblastech lymfatických uzlin a sekundárních lymfatických orgánech, játrech a slezině a rovněž v kostní dřeni (což se projevuje přítomností anémie nebo trombocytopenie).

Dnes používané stagingové systémy dle Bineta a Raie byly zavedeny v 70. a 80. letech 20. století na základě klinických údajů bez nálezů vyšetření zobrazovacími metodami. Zohledňují klinicky palpovatelné zvětšení lymfatických uzlin (>1 cm), jater nebo sleziny, stejně jako krevní obraz. Počet lymfocytů v periferní krvi však není relevantní pro staging.

Neboť klinické stadium společně s přítomností symptomů určuje zahájení léčby, mělo by být stanoveno při každé návštěvě pacienta. Za tímto účelem je nezbytné pouze fyzikální vyšetření velikosti lymfatických uzlin, jater a sleziny, a analýza krevního obrazu; zobrazovací metody nejsou nutné. Určení klinického stadia je velmi jednoduché a nenákladné.

1.2.1.1 Klinická stádia – klasifikace dle Bineta

V Evropě častěji používaná klasifikace klinických stadií dle Bineta popisuje podle počtu postižených lymfatických uzlin a přítomnosti anémie/trombocytopenie tři skupiny s rozdílnou prognózou (tabulka 8) [33].

V historických průzkumech je medián přežití pacientů ve stádiu Binet A uváděn jako delší než 10 let, ve stádiu Binet B 5 až 7 let a ve stádiu Binet C při přítomnosti anémie nebo trombocytopenie 2,5 až 3 roky. Každopádně díky pokrokům v léčbě včetně podpůrné lze očekávat, že v současnosti budou tyto časové údaje lepší.

Tabulka 8. Klinická stadia CLL – klasifikace dle Bineta (1981).

Stadium	Počet postižených lymfatických oblastí (v klinickém vyšetření hmatatelně zvětšené) *	Hemoglobin [g/dl]	Trombocyty [G/l]
A	<3	≥10,0	≥100,0
B	≥3	≥10,0	≥100,0
C	Irelevantní	<10,0	<100,0

* zde definované lymfatické regiony jsou cervikální lymfatické uzliny (okcipitální/nuchální, submandibulární, cervikální, supraklavikulární, infraklavikulární, preaurikulární, retroaurikulární a/nebo orofaryngeální lymfatické uzliny jsou považovány za jednu oblast), axilární lymfatické uzliny, inguinální lymfatické uzliny, játra a slezina.

1.2.1.2 Klinická stádia - klasifikace dle Raie

Ve Spojených státech častěji používaná klasifikace klinických stadií dle Raie zohledňuje stejně jako stagingový systém dle Bineta přítomnost lymfadenopatie, hepato-/splenomegalie a anémie nebo trombocytopenie [34, 35]. Na rozdíl od stagingového systému dle Bineta rozlišuje pět skupin a jako prahová hodnota pro přítomnost relevantní anémie se používá hodnota hemoglobinu <11,0 g/dl místo <10,0 g/dl. Počátečních pět prognostických skupin bylo později také seskupeno do tří skupin; přítom byla stadia III a IV prohlášena za „vysoké riziko“ („high-risk“), stadia I a II za „střední riziko“ („intermediate

risk“) a stádium 0 za „nízké riziko“ („low risk“). Střední doba přežití těchto tří skupin v historických kohortách odpovídá hodnotám tří stádií dle Bineta.

Tabulka 9. Klinická stadia CLL – klasifikace dle Raie (1975).

Stadium	Lymfadenopatie	Hepato- nebo splenomegalie	Hemoglobin [g/dl]	Trombocyty [G/l]
0	Žádná	Žádná	≥11,0	≥100,0
I	≥1	Žádná	≥11,0	≥100,0
II	irelevantní	≥1	≥11,0	≥100,0
III	irelevantní	Irelevantní	<11,0	≥100,0
IV	irelevantní	Irelevantní	Irelevantní	<100,0

1.2.2 CLL prognostický index

1.6	Doporučení založené na vědeckých důkazech
Stupeň doporučení ?	Individuální odhad prognózy <i>může být</i> proveden pomocí prognostických skóre.
Úroveň důkazu 1 a	Mezinárodní pracovní skupina CLL-IPI 2016 (<i>International CLL-IPI working group 2016</i>)
	Konsensus

Vzhledem k biologicko-molekulární heterogenitě CLL jsou v jednotlivých klinických stádiích nemoci pozorovány zřetelně odlišné klinické průběhy. Bylo zjištěno množství prognostických faktorů, které diferencují pacienty s CLL na ty s prognosticky příznivým nebo naopak nepříznivým průběhem onemocnění [19]. Aby bylo možné lépe předvídat individuální průběh, byl vyvinut mezinárodním konsorciem systematický prognostický index zahrnující jak molekulární, tak klinické/biologické parametry, které mají vážený počet bodů odpovídající jejich prognostickému významu (Mezinárodní prognostický index, *International Prognostic Index* (IPI), CLL-IPI, tabulka 10) [36]. Každopádně zařazení pacienta do specifické prognostické skupiny, stejně jako výsledek jednotlivých prognostických markerů, které mají být stanoveny, dosud často nemá klinický důsledek. Proto se doporučuje použít stanovení CLL-IPI skóre pouze v klinicky odůvodněných případech a/nebo v případě zahájení terapie.

Tabulka 10. CLL-IPI skóre: Mezinárodní prognostický index pro pacienty s CLL – proměnné.

Nezávislý rizikový faktor	Projev	Body
---------------------------	--------	------

TP53 stav	Delece nebo mutace	4
IGHV - mutační stav	Nemutovaný	2
β2-mikroglobulin	>3,5 mg/L	2
Klinické stadium	Rai I-IV nebo Binet B-C	1
Věk	>65 let	1

Prognostický index rozlišuje 4 rizikové skupiny se statisticky významnými rozdíly v celkovém přežití (tabulka 11).

Tabulka 11. CLL-IPI skóre: Mezinárodní prognostický index pro pacienty s CLL- rizikové skupiny.

Rizikové skupiny	Celková bodová hodnota	Celkové přežití po 5 letech [%]
Nízké riziko	0-1	93,2
Střední riziko	2-3	79,3
Vysoké riziko	4-6	63,3
Velmi vysoké riziko	7-10	23,3

1.3 Průběžná diagnostická vyšetření u CLL nevyžadující léčbu

1.7 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Pokud pacient s CLL v době počáteční diagnózy nevyžaduje léčbu, <i>měla by</i> být provedena následná pravidelná kontrola lékařem v prvním roce po stanovení diagnózy každých 3 až 6 měsíců a v následujících letech každých 3 až 12 měsíců. Pokud existuje podezření na rychlou progresi onemocnění nebo na včasnou potřebu léčby, <i>mohou</i> být tyto intervaly zkráceny.
	Konsensus

1.8 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Následující vyšetření <i>by měla</i> být provedena u pacientů s CLL, kteří nevyžadují léčbu: <ul style="list-style-type: none"> • anamnéza • fyzikální vyšetření s kompletním posouzením stavu periferních lymfatických

	<p>uzlin a odhad velikosti jater a sleziny</p> <ul style="list-style-type: none"> • přístrojová krevní obraz (minimálně hemoglobin, počet bílých krvinek, počet trombocytů) • diferenciální rozpočet leukocytů (přístrojový nebo mikroskopický) • určení aktuálního klinického stadia
	Silný konsensus

1.9 Doporučení založené na konsenzu expertů	
EK	<p>Následující dodatečná vyšetření <i>mohou</i> být provedena u pacientů s CLL, kteří nevyžadují léčbu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • biochemické vyšetření • retikulocyty a haptoglobin • zobrazovací metody – RTG, UZ nebo CT/MRI
	Konsensus

1.3.1 Indikace k léčbě

Po vstupní diagnostice CLL není léčba v mnoha případech zpočátku nutná, nejprve se tedy volí tzv. vyčkávací strategie „pozoruj a čekej“ (“*watch and wait*”). Pacienti by měli být znovu objednáni k posouzení průběhu onemocnění v intervalech po 3 až 12 měsících, a to v závislosti na individuálním stavu pacienta a dynamice onemocnění (viz oddíl Harmonogram a rozsah následného sledování). I po úspěšné léčbě CLL následuje obdobný postup po reparaci krevního obrazu a odeznění eventuálních toxicit. Pokud z výše uvedených vyšetření vyplývají známky klinické progresse nebo relapsu s potřebou léčby, je potřeba doplnit další vyšetření (viz dále oddíl Diagnostika v případě klinické progresse nebo relapsu s terapeutickou indikací). V případě nejasné diagnózy či podezření na transformaci do vysoce maligního onemocnění anebo na klinicky relevantní extranodální onemocnění, by měla být diagnostika provedena v souladu s doporučeními v bodě 1.1.

1.3.2 Klinické parametry

1.3.2.1 Anamnéza a fyzikální vyšetření

Při každé další návštěvě pacienta by měla být odebrána anamnéza výskytu B příznaků (neúmyslná ztráta hmotnosti $\geq 10\%$ za posledních 6 měsíců, těžké noční pocení bez průkazu infekce, zvýšení teploty $>38,0^\circ\text{C}$ bez známky infekce, fyzického vyčerpání v každodenních činnostech) a dalších komplikací souvisejících s CLL (např. náchylnost k infekcím).

V pravidelných intervalech, například každé 3 až 12 měsíce, a v případě změn (např. pokud si pacient stěžuje na zvýšenou lymfadenopatii) by se mělo provést klinické vyšetření všech lokalit periferních lymfatických uzlin (viz 1.1.2.1) a hodnocení velikosti jater a sleziny.

1.3.2.2 Stanovení stadia (staging)

Při každé následné návštěvě by mělo být stanoveno současné klinické stadium podle Bineta nebo Raie (viz bod 1.2). Přejít do stadia vyššího stupně (zejména stadium Binet C nebo Rai III/IV) může znamenat potřebu terapie.

1.3.3 Laboratorní diagnostika (periferní krev)

1.3.3.1 Krevní obraz, biochemické parametry, imunologie, serologie

Během průběžných kontrol každých 3 až 12 měsíců, a v případě potřeby i dříve, je třeba odebrat kontrolní laboratoř se stanovením krevního obrazu (alespoň leukocyty, hemoglobin a krevní destičky) a diferenciální rozpočet leukocytů. Pokud je možné provést přístrojový diferenciální rozpočet leukocytů, není mikroskopický diferenciální krevní obraz nezbytně nutný.

Zdvojovací čas lymfocytů (*lymphocyte doubling time*, LDT) má zvláštní význam při hodnocení dynamiky onemocnění, stejně jako při indikaci terapie. Pro její odhad by měly být použity absolutní hodnoty lymfocytů z periferní krve nejméně ve třech různých časových bodech.

V případě následného sledování každých 3 až 12 měsíců bez jakékoli známky progresu onemocnění lze upustit od stanovení dalších laboratorních parametrů.

Pokud je to klinicky indikováno (např. nově vzniklé obtíže) je možné provést další orientační laboratorní testy biochemické, aby se ověřily funkce základních orgánů a aktivita choroby. Zvláštní význam mají: sérový kreatinin, gamma-glutamyltransferáza (GGT), aspartátaminotransferáza (AST), alaninaminotrasferáza (ALT), bilirubin, kyselina močová, haptoglobin a laktátdehydrogenáza (LDH). V případě rychle se rozvíjející anémie může pomoci stanovení retikulocytů, sérových parametrů hemolýzy (LDH, haptoglobin, přímý/nepřímý bilirubin) a přímý antiglobulinový test (Coombsův test) k detekci autoimunitní hemolytické anémie. Kvantitativní stanovení sérových imunoglobulinů může vést v případech častých infekcí k detekci deficitu protilátek, vyžadujícího léčbu (viz kapitola Podpůrná terapie a paliativní opatření).

1.3.4 Zobrazovací metody

Při následných prohlídkách pacienta s CLL nevyžadujícího léčbu, bez významné progresu onemocnění, není zobrazovací diagnostika obecně nutná.

Pokud existuje podezření na progresi nebo relaps onemocnění, které není dostatečně ozřejmáno klinickým vyšetřením, nebo pokud existují klinicky nejasné příznaky nebo změny v laboratorních hodnotách, mohou být pro objasnění příčiny použity zobrazovací metody (např. RTG, UZ nebo CT/MRI).

1.4 Diagnostika v případě klinické progresu nebo relapsu s indikací terapie

1.10 Doporučení založené na konsensu expertů

EK V případě klinické progresu nebo relapsu s indikací terapie, stejně jako před každým začátkem léčby nebo změnou léčby, má se provést komplexní diagnostika.

Konsensus

1.11 Doporučení založené na konsensu expertů

EK	<p>Následující vyšetření <i>se mají</i> provést v případě klinické progresse nebo relapsu s indikací terapie, stejně jako před každým začátkem léčby nebo změnou léčby:</p> <ul style="list-style-type: none">• anamnéza• fyzikální vyšetření s kompletním posouzením stavu periferních lymfatických uzlin a odhad velikosti jater a sleziny• stanovení komorbidit a celkového zdravotního stavu• strojový krevní obraz• mikroskopický diferenciální krevní obraz• klinická biochemie• serologie virů (CMV, HBV, HCV, HIV, VZV)• určení <i>TP53</i>-delece a mutačního statusu (FISH ohledně del(17)(p13) a <i>TP53</i>-mutační analýzy)• určení aktuálního klinického stádia
	Silný konsensus

1.12 Doporučení založené na konsensu expertů

EK	<p>Následující vyšetření <i>by se měla</i> provést v případě klinické progresse nebo relapsu s indikací terapie, stejně jako před každým začátkem léčby nebo změnou léčby:</p> <ul style="list-style-type: none">• FISH vyšetření ohledně del (11)(q22.3)• zjištění mutačního statusu <i>IGHV</i>• stanovení sérových markerů (β2-mikroglobulin, tymidinkináza)• ultrazvukové vyšetření břicha
	Konsensus

1.13 Doporučení založené na konsensu expertů

EK	<p>Následující vyšetření <i>mohou být</i> provedena v případě klinické progresse nebo relapsu s indikací terapie:</p> <ul style="list-style-type: none">• rozšířené FISH vyšetření ohledně del (del(6)(q21~q23), del(13)(q14), +12))• karyotypizace/chromozomální analýza• základní vyšetření nebo ochrana materiálu pro pozdější diagnostiku
-----------	---

	minimálního zbytkového onemocnění (MRD) <ul style="list-style-type: none">• zobrazení pomocí RTG nebo CT / MRI• výpočet skóre CLL-IPI• přímý antiglobulinový test
	Silný konsensus

1.4.1 Indikace k vyšetřením

Pokud sledování vývoje nemoci poskytne důkaz o progresi onemocnění nebo relapsu vyžadujícím léčbu, nebo o jiné potřebě zahájení nebo úpravě terapie, měla by být provedena opět kompletní diagnostická vyšetření.

V době skutečného zahájení léčby by požadovaná vyšetření a jejich výsledky neměly být starší než čtyři týdny. Deletace a mutace *TP53* by měly být stanoveny maximálně 12 týdnů před zahájením léčby.

Opětovně by měla být provedena diagnostická vyšetření CLL (viz bod 1.1, např. opakovaním imunofenotypizace, provedením cytogenetického vyšetření k vyloučení t(11;14)(q13;q32) jako diferenciální diagnostiky lymfomu z pláštových buněk a/nebo histologické vyšetření biopsie kostní dřeně nebo lymfatických uzlin).

1.4.2 Klinické parametry

1.4.2.1 Anamnéza a fyzikální vyšetření

V rámci úplné anamnézy je třeba zjistit nově vzniklé B příznaky (tzv. B symptomy: neúmyslná ztráta hmotnosti ≥ 10 % za posledních 6 měsíců, těžké noční pocení bez průkazu infekce, zvýšená teplota $>38,0^{\circ}\text{C}$ bez průkazu infekce, fyzická únava v každodenních činnostech), jakož i povaha a četnost infekcí. Pokud jde o rozhodnutí o léčbě nebo o zahájení léčby, je třeba navíc zjistit komorbidity pacienta (viz oddíly 1.4.6 a 1.4.7). V rámci fyzikálního vyšetření by mělo být zohledněno a zdokumentováno jakékoli zvětšení všech oblastí periferních lymfatických uzlin: cervikální (v užším slova smyslu sem patří oblasti nuchální/okcipitální, pre/retroaurikulární, krční, submandibulární, supra-/infraklavikulární, orofaryngeální popř. Waldeyerův kruh), axilární a inguinální. Dále by měl být proveden odhad velikosti jater a sleziny.

Vzhledem k tomu, že kvalita vyšetření lymfatických uzlin a zejména sleziny a jater závisí na vyšetřujícím a na individuálních vlastnostech pacienta (např. obtížnější u obézních pacientů), měl by být rozsah zobrazitelných lymfatických uzlin a jater/sleziny rovněž určen sonograficky.

1.4.2.2 Stanovení stadia (staging)

Mělo by být stanoveno současné klinické stadium podle Bineta nebo Raie (viz oddíl 1.2). Přejít do vyššího stadia (zejména do stadia Binet C nebo Rai III/IV) může naznačovat potřebu terapie.

1.4.3 Laboratorní diagnostika (periferní krev)

1.4.3.1 Vysvětření krevního obrazu

Vyšetření krevního obrazu a mikroskopický diferenciální krevní obraz jsou povinné. Vyšetření může poukázat na progresi do pokročilejšího stádia onemocnění (Binet C nebo Rai III/IV). Na základě zdvojnásobení času lymfocytů (*lymphocyte doubling time*, LDT) lze odhadnout dynamiku onemocnění [36], z LDT <6 měsíců může být odvozena indikace terapie (viz kapitola léčba první linie/léčba relapsu). Pro odhad LDT by měly být použity alespoň tři absolutní hodnoty počtu lymfocytů v periferní krvi vyšetřené v různých časových okamžicích. Diferenciální krevní obraz může navíc poskytnout důkaz možné transformace CLL do malignějšího onemocnění (např. přítomnost zvýšeného podílu prolymfocytů). Retikulyocyty by měly být stanoveny přístojem nebo mikroskopicky, aby se posoudila rezerva kostní dřene, a to zejména v případě anémie.

1.4.3.2 Imunofenotypizace

Nová imunofenotypizace periferní krve může v případě pochybností určit přesný podíl CLL buněk nebo díky změněnému imunofenotypu poskytnout průkaz transformace onemocnění.

1.4.3.3 Klinická biochemie, imunoserologie a serologie virů

V souvislosti s diagnózou progresu nebo relapsu před začátkem terapie je třeba provést biochemické vyšetření krve, aby se zjistily případné závažné orgánové dysfunkce (např. snížení funkce ledvin) a projevy spojené s CLL (např. autoimunitní hemolytická anémie, deficit protilátek) a aby se mohl posoudit jejich vývoj v průběhu onemocnění. Zvláště důležité parametry biochemie představují: kreatinin, gamma-glutamyltransferáza (GGT), aspartátaminotransferáza (AST), alaninaminotransferáza (ALT), bilirubin, kyselina močová, haptoglobin a laktátdehydrogenáza (LDH). Přímý antiglobulinový test (přímý Coombsův test) by měl být doplněn při podezření na autoimunitní hemolytickou anémii.

U žen ve fertilním věku by mělo být před zahájením léčby provedeno sérologické stanovení lidského beta-choriového gonadotropinu (β -hCG), aby se vyloučila možnost těhotenství.

Navíc lze stanovit následující sérové biochemické parametry, které umožňují prognostické hodnocení individuálního průběhu onemocnění: β 2-mikroglobulin a thymidinkináza (viz také oddíl 1.2.2). Zvýšené sérové hladiny těchto parametrů jsou spojeny s nepříznivou dlouhodobou prognózou CLL [19].

Před zahájením léčby by měly být dále serologicky hodnoceny aktivní a latentní infekce HIV, virová hepatitida způsobená HBV, HCV a hladina protilátek proti viru varicella zoster (VZV) [38], neboť při imunosupresivní léčbě může dojít ke zhoršení, nebo reaktivaci infekce, popř. k primoinfekci. Při absenci protilátek proti VZV (negativní VZV-IgG) může být zváženo očkování.

Každý pacient by měl být před zahájením léčby testován na HIV, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc a anti-HCV; u pacientů s pozitivitou Anti-HBc by měla být vyšetřena HBV DNA ke stanovení stupně aktivity hepatitidy.

Pacienti, kteří jsou HBs-Ag nebo HBV-DNA pozitivní nebo anti-HBc pozitivní/HBs-Ag negativní, a kteří jsou léčeni pro CLL imunosupresivní terapií, zejména s použitím anti-CD20 protilátek (např. rituximab, ofatumumab, obinutuzumab), by měli obdržet terapii nukleosidovým analogem, a to po dobu až 12 měsíců po ukončení imunosupresivní léčby.

Při imunosupresivní terapii CLL by se měla navíc průběžně sledovat HBV DNA a jaterní hodnoty (např. v jedno- až dvoutýdenních odstupech), aby bylo možné včas zachytit reaktivaci. Při pozitivitě HIV/HCV by měl být prováděn další diagnostický a terapeutický management v rámci specializovaného centra v interdisciplinární spolupráci s infektologickými a/nebo gastroenterologickými odborníky.

Před zahájením léčby léky, které jsou spojeny se zvýšeným rizikem CMV infekce nebo reaktive (např. použití anti-CD52 protilátky alemtuzumabu nebo kinázového inhibitoru idelalisibu), by měl být zjištěn CMV stav (CMV-IgM, CMV-IgG). Během a bezprostředně po léčbě, stejně jako při klinických příznacích CMV reaktive/infekce, by mělo následovat pečlivé sledování CMV virové replikace (např. pomocí PCR) a případně zahájení antivirové terapie[6].

1.4.3.4 Cytogenetika

1.4.3.4.1 Vyšetření karyotypu/chromozomální analýza

Vyšetření karyotypu/chromozomální analýza (materiál a metodika viz kapitola 1.1.3.4.1) CLL buněk periferní krve není standardním postupem v diagnostice progresu, relapsu nebo před zahájením terapie CLL. Může být provedena v případě nejisté nebo pochybné diagnózy CLL k diferenciaci příbuzných onemocnění s odlišnou přestavbou chromozomů (např. lymfom z plášťových buněk s t(11;14)(q13; q32)).

Bylo prokázáno, že přítomnost většího počtu aberací ve smyslu tzv. komplexního karyotypu je samo o sobě spojeno s nepříznivou prognózou CLL [39-41].

Chromozomální změny mohou v průběhu sledování pacienta rovněž ukázat vývoj jednoho nebo více maligních klonů. Z toho vyplývající potenciální role chromozomální analýzy pro stanovení prognózy CLL v kontextu moderní genomiky je v současné době předmětem klinických studií.

1.4.3.4.2 Fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH)

Před zahájením léčby by pacienti s CLL měli mít provedeno FISH vyšetření periferních lymfocytů (vyšetřovaný materiál a metodika viz 1.1.3.4.2). Obzvláště je nutné vyšetření del(17)(p13)(*TP53*), protože pacienti, kteří mají ztrátu alespoň jedné alely *TP53*, mají vysoký stupeň rezistence vůči alkylačním látkám a/nebo purinovým analogům s celkově velmi nepříznivou prognózou. U vysoce rizikových pacientů s del(17)(p13) se doporučuje zvláštní přístup k volbě terapie (viz kapitoly 1 a 3). Detekce delece nebo mutace alespoň jedné alely *TP53* je také začleněna do nových prognostických systémů. Vzhledem ke klonální dynamice CLL buněk lze očekávat nárůst nebo vývoj chromozomálních aberací v průběhu onemocnění. Výsledek FISH analýzy, zejména ve vztahu k *TP53*, by neměl být starší než 12 týdnů před zahájením léčby (viz také kapitola 1.1.3.5).

Rovněž detekce delece *ATM* genu na chromozomu 11 (del(11)(q22.3)) může být rozhodující pro volbu terapie: pacienti s del(11)(q22.3) mohou mít prospěch z chemoimunoterapie (viz kapitoly 1 a 3, první/opakovaná léčba). Další možné změny detekovatelné pomocí FISH, ale nemající zatím terapeutické důsledky, jsou: del(6)(q21-23), del(13)(q14) a trizomie chromozomu 12. Aberace nebo translokace s postižením lokusu *IGH* (chromozom 14q32) mohou přispět k diferenciální diagnostice lymfomu z plášťových buněk (MCL), zvláště pokud je detekována t(11;14)(q13; q32).

1.4.3.5 Molekulární genetika

Molekulární genetika zahrnuje cílené stanovení mutací a dalších aberací určitých genů, které mohou být u CLL patologicky pozměněny (viz oddíl 1.1.3.5).

Také v případě progresu nebo relapsu vyžadující terapii nebyla u CLL nalezena žádná pro nemoc specifická mutace, aberace nebo fúzní transkripty. Klonálním vývojem však může dojít k získání nových mutací nebo genetických aberací, které přispívají k rychlé progresi onemocnění [42]. Zvláště při rozvoji Richterova syndromu lze očekávat klonální evoluci a akvizici prognosticky nepříznivých genetických změn [43].

Vedle delece lokusu genu *TP53* bylo zjištěno, že průkaz *TP53* mutace je spojen v prospektivních sledováních se sníženou odpovědí na terapii sníženým dlouhodobým přežitím po chemoterapii a chemoimunoterapii [44, 45]. Za účelem kritického přezkoumání možných terapeutických alternativ pro tuto vysoce rizikovou skupinu pacientů by v případě očekávané potřeby léčby mělo být provedeno kromě FISH také vyšetření *TP53* mutace. Mutační stav *TP53* je také zahrnut ve výpočtu skóre CLL-IPI (viz 1.2.2).

Metodologicky se testování mutací *TP53* řídí doporučeními Evropské iniciativy pro výzkum CLL (ERIC, *European Research Initiative on CLL*) [46]. Platí, že na základě klonální dynamiky CLL buněk je třeba počítat se získáváním nebo změnami počtu mutací v průběhu onemocnění.

Vzhledem k významným terapeutickým důsledkům mutace genu *TP53*, by výsledek analýzy mutace *TP53* neměl být starší než 12 týdnů před zahájením léčby (viz také kapitola o fluorescenční *in situ* hybridizaci, 1.1.3.4.2).

Jiné molekulární genetické markery, jako je nemutovaný stav variabilních oblastí těžkého řetězce imunoglobulinu (*IGHV*, mutovaný přibližně v 50 % případů), subsety a rodiny *IGHV* genů (např. *IGHV3-21*), stejně jako mutace v dalších genech, jako jsou *ATM*, *BIRC3*, *NOTCH1*, *SF3B1*, *TP53*, jsou spojeny s nepříznivou dlouhodobou prognózou CLL [23].

Zjištění mutačního stavu *IGHV* by mělo být určeno pro hodnocení individuální prognózy před zahájením léčby. Dále může být použito pro výpočet skóre CLL-IPI. Metodika stanovení stavu *IGHV* je posána v doporučeních ERIC [47, 48].

Stav mutačního stavu *IGHV* je považováno za převážně stabilní parametr v průběhu CLL. Pokud bylo již provedeno stanovení v době diagnózy nebo případně později, není obvykle nutné vyšetření opakovat.

Molekulárně genetické stanovení pro pacienta specifického přeskupení IGH genu může rovněž umožnit kvantitativní molekulárně genetickou diagnostiku minimální reziduální nemoci (MRD, *minimal residual disease*) v průběhu nemoci. Přednostě by ale měla být MRD stanovována v rámci klinických studií. Další molekulárně genetická vyšetření, např. stav mutace genů *NOTCH1* nebo *SF3B1*, nemají diagnostický význam v průběhu progresu nebo relapsu CLL a před zahájením léčby, a měly by být proto analyzovány pouze v prospektivních klinických studiích.

1.4.3.6 Stanovení minimální reziduální nemoci (MRD)

Kromě obecných klinických a hematologických parametrů může být terapeutická odpověď u CLL stanovena na „submikroskopické“ úrovni pomocí imunofenotypizace nebo molekulárně genetické analýzy MRD.

Vyšetření MRD se provádí během nebo po terapii. V současné době ale není standardem pro sledování pacientů s CLL. V některých klinických situacích může být hladina MRD užitečná, neboť pomůže odhalit časný relaps a zhodnotit účinnost studované léčby.

Pro dosažení maximální senzitivity metod používaných k detekci MRD je zapotřebí základní vyšetření před zahájením léčby k určení imunofenotypu specifického pro pacienta nebo individuální klonální přestavby *IGH* (další informace o indikaci a metodologii MRD diagnostiky viz oddíl 1.5.2.3)

1.4.4 Histopatologie a cytologie

Histopatologické vyšetření kostní dřeně nebo lymfatické tkáně není obvykle indikováno. Je ho však třeba zvážit, pokud existují pochybnosti o diagnóze CLL nebo o podezření na transformaci CLL do malignějšího onemocnění. Také v diferenciální diagnostice klinicky významných extranodálních projevů může být užitečná tkáňová biopsie a histologické vyšetření, pokud je nález nezbytný pro další terapeutický postup.

1.4.5 Zobrazovací metody

Zobrazovací vyšetření před a po léčbě CLL může usnadnit posouzení rozšíření onemocnění a následnou reakci na léčbu ve srovnání se samotným klinickým vyšetřením.

1.4.5.1 Sonografie (ultrazvuk, UZ)

Ultrazvuk představuje snadno dostupnou metodu bez zatěžujícího ionizujícího záření ke stanovení počtu a velikosti zvětšených lymfatických uzlin a pro měření velikosti jater a sleziny. Měla by být provedena při očekávané nutnosti terapie nebo před zahájením/změnou terapie.

1.4.5.2 Konvenční rentgenové vyšetření a počítačová tomografie

Zejména v případě podezření na klinicky významné symptomy CLL, které není možné objektivizovat klinickým vyšetřením (např. mediastinální nebo abdominální lymfadenopatie), může být provedeno doplňkové diagnostické zobrazování pomocí rentgenu (RTG) nebo počítačové tomografie (CT), případně magnetické rezonance (MRI).

1.4.5.3 Pozitronová emisní tomografie (PET)

Výhradně při podezření na Richterovu transformaci (transformace do maligního lymfomu vyšší agresivity) může FDG PET pomoci identifikovat oblast lymfatických uzlin s nejvyšší metabolickou aktivitou, aby mohl být odebrán vzorek pro histologické ověření.

1.4.6 Zjištění funkce jater, ledvin a srdce

Pro rozhodnutí o léčbě a pro snížení rizika toxicity je třeba zohlednit funkčnost jater a ledvin, které jsou nezbytné pro metabolismus a eliminaci podávaných léků.

Jako zástupný parametr pro posouzení funkce ledvin slouží hladina kreatininu v periferní krvi, z níž lze odhadnout glomerulární filtraci (GFR, *glomerular filtration rate*) pomocí clearance kreatininu. Pro výpočet lze použít vzorec Cockcrofta-Gaulta [49]. U starších pacientů nebo při nízké svalové hmotě může být nezbytné i přímé měření pomocí 24hodinového sběru moči. Například před použitím fludarabinu, cyklofosfamidu a rituximabu (chemoimunoterapie FCR), se vyžaduje hodnota clearance kreatininu nejméně 70 ml/min. Bendamustin a chlorambucil mohou být naopak podávány i u pacientů se sníženou funkcí ledvin.

Funkce jater se vyhodnocuje vyšetřením aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotrasferázy (ALT), gamma-glutamyltransferázy (GGT) a celkového bilirubinu v séru/plazmě. U většiny látek, které se u CLL v léčbě běžně používají, neexistují žádná omezení pro jejich použití při ochylce těchto parametrů do dvojnásobku jejich horní normy.

Kromě vyšetření funkce jater a ledvin se mohou u starších pacientů s komorbiditami posuzovat před léčbou kardiovaskulární parametry například pomocí EKG, echokardiografie nebo funkčního vyšetření plic.

1.4.7 Komorbidity

Kromě funkce jater a ledvin musí být při rozhodování o léčbě zohledněny eventuální komorbidity a medikace pacienta z důvodu možných nežádoucích účinků a interakcí. Například bychom se měli vyvarovat souběžného používání silných inhibitorů a/nebo induktorů CYP3A4 a antagonistů vitamínu K s kinázovým inhibitorem ibrutinibem.

Pro hodnocení komorbidit se ve studiích etabloval diagnostický nástroj „Škála hodnocení přidružených onemocnění“ CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*) pro kvantifikaci a hodnocení závažnosti přidružených onemocnění. CIRS posuzuje komorbidity ve 14 orgánových kategoriích s bodovým ohodnocením 0 až 4

[50]. Celkové skóre 6 se ukázalo jako vhodné k odlišení tělesně zdatných pacientů („go go“), kteří mohou být intenzivně léčeni, od pacientů s relevantními komorbiditami („slow go“), kteří by měli dostat alternativní terapii s redukovanými dávkami léčiv. U starších pacientů (≥65 let) mohou být vedle hodnocení komorbidit užitečné i další nástroje pro přípravu geriatrického hodnocení před rozhodnutím o léčbě (viz také kapitola Speciální diagnostika u starších pacientů s komorbiditami nebo bez komorbidit [51, 52]).

1.5 Průběžná diagnostika po zahájení léčby a jejím dokončení

1.14 Doporučení založené na konsensu expertů

EK Během léčby *se má* v pravidelných intervalech provádět vyšetření k včasné detekci nežádoucích účinků léčby a k hodnocení úspěšnosti léčby. Frekvence a typ vyšetření závisí na individuálním riziku pacienta a na zvolené léčbě.

Silný konsensus

1.15 Doporučení založené na konsensu expertů

EK Po dokončení léčby *se má* přezkoumat úspěšnosti léčby (restaging) s následujícími vyšetřeními:

- anamnéza
- fyzikální vyšetření s kompletním posouzením stavu periferních lymfatických uzlin a odhad velikosti jater a sleziny
- přístrojový krevní obraz (minimálně hemoglobin, počet bílých krvinek, počet trombocytů)
- přístrojový a/nebo mikroskopický diferenciální krevní obraz
- biochemická analýza pro hodnocení funkce ledvin, funkce jater; stav iontů a imunoglobulinů
- určení aktuálního klinického stadia

Silný konsensus

1.16 Doporučení založené na konsensu expertů

EK Po dokončení léčby *by se měl* provést ultrazvuk břicha s cílem zhodnotit úspěšnost léčby (restaging).

Konsensus

1.17 Doporučení založené na konsensu expertů

EK	Po dokončení léčby <i>by se mohlo</i> použít k posouzení výsledku léčby (restaging) rentgenové vyšetření, CT nebo MRI.
	Silný konsensus

1.18	Doporučení založené na konsensu expertů
EK	Po dokončení léčby <i>by se mělo</i> provést flowcytometrické vyšetření k detekci minimální reziduální nemoci (MRD), pokud je dosaženo klinicky alespoň parciální remise.
	Konsensus

1.19	Doporučení založené na konsensu expertů
EK	Molekulárně genetické vyšetření MRD <i>by se mělo</i> v současné době provádět pouze v rámci klinických studií.
	Konsensus

1.20	Doporučení založené na konsensu expertů
EK	Po odeznění nežádoucích účinků terapie a regeneraci krvetvorby <i>by se měly</i> provést v prvním roce kontroly nejméně v 3 až 6 měsíčních intervalech s následujícími vyšetřeními: <ul style="list-style-type: none"> • anamnéza • fyzikální vyšetření s kompletním posouzením stavu periferních lymfatických uzlin a odhad velikosti jater a sleziny • přístrojový krevní obraz (minimálně hemoglobin, počet bílých krvinek, počet trombocytů) • přístrojový a/nebo mikroskopický diferenciální krevní obraz • určení aktuálního klinického stadia
	Silný konsensus

1.5.1 Cíle

Průběžná diagnostika po zahájení léčby cílí na jedné straně na včasné odhalení komplikací léčby (např. syndrom nádorového rozpadu /*tumor lysis syndrom*/ cytopenie a orgánová toxicita) a na druhé straně ke kontrole odpovědi na léčbu. Indikace, četnost a rozsah vyšetření, která mají být provedena, závisí na druhu zvolené léčby specifické pro CLL a na individuálním riziku pacienta (v závislosti na druhu použité specifické terapie, dosažení léčebné odpovědi, přítomnosti individuálních rizikových faktorů, příznaků nebo komorbidit; viz také kapitola Rozvrh a rozsah následné péče). Typy vyšetření mohou být voleny podle individuální potřeby u pacientů.

1.5.2 Laboratorní diagnostika

1.5.2.1 Vyšetření krevního obrazu

Během léčby CLL je třeba pravidelně sledovat krevní obraz, přičemž intervaly vyšetření záleží na individuálním riziku pacienta a na zvolené léčbě. Obecně platí, že stačí kontroly v jedno- až čtyřtýdenních intervalech.

K posouzení léčebné odpovědi (dosažení remise) po terapii je zapotřebí stanovení krevního obrazu (alespoň leukocyty, hemoglobin, krevní destičky) a diferenciálního rozpočtu leukocytů. Pokud je možné provedení analýzy diferenciálního rozpočtu leukocytů analyzátořem, mikroskopický diferenciální krevní obraz není nezbytně nutný.

Po dokončení léčby jsou intervaly vyšetření založeny na počátečních nálezech po poslední léčbě (léčebném cyklu) a odpovědi na léčbu. Po dosažení kompletní hematologické remise s kompletní obnovou parametrů krevního obrazu postačují kontroly ve 3 až 6měsíčních intervalech.

1.5.2.2 Biochemická, imunologická a serologická vyšetření

Biochemická vyšetření po ukončené léčbě by měla být provedena pokud to vyžaduje individuální situace pacienta a podle typu zvolené léčby. Doporučené analýzy odpovídají parametrům uvedeným v kapitole takající se počáteční diagnostiky (viz oddíl 1.1.3.1).

Neexistují žádné důkazy pro význam průběžného vyšetření prognostických sérových markerů thymidinkinázy a β 2-mikroglobulinu.

Při průkazu přetrvávající hepatitidy B je třeba během imunosupresivní léčby CLL a nejméně dalších 12 měsíců po ukončení léčby pravidelné sledování HBV DNA a jaterních parametrů (např. v jeden- až dvouměsíčních intervalech). Stejně tak může být po následném podání terapie, která je spojená se zvýšeným rizikem reaktivace CMV (např. alemtuzumab) vyžadováno pečlivé sledování CMV pomocí molekulárně genetických metod.

1.5.2.3 Diagnostika minimální reziduální nemoci (MRD)

Pokud bylo dosaženo léčebné odpovědi (kompletní nebo parciální remise) může být odpověď na léčbu upřesněna pomocí imunofenotypizace nebo molekulárně genetické analýzy MRD.

Předchozí studie prokázaly, že hloubka remise nebo MRD, zejména po chemoimunoterapii, koreluje s přežitím bez progresu a celkovým přežitím [53-55]. Úloha dosažení MRD negativity pro terapii CLL je v současné době předmětem klinických studií. MRD vyšetření není standardem ve sledování pacientů s CLL po léčbě. V některých klinických situacích však může být užitečné odhalit časnou recidivu a zhodnotit eventuelní možnosti léčby (např. relaps po alogenní transplantaci krvetvorných buněk a následné podávání dárcovských lymfocytů).

1.5.2.3.1 Imunofenotypizace

Imunofenotypizace z periferní krve se nabízí jako dostupné a na rozdíl od stanovení přestaveb IGH na předchozí diagnostice nezávislé vyšetření pro stanovení hladiny MRD. Imunofenotypizační analýzu MRD

Ize provést i při přetrvávající cytopenii z aspirátu kostní dřeně, aby se odlišila cytopenie způsobená dřeňovou hypoplázií nebo naopak infiltrací při CLL.

Metodologicky by mělo být vyšetření založeno na doporučení Evropské výzkumné iniciativy pro CLL (ERIC, *European Research Initiative on CLL*). Při dodržení tohoto doporučení lze dosáhnout senzitivity nejméně 1:10 000 (10^{-4}) [55]. V ideálním případě by měl být určen pro pacienta specifický imunofenotyp před zahájením léčby (viz 1.4.3.6).

1.5.2.3.2 Molekulární genetika

Molekulárně genetická MRD diagnostika je imunofenotypizaci přinejmenším ekvivalentní, ale metodologicky nákladnější. Měla by být proto upřednostňována především v klinických studiích.

Obvykle se provádí pomocí pro alelu specifických oligonukleotidů (ASO-PCR) pro těžký řetězec imunoglobulinů (*IGH*). Pro technickou realizaci existují obecně akceptovaná doporučení [57, 58]. Metoda má obecně vyšší citlivost než imunofenotypizace, což je důvod, proč je zvláště vhodná pro stanovení MRD při použití léčby s kurabilním záměrem. Pro následné vyšetření je však metoda vhodná pouze tehdy, pokud byla pro pacienta specifická *IGH*-přeskupení stanovena před léčbou nebo v období přítomnosti lymfocytózy. Stanovení lze provést z periferní krve nebo kostní dřeně (viz bod 1.4.3.6).

1.5.2.4 Cytogenetika

Cytogenetické techniky (karyotypizace/chromozomální analýza, FISH) jsou obecně nevhodné pro stanovení hloubky remise u pacientů s CLL kvůli své nízké senzitivitě. Nicméně by měly být použity v době progresu nemoci k detekci vývoje klonů se získanými aberacemi relevantními pro terapii, zejména *del(17)(p13)*.

1.5.3 Histologie a cytologie

Histopatologické vyšetření kostní dřeně nebo lymfatické tkáně obvykle není indikováno. Mělo by však být zváženo, pokud z dosavadního průběhu onemocnění existuje podezření na transformaci počáteční CLL na lymfoproliferaci vyšší malignity nebo pokud existuje nejasná cytopenie, aby se rozlišilo mezi poškozením kostní dřeně, CLL infiltrací nebo jiným onemocněním, jako je myelodysplastický syndrom spojený s terapií (MDS). Stanovení MRD může být také provedeno z kostní dřeně (viz 1.5.2.3), přičemž vyšetření MRD v kostní dřeni je citlivější než z periferní krve.

1.5.4 Zobrazovací metody

Během léčby by měla být v pravidelných intervalech (obvykle každé 3 měsíce) prováděna stagingová vyšetření, aby se vyhodnotila úspěšnost léčby. Kromě doby před zahájením léčby a po ukončení léčby se sledování provádí pomocí klinického vyšetření a případně ultrazvuku. Zobrazování pomocí CT nebo MRI může být provedeno před zahájením léčby a po ukončení léčby a je nezbytné při jasně daných klinických situacích, například pro posouzení velikosti břišních nebo mediastinálních lymfatických uzlin.

Aby se zajistila lepší srovnatelnost nálezů, neměl by být typ vyšetření (sonografie, CT nebo MRI) před a po terapii pokud možno změněn.

1.6 Psychoonkologická diagnostika

1.21	Doporučení založené na konsensu expertů
EK	Při počáteční diagnóze CLL se má provést screening psychické zátěže pomocí vhodných nástrojů s platnými prahovými hodnotami.
	Silný konsensus

1.6.1 Základy psychoonkologické diagnostiky

Základem psychoonkologické péče je nový mezinárodní standard kvality onkologie, který zajišťuje plné začlenění psychosociální oblasti do léčby rakoviny [59]. Doporučené postupy založené na důkazech (*evidence-based guidelines*) slouží k implementaci tohoto nového standardu psychoonkologické péče [59]. Psychoonkologická péče je poskytována na základě psychonkologického programu péče chráněného doporučenými postupy, ve kterých jsou uvedena opatření psychoonkologické diagnostiky, indikace, intervence a hodnocení. Psychoonkologické opatření diagnostiky a indikace se skládají ze strukturovaného procesu screeningu psychosociálních problémů a potřeb pacientů s rakovinou a klinicky relevantního psychického stresu a zavedení odstupňovaných psychoonkologických intervencí [61,62]. V zásadě platí, že doporučení pro psychoonkologickou diagnostiku se řídí podle německých KDP S3 Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“, (S3-doporučené postupy „Psychoonkologická diagnostika, poradenství a léčba dospělých onkologických pacientů“), vytvořených pod záštitou Německé onkologické společnosti (Deutschen Krebsgesellschaft) a její pracovní skupiny pro psychoonkologii [60].

1.6.2 Psychoonkologický screening

Psychoonkologický screening využívá nástroje a postupy s ověřenými parametry kvality a praktičnosti. K posouzení psychosociálního problému a aktuálních potřeb nemocného se doporučuje kombinace jednostupňové zátěžové stupnice s kontrolním seznamem zaměřené na fyzické, emoční, sociální a duchovní problémy a potřeby [63]. Pro hodnocení klinicky relevantního psychického stresu se doporučují psychometrické postupy, které umožňují bezpečný screening úzkosti a deprese [64].

Za účelem sceningu relevantních psychosociálních problémů souvisejících s léčbou a klinicky relevantního psychického stresu se považuje za nezbytné určit prahové hodnoty, které mohou být použity jako indikace další psychoonkologické péče. Tabulka 12 uvádí prahové hodnoty pro jednosložkovou škálu (stupnice, stresový teploměr [65]) a škálu hodnocení úzkosti a deprese při hospitalizaci („Hospital Anxiety and Depression Scale“; HADS).

Tabulka 12. Prahové hodnoty pro klinické použití validovaných nástrojů pro psychonkologický screening.

Riziková skupina	Stupeň zatížení	Prahové hodnoty	HADS	
		jednosložková škála		
		(Rozsah 0-10)	HADS-A/D	HADS-G
Riziková skupina III (RG III)	vysoký	-	11-21	22-42
Riziková skupina II (RG II)	střední	4-10	8-10	15-21
Riziková skupina I (RG I)	nízký	0-3	0-7	0-14

HADS-A/D: jednotlivá škála hodnocení úzkosti (HADS-A) nebo deprese (HADS-D) při hospitalizaci;

HADS-G: celková škála hodnocení úzkosti a deprese při hospitalizaci

V psychoonkologické péči je screening založen na strukturovaných cestách, které zejména zabezpečují, že screeningové nástroje jsou předány pacientovi s potvrzenou diagnózou CLL při první návštěvě u lékaře. Pacient by měl být také požádán o včasné vyplnění dokumentů, vyplněné dokumenty by měly být získány ošetřujícím lékařem nebo zdravotní sestrou a předány psychoonkologické službě [59]. Dokončení dotazníku pacientem je možné v časovém rámci kratším než 10 minut, vyhodnocení trvá méně než 10 minut.

Poznámka: Přestože psychometrické metody mají dobrou citlivost a specifitu [66, 67], je třeba předpokládat, že v konkrétním jednotlivém případě má pacient psychickou zátěž, která se v používaném postupu nezobrazuje. Zde je zapotřebí psychoonkologické pozorování chování pacienta onkologickým ošetřovatelským týmem a zahájení psychoonkologického hodnocení prostřednictvím osobního rozhovoru s pacientem.

1.6.3 Psychoonkologické hodnocení

Psychoonkologické hodnocení slouží primárně k hlubšímu objasnění psychosociálních problémů, potřeb a psychického zatížení u onkologických pacientů s mírným až vysokým stresem (RG II nebo RG III). Pokud psychoonkologický screening založený na jednoškálové stupnici a kontrolním seznamu prokáže specifické problémy a potřeby, je třeba pacientům poskytnout psychosociální péči speciálně vyškoleným odborným personálem, a to ještě před zahájením léčby. Posouzení závažnosti příčin fyzických, emočních, sociálních a duchovních problémů a potřeb provádí ošetřující personál [68], sociální pracovníci [69], pastorační pracovníci [70] a terapeuti umělečtí [71], hudební [72] a pohyboví [73].

Psychoonkologické hodnocení by se mělo provést u pacientů s podezřením na duševní poruchu k posouzení hloubky a klasifikace "klinické závažnosti" praktickým lékařem, nebo specialistou nebo psychoterapeutem se specifickým psychoonkologickým výcvikem nebo vzděláním. Pokud se ukáže v psychoonkologickém screeningu pomocí HADS alespoň mírná duševní zátěž, následuje prohloubené vyjasnění v kontextu psychoonkologicko-psychoterapeutického vstupního rozhovoru.

Tento rozhovor má být veden psychoonkologicky kvalifikovaným psychoterapeutem. Úkolem vyšetření je kromě zmírnění zátěže pro pacienta také objasnění nemocí podmíněných a na onemocnění nezávislých

faktorů, které způsobují nebo udržují duševní stres, stejně jako zjištění diagnózy, klasifikace a indikace pro další psychoonkologickou péči [60].

1.6.3.1 Stresové faktory s onemocněním související a na onemocnění nezávislé

Psychoonkologicko-psychotherapeutická diagnostika rozlišuje s onemocněním související a na onemocnění nezávislé stresové faktory.

- Zátěž způsobená nemocí vzniká v důsledku faktorů onkologického onemocnění a terapie, které přímo postihují onkologicky nemocného pacienta.
- Zátěž nezávislá na nemoci vzniká v důsledku kombinace rizikových faktorů a ochranných faktorů ze strany onkologicky nemocného pacienta, stejně jako jeho individuální zranitelnosti a rezistence, které jsou nezávislé na onkologickém onemocnění a jsou obvykle výsledkem individuálního životního příběhu pacienta.

V klinické praxi mohou nejrůznější individuální faktory a jejich interakce ovlivňovat vývoj a udržování psychické zátěže onkologicky nemocného pacienta. Psychotherapeutické vyjasnění kauzálních faktorů psychického stresu a poruch podmíněných onemocněním a na onemocnění nezávislých pomáhá v klinickém přístupu k pacientovi [74].

1.6.3.2 Diagnostika a klasifikace psychického stresu a poruch

Diagnostika a klasifikace psychického stresu a poruch u onkologicky nemocných pacientů je založena na kategoriálním a rozměrovém přístupu. Syndromické psychické poruchy u onkologicky nemocných pacientů jsou kódovány podle Mezinárodní klasifikace psychických poruch (ICD-10; MKN-10) a Diagnostického a statistického manuálu psychických poruch DSM [60].

Syndromické poruchy se vyskytují u onkologicky nemocných pacientů méně často, než se dosud předpokládalo. Naproti tomu jsou u pacientů s nádorovým onemocněním častější subsyndromické duševní poruchy. Rovněž jsou mapovány na základě výše uvedených klasifikačních systémů, i když v literatuře není jednotně stanoveno, které symptomy jsou v tomto případě považovány za diagnostické. Podprahový, ale klinicky relevantní psychický stres je stejně častý u pacientů s onkologickým onemocněním. Jedná se pouze o hlavní symptom úzkostné nebo depresivní poruchy nebo smíšené poruchy se symptomy úzkosti a deprese bez dalších diagnostických znaků [75].

V klinické praxi je nutné diferenciatně diagnosticky zohlednit při diagnostice a klasifikaci také účinky onkologického onemocnění a terapie na duševní stav onkologicky nemocného pacienta [76, 77].

Za účelem diagnostiky celého spektra psychosociálních problémů a potřeb, psychického stresu a poruch onkologicky nemocných pacientů a kvůli zabránění předčasnému stanovení diagnózy a stigmatizaci onkologicky nemocných pacientů [78] se doporučuje dimenzionální přístup k hodnocení klinické závažnosti diagnostiky v psychoonkologii [61].

Dimenzionální přístup rozlišuje:

- „Stav onkologického onemocnění bez další zátěže" (klinická závažnost I),
- „Stav onkologického onemocnění s dodatečnou emoční a psychosociální zátěží" (klinická závažnost II) a
- „Stav onkologického onemocnění s další klinicky relevantní zátěží nebo psychickými poruchami" (klinická závažnost III).

Klinicko-psychiatrická diagnóza duševní poruchy by měla odpovídat kategorizaci dle ICD-10 (MKN-10, F-kódování). Je-li identifikovatelný organický nebo zdravotní faktor onemocnění, měla by být klasifikována "organicky podmíněná" psychická porucha.

1.6.4 Indikace k psychoonkologické péči

Indikace pro stupňovanou psychoonkologickou péči je indikována podle klinické závažnosti stavu a/nebo na základě žádosti pacienta. Indikace jsou tyto:

- „Stav onkologického onemocnění bez další zátěže": základní psychoonkologická péče lékařským a ošetrovacím týmem; včetně nabídky podpory ze strany svépomocných skupin.
- „Stav onkologického onemocnění s dodatečnou emoční a psychosociální zátěží": psychosociální péče ze strany specializovaných psychoonkologických specialistů; dodatečně k základní psychoonkologické péči.
- „Stav onkologického onemocnění s další klinicky relevantní zátěží nebo psychickými poruchami": psychoonkologická, psychoterapeutická péče speciálně kvalifikovaných psychoterapeutů při specifických indikacích (např. psychózy) včetně psychiatrů; dodatečně k základní psychoonkologické péči.

Psychoonkologická péče by měla být přizpůsobena stávajícím strukturám péče v ambulantní a ústavní péči. Může být prováděna psychosociálními a psychoterapeutickými specialisty nemocnice nebo ve spolupráci s onkologem v psychosociálních poradenských centrech nebo psychoterapeuty v soukromé praxi. Pokud je péče o pacienta koncipována jako mezisektorová péče, doporučuje se zřídit síť psychoonkologické péče sestávající z nemocnice a ambulantního onkologa. Koordinace péče na rozhraní ambulantní a stacionární péče a mezi zainteresovanými profesními skupinami by měla být upravena v psychoonkologických léčebných postupech.

Přehled vyšetření při stanovení diagnózy CLL a v průběhu sledování a léčení je shrnut v tabulce 13.

Tabulka 13. Vyšetřovací metody a indikace pro počáteční a následnou diagnostiku CLL.

	Stanovení diagnózy (počáteční vyšetření)	Průběh nemoci	Před terapií	Během/po terapií
Klinický parametr				
Anamnéza	x	x	X	x
Fyzikální vyšetření	x	x	X	x

Určení klinického stadia (staging)	x	x	X	x
Zhodnocení komorbidit			X	
Psychoonkologická diagnostika	x°			
Laboratorní diagnostika (periferní krev)				
Přístrojový krevní obraz, včetně retikulocytů	x	x	X	x
Mikroskopický diferenciální rozpočet bílých krvinek	x		X	x
Imunofenotypizace	x		((x))*	
Biochemické vyšetření	(x)	(x)	X	x/((x))
Serologie virů, popř. monitorace (CMV, HBV, HCV, HIV, VZV)			x§§	X##
FISH del(17p13) a TP53 mutace			X	
FISH del(11q22.3)			(x)	
FISH del(13)(q14), del(6)(q21 23), +12			((x))	
Sérové markery (TK1, β2MG)			(x)	
IGHV mutační status+			(x)+	
Přímý antiglobulinový test (Coombsův test)	(x)		((x))	((x))
Chromozomální analýza (karyotypizace)			((x))	
MRD-diagnostika (cytometrie nebo molekulární genetika)			((x))	((x))#
Histologie a cytologie				
Histologie lymfatických uzlin*	((x))*		((x))*	((x))*
Histologie a cytologie kostní dřeně *	((x))*		((x))*	((x))*
Zobrazovací metody				
Sonografie	(x)	(x)	(x)	(x)
Rentgen (RTG)	((x))	((x))	((x))	((x))
CT nebo MR	((x))	((x))	((x))	((x))
FDG PET/CT**	((x))*	((x))*	((x))*	((x))*

X: je povinné; (X): mělo by; ((X)): může být provedeno;

°:během diagnostiky / rozhovoru s pacientem po potvrzení diagnózy CLL;

*: pro diferenciální diagnostiku a/nebo průkazu transformace do vyšší malignity;

** : výhradně při podezření na Richterův syndrom k identifikaci FDG-bohaté léze s vysokou metabolickou aktivitou pro cílenou biopsii;

§: přístrojový diferenciální rozpočet dostatečný, pokud možno;

§§: před léčbou pouze při zvýšeném riziku reaktivace při imunosupresivní terapii, např. alemtuzumab;

#: smysluplné pouze po dosažení alespoň parciální remise;

##: při vyšším riziku nebo přítomnosti reaktivovaného virového onemocnění, např. CMV, HBV;

+: je postačující jediné stanovení mutačního stavu *IGHV* v průběhu onemocnění.

2 Okamžik zahájení a výběr terapie první linie

2.1 Výběr terapie první linie a počet cyklů

2.1.1 Indikace k léčbě

2.1 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	<p>Indikace k léčbě závisí na celkových příznacích nebo na progresi nemoci do stádia Binet C.</p> <p>Ve stádiu Binet A a B je považována za indikaci k léčbě přítomnost alespoň jednoho z následujících kritérií [2]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • B symptomy (ztráta hmotnosti >10 % během 6 měsíců, extrémní slabost, horečka déle než 2 týdny bez průkazu infekce, noční pocení) • rychle progredující nedostatečnost kostní dřeně (progrese anémie a/nebo trombocytopenie) • autoimunitní hemolytická anémie nebo autoimunitní trombocytopenie špatně reagující na kortikosteroidy • masivní (>6 cm pod žeberním obloukem) symptomy vyvolávající nebo progredující splenomegalie • masivní (>10 cm v podélném průměru) nebo progredující zvětšení lymfatických uzlin • progredující lymfocytóza s nárůstem >50 % během dvouměsíčního období nebo zdvojnásobení počtu lymfocytů (LDT) za dobu kratší 6 měsíců, měřeno podle absolutního počtu lymfocytů $>30 \times 10^9/l$
	Konsensus

Indikace k léčbě závisí na přítomnosti celkových příznaků nebo na progresi nemoci do stádia Binet C [2].

Nutnost léčby vzniká ve stádiu Binet C, které se vyznačuje progredující nedostatečností funkce kostní dřeně. Avšak i v této fázi lze vyčkat, pokud je přítomna pouze mírná anémie nebo trombocytopenie, která zůstává stabilní v průběhu času.

Ve stádiu Binet A a B je považována za indikaci k léčbě přítomnost alespoň jednoho z následujících kritérií [2]:

- B symptomy (ztráta hmotnosti >10 % během 6 měsíců, horečka déle než 2 týdny bez průkazu infekce, noční pocení)
- rychle progredující insuficience kostní dřeně (prohlubující se anémie a/nebo trombocytopenie)
- autoimunitní hemolytická anémie nebo autoimunitní trombocytopenie špatně reagující na kortikosteroidy

- masivní (>6 cm pod žebním obloukem) symptomy vyvolávající nebo progredující splenomegalie
- masivní (>10 cm v podélném průměru) nebo progredující zvětšení lymfatických uzlin
- progredující lymfocytóza s >50% nárůstem počtu lymfocytů během dvouměsíčního období nebo zdvojnásobení počtu lymfocytů (LDT) za dobu kratší 6 měsíců, měřeno z absolutního počtu lymfocytů $> 30 \times 10^9/l$

Na druhou stranu terapeutickou indikací není signifikantní hypogamaglobulinemie ani absolutní počet lymfocytů. Infiltrace kůže, nervů nebo jiných orgánů CLL buňkami je terapeutickou indikací za přítomnosti klinických příznaků.

2.1.2 Intenzita dávky a dodržování intervalů léčby

2.2 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Při podávání režimu s fludarabinem a cyklofosfamidem plus anti-CD20 protilátkou nebo bendamustinu s anti-CD20 protilátkou nebo chlorambucilu s anti-CD20 protilátkou <i>by se mělo</i> podat 6 cyklů, pokud je terapie pacientem tolerována.
	Silný konsensus

2.3 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Před začátkem každého léčebného cyklu <i>by neměly být</i> žádné známky aktivní a nekontrolované infekce.
	Silný konsensus

2.4 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	V případě nástupu závažných infekcí nebo cytopenie způsobené terapií, která kvůli zpomalené obnově krvetvorby vede k oddálení dalšího cyklu podle výše uvedených kritérií, <i>se má</i> v dalším cyklu snížit dávka chemoterapie o nejméně 25 %.
	Konsensus

2.5 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	V průběhu léčby může dojít k dalšímu snížení dávky, přičemž ale snížení dávky chemoterapie pod 50 % není smysluplné a léčba <i>se má</i> v tomto případě ukončit.

Konsensus

Vzhledem k tomu, že je princip terapie CLL je dosud palivativní, je potřeba zvažovat dodržení intervalů léčby a intenzity dávky ve vztahu k možné toxicitě. Při podávání terapie FC a anti-CD20 protilátek nebo bendamustinu a anti-CD20 protilátek nebo chlorambucilu a anti-CD20 protilátek by mělo být podáno 6 cyklů, pokud je terapie pacientem tolerována. Před začátkem každého léčebného cyklu by neměly být zjištěny žádné známky aktivní a nekontrolované infekce. Pokud jde o hematologickou toxicitu, v době dalšího cyklu by neměla být zjištěna žádná cytopenie stupně III nebo IV podle platných kritérií toxicity (*Common Toxicity Criteria; CTC*). Pokud byla cytopenie přítomna již před začátkem léčby v důsledku útlaku kostní dřeně, neměly by počty fyziologických krvinek během terapie klesat pod tuto hodnotu. V případě nástupu závažných infekcí nebo cytopenie způsobené terapií, která kvůli protražované obnově krvetvorby vede k oddálení dalšího cyklu podle výše uvedených kritérií, má být v dalším cyklu snížena dávka chemoterapie o nejméně 25 %. V průběhu léčby může dojít k dalšímu snížení dávky, přičemž ale snížení dávky chemoterapie pod 50 % není smysluplné a léčba má být v tomto případě ukončena.

Je třeba vzít v úvahu, že snížení dávky terapie bude mít za následek určitou ztrátu účinnosti, jelikož režimy s redukovanou dávkou nedosahují tak významného poklesu MRD [79] a zejména zkracují přežití bez progresu (PFS) [80]. Dodržení léčebných intervalů, například pomocí granulocytární kolonie stimulujícího faktoru (G-CSF), může vést k delšímu přežití bez progresu ve srovnání s terapií, během níž nejsou léčebné intervaly dodrženy [81].

2.1.3 Postavení monochemoterapie

2.6 Doporučení založené na vědeckých důkazech	
Stupeň doporučení ↑↑	Chemoimmunoterapie (s ohledem na kontraindikace terapie protilátkami) <i>má být</i> upřednostňována před samotnou chemoterapií [78-82].
GRADE	
⊕⊕⊕⊕	OS (<i>overall survival</i> , celkové přežití)
⊕⊕⊕⊕	PFS (<i>progression free survival</i> , přežití bez progresu)
⊕⊕⊕⊕	TRM (<i>treatment related mortality</i> , s terapií spojená mortalita)
⊕⊕⊕⊕	Nežádoucí účinky
	Silný konsensus

Před zavedením purinových analogů do terapie CLL neprokázalo několik studií přínos kombinované léčby cyklofosfamid a/nebo antracyklin a/nebo vinkristin versus chlorambucil [87-89]. Monoterapie purinovým analogem fludarabinem se ukázala být lepší než kombináční terapie s cyklofosfamidem,

adriamycinem a steroidy [90]. V několika studiích fáze III bylo dosaženo delšího trvání remise kombinovanou terapií sestávající z purinového analogu a cyklofosfamidu ve srovnání se samotným purinovým analogem [87-90].

Po zavedení chemoimunoterapie a průkazu jasně lepší účinnosti této formy léčby ve srovnání se samotnou chemoterapií u pacientů v dobrém celkovém stavu (fit) stejně jako u pacientů v horším stavu (unfit) [79-84], se stala monoterapie chemoterapeutiky obsolentní. Nanejvýš se používá u těch starších nebo komorbidních pacientů, kteří reagují na infuzi anti-CD20 protilátek těžkým syndromem uvolnění cytokinů (*cytokine-release syndrome* – CRS), protože tato terapie není možná (viz kapitola Zvláštnosti diagnostiky u starších pacientů s nebo bez komorbidit). U těchto pacientů přichází v úvahu monoterapie s chlorambucilem po dobu 6 měsíců (u pacientů s léčebnou odpovědí eventuálně prodloužení na 12 měsíců) nebo bendamustinem (6 cyklů). Alternativně lze uvažovat o ibrutinibu, který je zřetelně účinnější než chlorambucil (viz také kapitola Nové látky).

2.1.4 Postavení chemoimunoterapie

2.7 Doporučení založené na vědeckých důkazech	
Silné doporučení ↑↑	Chemoimunoterapie se má zakládat na podání anti-CD20 protilátky [81-85].
GRADE	
⊕⊕⊕⊕	OS (<i>overall survival</i> , celkové přežití) <small>PFS (<i>progression free survival</i>, přežití bez progresse)</small>
⊕⊕⊕⊕	TRM (<i>treatment related mortality</i> , mortalita spojená s terapií)
⊕⊕⊕⊕	Nežádoucí účinky
Silný konsensus	

V několika studiích fáze III byla prokázána nadřazenost kombinace chemoterapie a anti-CD20 protilátkou (chemoimmunoterapie) oproti samotné chemoterapii jak u pacientů v dobrém celkovém stavu (fit), tak u pacientů v horším stavu (unfit). Kombinovaná léčba s anti-CD20 protilátkami prokázala nejen zvýšení léčebné odpovědi a podloužení přežití bez progresse, ale také částečně prodloužení celkového přežití. Pro CLL byly schváleny tři protilátky namířené proti antigenu CD20. Chimerická protilátka typu I rituximab je schválena v kombinaci s jakoukoliv schválenou a prokázaně účinnou chemoterapií; proto by měla být použita v první linii léčby v kombinaci s fludarabinem a cyklofosfamidem (FC), stejně jako v kombinaci s bendamustinem nebo chlorambucilem. Humánní protilátka typu I ofatumumab je schválena v první linii léčby v kombinaci s chlorambucilem nebo

bendamustinem. Obinutuzumab, humanizovaná protilátka typu II, je schválen pouze v kombinaci s chlorambucilem [79-94].

Vzhledem k nižšímu počtu nežádoucích účinků se prosadily jako partneři pro kombinace s chemoterapií užívané u CLL anti-CD20 protilátky ve srovnání s anti-CD52 protilátkou alemtuzumabem. Randomizovaná studie fáze III porovnávající FC v kombinaci s rituximabem versus FC plus alemtuzumab musela být předčasně přerušena, protože rameno s alemtuzumabem bylo významně toxičtější s více úmrtími souvisejícími s léčbou. Pokud jde o přežití bez progresce, nebyly rozdíly mezi rameny statisticky významné vzhledem k tomu, že nebylo dosaženo plánovaného náboru pacientů [95]. Další studie fáze III, která srovnávala samotný FC s FC v kombinaci s nižší dávkou protilátky alemtuzumab v primární léčbě CLL pacientů v dobrém stavu (fit), prokázala prodloužení přežití bez progresce v rameni s alemtuzumabem, ale rovněž i zvýšený výskyt oportunních infekcí [95-99].

Chemoimunoterapie založená na podání anti-CD20 protilátky by proto měla být upřednostňována před kombinací s protilátkou anti-CD52, která je u CLL stále dostupná v rámci programu *Compassionate use*, ale již není schválena.

Před léčbou s anti-CD20 protilátkami by měla být vyloučena hepatitida B.

2.2 Terapie CLL s del(17p)/TP53 mutací

2.8 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Všem pacientům s CLL a del(17p)/TP53 mutací <i>se má</i> nabídnout účast v klinické studii, pokud je studie dostupná a účasti nebrání žádná vstupní a vyloučovací kritéria.
	Konsensus

2.9 Doporučení založené na vědeckých důkazech	
Stupeň doporučení ↑?	Pacientům s del(17p)/TP53 mutací <i>by se měl</i> , v případě že nejsou v klinické studii, v první linii léčby nabízet inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy (Btk) ibrutinib. Pacientům, kteří nejsou vhodní pro léčbu ibrutinibem, může být alternativně nabídnuta léčba idelalisibem v kombinaci s rituximabem nebo ofatumumabem, případně venetoklax [100-103].
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	OS (overall survival, celkové přežití) PFS (progression free survival, přežití bez progresce) TRM (treatment related mortality, mortalita spojená s terapií)

eeee	Nežádoucí účinky
	Silný konsensus

Jak je popsáno v části Diagnostika, prognóza CLL, prognóza pacientů s del (17p) a/nebo TP53 mutací je horší než bez těchto abnormalit; progresse po chemo/chemoimunoterapii je velmi rychlá, případně je onemocnění refrakterní. Analýzy podskupin ukázaly, že celková léčebná odpověď a zejména počet kompletních remisí jsou po chemo/chemoimunoterapii u těchto případů významně nižší [104-108]. Randomizované studie hodnotící optimalizaci léčby u pacientů s del (17p)/TP53 mutací ale nejsou k dispozici.

Dnešní nejlepší možnou léčbu těchto pacientů představují klinické studie.

Studie fáze II ukázaly, že anti-CD52 protilátka je účinná u vysoce rizikových CLL, ale nevede k déletrvajícím remisím [108]. Tato terapie byla široce používána v době před dostupností kinázových inhibitorů.

V současné době by měli být pacienti s nejvyšším rizikem (s del (17p)/TP53 mutací) léčeni v první linii inhibitorem Btk ibrutinibem (viz také kapitola Nové látky). Analýzy podskupin ze studií relabujících a refrakterních CLL ukázaly, že pacienti s těmito prognosticky velmi nepříznivými změnami odpovídají lépe na ibrutinib a idelalisib ve srovnání s historickými studiemi s chemoterapeutickými režimy nebo samotnými protilátkami [100-103].

Vzhledem k tomu, že podání inhibitoru fosfatidyl inositol 3 kinázy (PI3K) idelalisibu je zejména v první linii léčby doprovázeno zvýšenou toxicitou, měl být v první linii léčby CLL s del(17p) popř. TP53 mutací nejdříve nasazen ibrutinib a zaměněn za idelalisib pouze v případě intolerance nebo nedostatečné léčebné odpovědi. Pacientům s del(17p)/TP53 mutací, pokud nejsou k dispozici klinické studie, by měl být nabídnut k léčbě první linie inhibitor Btk ibrutinib. Pacientům, kteří nejsou vhodní kandidáti pro ibrutinib, může být nabídnuta alternativní terapie idelalisibem a rituximabem nebo venetoklaxem. Při použití idelalisibu s rituximabem nebo ofatumumabem je dle příbalových informací (SPC) obligátní profylaxe pneumocystové pneumonie. Navíc jsou nutné pravidelné kontroly CMV v krvi k detekci nové CMV infekce nebo CMV reaktivace. Jako alternativa k ibrutinibu by pacientům s del(17p) nebo TP53 mutací s relativní kontraindikací nebo při nesnášenlivosti ibrutinibu měl být nabídnut idelalisib v kombinaci s rituximabem nebo ofatumumabem, případně venetoklax v monoterapii. Pacientům s TP53 delecí/mutací by při selhání léčby ibrutinibem nebo idelalisibem měl být nabídnut venetoklax.

Vzhledem k prokazatelnému přínosu ibrutinibu v léčbě pacientů s del(17p) nebo TP53 mutací v první linii byla tato léčba v Německu schválena dne 21. července 2016 a 15. prosince 2016 [119, 110]. 63 % pacientů s relapsem CLL a s del(17p) léčených pro tento relaps žije bez známek progresse po 24 měsících na ibrutinibu [100-103]. V historickém srovnání se ukazuje u skupiny pacientů s recidivující/refrakterní CLL s del(17p) více jak čtyřnásobné prodloužení přežití bez progresse (PFS).

Kvůli špatné prognóze bylo v minulosti dále doporučeno provádět alogenní transplantaci krevetvorných buněk v první remisi pacientů s del(17p) nebo TP53 mutací, aby bylo dosaženo dlouhodobější remise a případného vyléčení. Současná doporučení pro transplantaci krevetvorných buněk u CLL shrnuje Význam transplantace krevetvorných buněk u CLL.

2.3 Terapie mladých pacientů/pacientů v dobrém stavu (fit) versus terapie starších pacientů/pacientů ve špatném stavu (unfit) & komorbidních pacientů (s významnými přidruženými onemocněními)

2.3.1 Terapie pacientů v dobrém stavu (fit) versus ve špatném stavu (unfit)

2.10	Doporučení založené na vědeckých důkazech
<p>Stupeň doporučení ↑↑</p>	<p>Pacientům v dobrém stavu s minimem komorbidit (bez významných přidružených onemocnění) bez del(17p) a/nebo TP53 mutace do věku 65 let <i>se má</i> nabídnout jako léčba první linie intenzivnější chemoimunoterapie sestávající z purinového analoga fludarabinu, alkylační látky cyklofosfamidu a anti-CD20 protilátky rituximabu (FCR).</p> <p>Pacientům v dobrém stavu s minimem komorbidit (bez významných přidružených onemocnění) bez del(17p) a/nebo TP53 mutace starších 65 let <i>se má</i> nabídnout jako léčba první linie chemoimunoterapie sestávající z bendamustinu a anti-CD20 protilátky rituximabu (BR) [81-83, 111].</p>
<p>GRADE</p> <p>⊕⊕⊕⊕</p> <p>⊕⊕⊕⊕</p> <p>⊕⊕⊕⊕</p> <p>⊕⊕⊕⊕</p>	<p>Eichhorst et al. 2016, Fischer et al. 2016, Hallek et al. 2010 [82, 83, 111]</p> <p>OS (overall survival, celkové přežití)</p> <p>PFS (progression free survival, přežití bez progresse)</p> <p>TRM (treatment related mortality, mortalita spojená s terapií)</p> <p>Nežádoucí účinky</p>
	Konsensus

2.11	Doporučení založené na vědeckých důkazech
<p>Stupeň doporučení ↑↑</p>	<p>Pacientům starším nebo komorbidním (s významnými přidruženými onemocněními) <i>se má</i> nabídnout méně intenzivní chemoimunoterapie sestávající z chlorambucilu v kombinaci s anti-CD20 protilátkou (rituximab, ofatumumab nebo obinutuzumab) nebo alternativně bendamustin s anti-CD20 protilátkou [84-86, 112, 113].</p>
<p>GRADE</p> <p>⊕⊕⊕⊕</p> <p>⊕⊕⊕⊕</p> <p>⊕⊕⊕⊕</p> <p>⊕⊕⊕⊕</p>	<p>OS (<i>overall survival</i>, celkové přežití)</p> <p>PFS (<i>progression free survival</i>, přežití bez progresse)</p> <p>TRM (<i>treatment related mortality</i>, mortalita spojená s terapií)</p> <p>Nežádoucí účinky</p>
	Silný konsensus

Pacientům v dobrém stavu s malým počtem komorbidit (bez významných přidružených onemocnění, např. žádné komorbidity stupně 4 podle Charlsonova skóre nebo *Cumulative Illnes Rating Scale* (CIRS) a CIRS <6) bez del(17p) a/nebo TP53 mutace do 65 let věku se má nabídnout jako léčba první linie intenzivnější chemoimunoterapie sestávající z purinového analogu fludarabinu, alkylační látky cyklofosfamidu a anti-CD20 protilátky rituximabu (FCR). FCR v první linii dosahuje léčebné odpovědi 90 % se 44 % kompletních remisí (CR) [82, 83]. Kromě toho FCR terapie prodlužuje nejen přežití bez progresu (PFS), ale také celkové přežití (OS). Hlavní nežádoucí účinky léčby jsou neutropenie, anémie, trombocytopenie a závažné infekce, které se vyskytují v závislosti na analýze u 20 % až 39 % pacientů. Z dlouhodobých nežádoucích účinků byly po léčbě FCR pozorovány sekundární malignity, zejména myelodysplastický syndrom a sekundární akutní myeloidní leukemie.

Kombinovanou léčbou s alkylační látkou bendamustinem a rituximabem (BR) bylo dosaženo ve studii fáze II v léčbě první linie 88% léčebné odpovědi (23 % CR) [113]. Při přímém srovnání léčby první linie pacientů v dobrém stavu se však ukázalo, že BR ve srovnání s FCR dosahuje významně nižšího přežití bez progresu (42 versus 56 měsíců) a počtu CR [111]. Vzhledem k tomu, že zastoupení závažných infekcí zejména u pacientů starších 65 let byla s FCR více než dvojnásobná, měla by být u pacientů v dobrém stavu, ale starších, použita terapie BR namísto FCR. Pacientům v dobrém stavu bez významných přidružených onemocnění bez del(17p) a/nebo TP53 mutace starším než 65 let má být proto nabídnuta jako léčba první linie chemoimunoterapie sestávající z bendamustinu a anti-CD20 protilátky rituximabu (BR).

Jako alternativa kombinace BR je také schválena kombinace bendamustinu s anti-CD20 protilátkou ofatumumab (BO). Ve studii fáze II bylo s touto kombinací léčeno 40 pacientů [114]. Celková odpověď byla 95 % se 43 % CR. Ve sledovaném období přibližně 29 měsíců nebylo dosud dosaženo medianu přežití bez progresu (PFS).

Existují data ze studie fáze IIIb o kombinaci bendamustinu a obinutuzumabu (BG, BObi), která byla testována na souboru 158 dříve neléčených pacientů [115]. U 79 % pacientů bylo dosaženo léčebné odpovědi, 32 % mělo CR. Vzhledem ke krátké době sledování 11 měsíců nebylo dosaženo medianu přežití bez progresu. Skutečnost, že u 10 % pacientů léčených bendamustinem a obinutuzumabem byl pozorován významný laboratorní nebo klinický syndrom rozpadu nádoru (*tumor lysis syndrom*), což je důsledkem vysoké účinnosti protilátky. Vzhledem k tomu, že je léčba spojena s toxicitou, která může až způsobit smrt, nedoporučuje se tato kombinace pro léčbu první linie a není také schválena.

U pacientů starších a komorbidních (s významnými přidruženými onemocněními) má v plné dávce podávaná FCR terapie vysokou toxicitu [116] Tito pacienti by měli dostávat méně intenzivní chemoimunoterapii sestávající z chlorambucilu v kombinaci s anti-CD20 protilátkou (rituximab, ofatumumab nebo obinutuzumab) nebo alternativně bendamustin s anti-CD20 protilátkou.

Kombinace s obinutuzumabem se jeví jako neúčinnější mezi kombinacemi na bázi chlorambucilu poté, co byla prokázána nadřazenost obinutuzumabu alespoň k rituximabu ve studii CLL11 u komorbidních pacientů. Kombinací chlorambucilu a obinutuzumabu (Obi-CLB) bylo dosaženo ve srovnání s terapií samotným chlorambucilem, ale také ve srovnání s terapií kombinací rituximab plus chlorambucil (R-CLB) podstatně delšího přežití bez progresu (11 měsíců u chlorambucilu versus 15

měsíců u R-CLB versus 29 měsíců u Obi-CLB) [84]. Navíc obě ramena obsahující protilátky vykazují ve srovnání s monoterapií s chlorambucilem významnou výhodu z hlediska delšího přežití [85].

Rovněž v rámci studie fáze III byla protilátka ofatumumab v kombinaci s chlorambucilem (OFA-CLB) srovnávána se samotným chlorambucilem v první linii léčby [86]. Do studie byli zahrnuti pacienti, kteří nebyli v dostatečně dobrém zdravotním stavu pro podání chemoimunoterapie obsahující fludarabin. V rameni obsahujícím kombinaci ofatumumab a chlorambucil bylo dosaženo mnohem déle trvající léčebné odpovědi 22 měsíců oproti 13 měsícům u monoterapie chlorambucilem [86]. Přínos ohledně celkového přežití nebyl v této studii pozorován.

Obě studie ukázaly u ramen obsahujících anti-CD20 protilátky vyšší výskyt hematologické toxicity, zejména neutropenie. Nicméně nebyly nalezeny žádné rozdíly ve výskytu infekcí vyskytujících se během léčby. Ve srovnání s ostatními dvěma schválenými anti-CD20 protilátkami se po první infuzi obinutuzumabu objevilo více reakcí spojených s infuzí (při první infuzi stupeň III nebo IV u 20 % pacientů oproti 4 % u rituximabu a 10 % u ofatumumabu) [84-86].

U pacientů v horším zdravotním stavu a/nebo komorbidním (s významnými přidruženými onemocněními) může být léčbou první linie kombinace chlorambucilu s obinutuzumabem nebo ofatumumabem, přičemž kombinace s obinutuzumabem může být účinnější.

Pokud jde o odpověď a přežití bez progresu, ukázala se lepší kombinace BR ve srovnání s R-CLB v randomizované studii fáze IIIb (studie MABLE) [112]. Rozdíl v celkovém přežití nebyl prokázán. Studie zahrnovala pacienty s mediánem věku 72 let, kteří byli považováni za nezpůsobitelné pro léčbu obsahující fludarabin. Pacienti měli v průměru 3 aktivní komorbidity. Celkově vzato při nepřímém srovnání studií u starších pacientů může být terapie BR považována za další možnost léčby, avšak ve srovnání s terapií na bázi chlorambucilu je třeba počítat s vyšší mírou myelotoxicity a infekcí. Podobně u pacientů, kteří nebyli považováni za vhodné pro léčbu obsahující fludarabin, byl testován v první linii léčby ibrutinib oproti samotnému chlorambucilu [103]. Tato studie fáze III (studie RESONATE-2) prokázala statisticky významný rozdíl jak pro přežití bez progresu, tak pro celkové přežití ve prospěch dlouhotrvající léčby ibrutinibem oproti maximálně 12měsíční léčbě chlorambucilem. Studie porovnávací ibrutinib s chemoimunoterapií stále probíhají.

Ibrutinib lze považovat za alternativní terapii k chemoimunoterapií R-CLB nebo OFA-CLB. Je však třeba poznamenat, že bez ohledu na kratší dobu sledování bylo do studie RESONATE-2 zařazeno méně komorbidních pacientů (pouze 30 % se skóre CIRS >6). Rovněž je třeba vzít v úvahu, že aktuální čas do další léčby u kombinace Obi-CLB je 52 měsíců a pacienti s ibrutinibem v současné době dostávají dlouhodobou léčbu, která doposud nepředpokládá žádné její přerušování.

Zdrojové KDP uvádí, že ibrutinib je možné zvolit v první linii starších pacientů, ale zatím nemáme žádná data pro podání ibrutinibu v první linii u mladších osob.

2.3.2 Věk

Věk pacienta byl potvrzen jako nezávislý prognostický faktor a je součástí několika prognostických skóre (viz kapitola Prognostické faktory) [117-119]. Nicméně, ne všechna prognostická skóre zohledňují komorbidity a zdravotní stav pacienta. Fyzická kapacita (zatížitelnost) jednotlivého pacienta, a tím i možnost tolerance různých léčebných režimů, se může značně lišit, a to bez ohledu

na kalendářní věk. Proto je třeba rozlišovat mezi pacienty, kteří jsou pro intenzivní terapii stále vhodní po zhodnocení fyzické zdatnosti (fitness) nebo podle hodnocení geriatrického skóre (viz kapitola Speciální diagnostika u starších pacientů s nebo bez komorbidit/přidružených onemocnění).

Čistě kalendářní věk hraje také roli při posuzování vhodnosti k terapii intenzivnějšími chemoimunoterapiemi (viz studie CLL10) [111].

2.3.3 Hodnocení výkonnosti – ECOG

Skóre *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) se celosvětově používá k posouzení stavu výkonnosti pacienta s nádorovým onemocněním. Přestože skóre ECOG bylo identifikováno jako nezávislý faktor v jednom z evaluovaných prognostických skóre pro CLL [50], je ECOG stav pacienta vhodný pouze omezeně pro posuzování intenzity léčby. Přítomnost B-symptomů nebo únava související s CLL může ovlivnit ECOG stav pacienta před začátkem léčby, a poté se významně zlepší.

Přibližně 78% pacientů s CLL má před zahájením léčby zhoršené skóre ECOG 1 nebo vyšší [120]. Přestože se ECOG stále často používá v každodenních klinických rozhodnutích týkajících se volby léčebného režimu a snížení dávky terapie, nejsou k dispozici údaje v kolika procentech případů je snížený výkonnostní stav způsoben symptomy specifickými pro CLL nebo přidruženými onemocněními.

2.4 Terapie asymptomatických pacientů versus pacientů se symptomy

2.4.1 Speciální indikace pro asymptomatické vysoce rizikové pacienty

2.12	Doporučení založené na vědeckých důkazech
Stupeň doporučení ↑?	U asymptomatických vysoce rizikových pacientů <i>by měla</i> pokračovat strategie <i>watch & wait</i> (sledování a čekání) [121, 122].
GRADE	
⊕⊕⊕⊕	OS (<i>overall survival</i> , celkové přežití)
⊕⊕⊕⊕	PFS (<i>progression free survival</i> , přežití bez progresse)
⊕⊕⊕⊕	Nežádoucí účinky
	Silný konsensus

Přestože různá prognostická skóre ukázala, že doba do začátku léčby je významně kratší u pacientů s vysoce rizikovou CLL, neexistují kromě klinických studií žádné důvody pro včasné zahájení léčby v asymptomatickém stadiu (Binet A nebo B). Dvě randomizované studie ukázaly, že ani časně podání chemoterapie s fludarabinem [122], ani časně nasazení chemoimunoterapie [121] neovlivní přežití u časně léčených pacientů s vysoce rizikovou CLL v asymptomatickém stadiu Binet A. Obě terapie vedly pouze k prodloužení přežití bez progresse. Tyto údaje ukazují, že strategie *watch & wait* (sledování a

čekání) by měla pokračovat i u asymptomatických vysoce rizikových pacientů. Probíhající studie ukáží, zda včasné nasazení nových látek může přinést benefit pro přežití.

2.4.2 Symptomy

2.4.2.1 Insuficience kostní dřeně

2.13 Doporučení založené na konsensu expertů

EK V případě pouze mírné trombocytopenie nebo anémie *by se mělo* navzdory přítomnosti stadia Binet C s terapií počkat, pokud tyto parametry zůstanou stabilní při následných vyšetřeních v krátkodobých intervalech.

Silný konsensus

Progredující známky selhání kostní dřeně s přechodem do stadia Binet C je považována za indikaci k léčbě.

Odlišit je zde potřeba autoimunitní cytopenii, která by měla být léčena samotnými imunosupresivy [2]. V případě pouze mírné trombocytopenie nebo anémie je možné navzdory přítomnosti stadia Binet C ještě počkat, pokud tyto hodnoty zůstanou stabilní při následných vyšetřeních v krátkodobých intervalech. Je důležité poznamenat, že při těžkém selhání kostní dřeně může dojít po podání chemoimunoterapie nejprve k přechodné progresi trombocytopenie a anémie předtím, než se následně zlepší hodnoty krevního obrazu díky poklesu infiltrace CLL v kostní dřeni.

2.4.2.2 Hepatosplenomegalie

2.14 Doporučení založené na konsensu expertů

EK Zatímco samotná hepatomegalie není terapeutickou indikací, výrazná splenomegalie se zvětšením sleziny >6 cm pod žeberní oblouk *by se měla* za terapeutickou indikaci považovat.

Silný konsensus

Zatímco samotná hepatomegalie není indikací léčby, výrazná splenomegalie se zvětšením sleziny >6 cm pod žeberní oblouk může být terapeutickou indikací [2]. Na jednu stranu může tlak na jiné orgány vést ke klinickým symptomům včetně progresu trombocytopenie. Ozařování jater nebo sleziny je dnes vzhledem k mnoha dalším možnostem léčby považována za obsolentní. Co se týká hodnocení léčebné odpovědi, i po úspěšné chemoimunoterapii se výrazná splenomegalie před terapií zřídka vrátí do normální velikosti. Údaje z publikované metaanalýzy ale každopádně ukázaly, že při přítomnosti kompletní remise, s výjimkou zbytkového zvětšení sleziny a současné MRD-negativity, je prognóza stejně tak dobrá, jako v případě kompletní remise s MRD negativitou a bez splenomegalie [123].

2.4.2.3 B symptomy

2.15 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Pokud jsou u pacienta s CLL přítomny pouze B symptomy, <i>mají se</i> vyloučit jiné příčiny potíží, zejména infekce nebo gastrointestinální, endokrinologická a metabolická onemocnění, než je pro B symptomy zahájena terapie.
Silný konsensus	

2.16 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Léčba <i>by se měla</i> zahájit, pokud noční pocení trvá déle než jeden měsíc a pacientovi způsobuje potíže.
Silný konsensus	

Pokud jsou u pacienta s CLL přítomny pouze B symptomy, mají být vyloučeny jiné příčiny potíží, zejména infekce nebo gastrointestinální, endokrinologická a metabolická onemocnění, než je pro B symptomy zahájena terapie. Léčba by měla *být* zahájena, pokud noční pocení trvá déle než jeden měsíc a pacientovi způsobuje potíže [2]. Pokud jsou B symptomy způsobeny CLL, měly by po zahájení terapie rychle ustoupit.

2.4.2.4 Lymfadenopatie

2.17 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Po nedostatečně úspěšné systémové terapii <i>by se měla</i> lokální radioterapie zvětšených lymfatických uzlin v jednotlivých případech považovat za možnou paliativní léčbu.
Silný konsensus	

Podle IWCLL doporučení jsou lymfadenopatie s lymfatickými uzlinami >10 cm, jakož i rychle progredující nebo klinicky symptomatická lymfadenopatie považovány za indikaci k terapii [2].

Po nedostatečně úspěšné systémové terapii může být lokální radiační léčba velkých lymfatických uzlin v jednotlivých případech považována za možnost paliativní terapie.

2.4.3 Asymptomatictí pacienti ve stádiu Binet A a Binet B

Několik studií fáze III ukázalo, že časná léčba asymptomatických pacientů (stadia dle Bineta A nebo B) s alkylačními činidly neprodlouží přežití [124-126]. Podobná data jsou k dispozici pro léčbu fludarabinem nebo FCR [121, 122]. Zda je časný začátek léčby novějšími látkami užitečný, je nejasné a v současné době se zkoumá v klinických studiích.

2.5 Význam udržovací terapie

2.5.1 Význam udržovací terapie rituximabem

2.18 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	U CLL není udržovací nebo konsolidační léčba rituximabem standardní terapií. Udržovací léčba rituximabem <i>by se neměla</i> provádět mimo klinické studie.
Silný konsensus	

Na rozdíl od jiných indolentních non-Hodgkinových lymfomů není udržovací nebo konsolidační léčba rituximabem standardní léčbou CLL. Data o udržovací léčbě rituximabem jsou k dispozici z několika prospektivních studií fáze II a jedné studie fáze III [127-131].

Kvalitativního zlepšení léčebné odpovědi lze pomocí udržovací terapie dosáhnout u 21 % pacientů. Průměrné přežití bez recidivy bylo s dlouhodobou udržovací léčbou v dlouhodobém sledování v jedné ze studií 69 měsíců [132]. Ve studii fáze II byl pozorovaný rozdíl v mediánu přežití bez recidivy mezi udržovací léčbou rituximabem a observací 38,2 měsíců versus 34,7 měsíců, tento rozdíl nebyl statisticky významný ($p=0,07$) [131].

Randomizovaná studie fáze III s udržovací léčbou rituximabem buď v první nebo druhé remisi po chemoimunoterapii obsahující rituximab ukázala významný přínos ve prospěch udržovací léčby rituximabem, neboť po 17 měsících bylo stále v remisi 85 % nemocných oproti 75 % v kontrolním rameni [130]. Rozdíl v celkovém přežití ale nebyl dosud nalezen.

Pokud jde o toxicitu, ve dvou studiích fáze II se během udržovací léčby objevily infekce u 13 % cyklů [128] resp. 25 % pacientů [126]. Také ve studii fáze III se objevilo během udržovací léčby poněkud více infekcí [133]. Po předchozí chemoimunoterapii založené na chlorambucilu nebyl pozorován žádný rozdíl v počtu infekcí mezi kontrolou a udržovací terapií rituximabem.

Anti-CD20 protilátka ofatumumab byla schválena pro udržovací léčbu CLL po terapii relapsu nemoci, protože vedla k prodlouženému přežívání bez progresu v rámci jedné studie fáze III [134]. Údaje o udržovací léčbě ofatumumabem v první remisi nejsou k dispozici. Udržovací léčba obinutuzumabem je v současné době testována ve studiích po terapii první linie i terapii relapsu.

Cochrane Review od Bauera et al. [96] ukázalo výhodu rituximabu a chemoterapie ve srovnání se samotnou chemoterapií v celkovém přežití (HR 0,78, 95 % CI 0,62-0,98, $p=0,03$) a v přežití bez progresu (HR 0,64, 95 % CI 0,55-0,74, $p=0,00001$). Léčba rituximabem však způsobila více nežádoucích účinků.

Celkově vzato existují u CLL důkazy ze studií fáze II, že udržovací léčba rituximabem může prodloužit přežití bez relapsu u pacientů, kteří po chemoimunoterapii mají stále pozitivní MRD. Nicméně po předchozí terapii obsahující purinová analoga se vyskytují v několika málo případech závažné infekce, takže po intenzivní chemoimunoterapii se nemůže přistoupit k neomezenému užívání udržovací léčby rituximabem. Po méně intenzivní chemoimunoterapii nebylo dosud prokázáno žádné signifikantní prodloužení doby přežití bez relapsu pomocí udržovací terapie rituximabem. Rovněž nejasná je optimální dávka udržovací léčby rituximabem u CLL (375 mg/m² každé 2 nebo 3 měsíce nebo 500 mg/m² každé 3 měsíce). Udržovací léčba rituximabem by proto neměla být podávána rutinně mimo klinické studie.

2.5.2 Alemtuzumab

Vzhledem k profilu vedlejších účinků, chybějícímu schválení a možnostem léčby novějšími látkami je dnes udržovací léčba s alemtuzumabem obsolentní. Ve výjimečných případech ale může být použita.

Randomizovaná studie hodnotící alemtuzumab versus kontrolu bez alemtuzumabu po léčbě obsahující fluoridabin byla předčasně přerušena, protože udržovací léčba s anti-CD52 protilátkou alemtuzumabem vedla k závažným infekcím [135]. Navzdory nízkému počtu pacientů se ukázal významný přínos pro přežití bez progresu pro rameno s alemtuzumabem [136].

2.5.3 Lenalidomid

Mimo klinické studie neexistuje žádné doporučení používat lenalidomid v indikaci udržovací léčby.

Pro konsolidaci, resp. udržovací léčbu lenalidomidem po chemoimunoterapii existují doposud pouze výsledky z nerandomizované studie fáze II srovnávané s historickou kontrolou. V rámci této studie obdrželo 34 pacientů po předchozí léčbě pentostatinem, cyklofosfamidem a rituximabem (PCR) konsolidační terapii lenalidomidem [137]. U 24 % pacientů se zlepšila léčebná odpověď po konsolidaci. Ve srovnání s historickou kontrolní skupinou, která dostávala pentostatin, cyklofosfamid a rituximab (PCR) bez následné konsolidace s lenalidomidem, došlo k prodloužení přežití bez relapsu CLL [137]. Probíhající studie CLLM1 skupiny DCLLGS zkoumá udržovací léčbu lenalidomidem po léčbě první linie FCR nebo BR u pacientů, kteří mají stále vysokou MRD nebo průměrnou MRD s doprovodnými nepříznivými prognostickými faktory.

Souhrnně, předchozí údaje naznačují, že konsolidační léčba lenalidomidem pravděpodobně prodlužuje trvání remise. Data z randomizovaných studií ale nemáme. Mimo klinické studie nelze proto dát žádné doporučení k nasazení lenalidomidu v této indikaci.

2.6 Význam terapie zahájené při vzestupu MRD (MRD-triggered)

Po použití chemoterapie a chemoimunoterapie je dosažení remise bez průkazu minimální reziduální nemoci (MRD), tedy MRD negativita, asociováno s vynikající prognózou stran délky trvání remise [53].

U pacientů s CLL s nepříznivým genetickým profilem a prokazatelnou pozitivitou MRD je prognóza podobně špatná jako u ostatních pacientů, kteří nedosáhli remise [138]. Počet MRD negativních pacientů se zvyšuje s počtem podaných terapeutických cyklů [53]. V rámci monocetrické studie fáze II bylo u 20 pacientů dosaženo téměř MRD negativity už po 3 cyklech FCR, zatímco 11 dalších nemocných dosáhlo MRD stejného výsledky až po 6 cyklech [53]. V tomto nerandomizovaném srovnání se neukázal pozitivní vliv časného dosažení MRD negativity na PFS.

Data o účinnosti terapie zahajované pro přetrvávání MRD pozitivitu z prospektivní randomizované studie stále nemáme. V současnosti studie fáze II zkoumají koncept konsolidační terapie řízené dle MRD. Použití nových látek by však mohlo změnit pojem dosažení hluboké remise jako cíle léčby, neboť během léčby inhibitory kináz není přítomnost reziduálních lymfocytů v krvi spojena s horší prognózou [139]. Na rozdíl od inhibitorů kináz, které v monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem jen zřídka vedou k MRD negativitě, tak pomocí venetoklaxu se dosahuje MRD negativity mnohem častěji.

3 Nové látky

3.1 Obecné poznámky

3.1 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Všem pacientům se <i>má</i> nabídnout léčba v rámci klinických studií, pokud jsou tyto k dispozici. Zvláště v případě dostupnosti nových látek má léčba v rámci klinické studie smysl pro pacienty předléčenými několika terapiemi nebo pacientům s rizikovými faktory.
	Konsensus

3.2 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Novější látky, které byly hodnoceny ve studiích fáze III v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími látkami jsou popsány v kapitolách Terapie první linie a Léčba relapsu. Tyto kapitoly představují i kombinace nových látek, pro něž zatím nemáme in extenso data ze studií fáze III. Hodnocení těchto kombinací tedy zatím není plně možné.
	Konsensus

Nové látky jsou obvykle lépe tolerovány než chemoimunoterapie, kromě několika málo vzácných specifických nežádoucích účinků. Mohou být použity jak u pacientů v dobrém stavu, tzv. "go go", tak u pacientů v horším stavu s doprovodnými onemocněními, tzv. "slow go". Při nasazení nových léčiv by se měly brát v úvahu komorbidita a eventuální souběžná medikace pacienta, jakož i specifické vedlejší účinky vybrané nové látky. Například při užívání idelalisibu se mohou objevit mezi jinými gastrointestinální, jaterní a plicní nežádoucí účinky, zatímco ibrutinib způsobuje kardiální nežádoucí účinky (fibrilace síní) a krvácivé příhody. Při volbě mezi těmito dvěma látkami se proto musí brát v úvahu komorbidita a souběžná medikace pacienta. Kvůli nedostatku přímého randomizovaného srovnání hrají tyto okolnosti rozhodující roli při výběru těchto léčiv.

3.2 Nové látky v léčbě první linie

Pokud jde o užívání již schválených látek: ibrutinib (ve formě monoterapie) a idelalisib (v kombinaci s rituximabem u pacientů s del(17p), kteří nejsou vhodní pro terapii ibrutinibem) v první linii léčby, odkazujeme kapitolu Léčba první linie.

Použití dalších nových látek v monoterapii nebo v kombinaci v rámci první linie léčby CLL je hodnoceno v řadě klinických studií. Výsledky studií lze ale očekávat až po delším sledování; v

některých studiích fáze III není navíc prováděno srovnání se stávajícím standardem; zásadní změnu v přístupu k první linii nelze tedy zatím očekávat.

Asi do dvou let lze očekávat schválení kombinace venetoklaxu s obinutuzumabem u komorbidních pacientů s CLL; nábor do randomizované studie fáze III (studie CLL14 skupiny DCLLSG) již byl uzavřen. U 13 zatím hodnotitelných pacientů nebyly zaznamenány žádné neočekávané nežádoucí účinky, zejména žádný klinický syndrom nádorového rozpadu (*tumor lysis syndrome*, TLS). Všech 11 pacientů vyhodnotitelných z hlediska odpovědi na léčbu dosáhlo léčebné odpovědi. Kompletní remise byla pozorována u 6 nemocných a MRD negativita u 10 pacientů [85].

Také kombinace ibrutinibu s obinutuzumabem by mohla být rovněž schválena na základě dat ze studie fáze III. Již před studií fáze III byly publikovány výsledky studie fáze II se stejnou kombinací. V této studii bylo hodnoceno 66 dosud neléčených nemocných nebo nemocných s relabovaným/refrakterním onemocněním (studie CLL2-BIG skupiny DCLLSG). Kombinace ibrutinibu a obinutuzumabu navodila u 58 hodnotitelných pacientů po 6 cyklech 100% léčebnou odpověď (včetně 24 klinických CR a 3 klinických CR s neúplnou regenerací kostní dřeně) a ve 47 % případů došlo k navození negativy MRD [140].

Udržovací léčba imunomodulačním lenalidomidem, který není u CLL schválený, byla hodnocena v rámci randomizované dvojitě zaslepené studie fáze III u pacientů s vysokým rizikem časného relapsu (studie CLLM1 prováděná skupinou DCLLSG). Pacienti, kteří měli po první linii léčby s minimálně 4 cykly chemoimunoterapie hladinu MRD $\geq 10^{-2}$ nebo $\geq 10^{-4}$ až $< 10^{-2}$ při současné přítomnosti rizikového parametru: nemutovaný stav *IGHV*, delece 17p nebo mutace *TP53*, byli randomizováni v poměru 2:1 mezi udržovací léčbu lenalidomidem či placebo. Po mediánu sledování 17,7 měsíců bylo pozorováno výrazné prodloužení mediánu PFS (*primary endpoint*) u pacientů v rameni s lenalidomidem (HR 0,198; 95 % CI 0,083-0,475; medián PFS nebyl dosažen vs. 14,6 měsíců). Nežádoucí účinky nebyly časté s výjimkou neutropenie, gastrointestinálních, neurologických, kožních a respiračních vedlejších účinků; nebyl ale pozorován zvýšený výskyt cévních komplikací nebo infekcí [141].

Podobné výsledky ukázala i průběžná analýza další studie fáze III s udržovací léčbou lenalidomidem u 79 pacientů s prokázanou pozitivní MRD po první linii léčby režimem FCR. Byl pozorován ústup MRD positivity v periferní krvi i kostní dřeni u pacientů v rameni s lenalidomidem. Výsledky PFS a OS však dosud chybějí [142].

I přes tyto příznivé výsledky je však nejisté, zda bude lenalidomid schválen pro udržovací léčbu CLL po chemoimunoterapii vzhledem k tomu, že do terapie CLL se dostává řada nových molekul, které chemoimunoterapii nahrazují.

3.3 Nové látky v terapii relapsu

Studie s ibrutinibem v monoterapii nebo s idelalisibem plus rituximabem či ofatumumabem jsou uvedeny v kapitole Terapie relapsu. Vysoká účinnost obou kinázových inhibitorů může být dále posílena. Kombinace bendamustin a rituximab (BR) s ibrutinibem resp. s idelalisibem byla zkoumána ve studiích fáze III u pacientů s relabovanou CLL.

Bendamustin a rituximab s ibrutinibem nebo idelalisibem

V randomizované dvojité zaslepené studii HELIOS bylo u pacientů s relabovanou CLL prokázáno, že BR plus ibrutinib ve srovnání s BR plus placebo vede k výraznému zlepšení léčebné odpovědi (ORR: 82,7 % vs. 76,8 %, MRD negativita: 10,4 % vs. 2,8 %) a medián PFS (nedosaženo vs. 13,3 měsíců). Je pozorován rovněž trend ke zlepšení celkového přežití [143]. V srpnu 2016 proběhlo rozšíření schválení ibrutinibu v kombinaci s BR u pacientů s relabovanou CLL.

U pacientů s relapsem CLL bylo v další dvojité zaslepené studii fáze III zkoumající kombinaci BR plus idelalisib také pozorováno zlepšení léčebných odpovědí (ORR: 68 % vs. 45 %) a medián přežití bez progresu (23,1 vs. 11,1 měsíců), stejně jako celkového přežití (medián nebyl dosažen proti 41 měsícům, HR: 0,67, p=0,036) [144, 145].

V obou studiích přidání inhibitoru kinázy k chemoimunoterapii BR zlepšilo kvalitu a trvání léčebné odpovědi ve srovnání se samotným BR. U kombinace BR plus idelalisib bylo možné dokonce prokázat prodloužení celkového přežití (na rozdíl od studie HELIOS však v případě progresu nebyl povolen žádný přechod (*cross-over*) do ramene s kinázovým inhibitorem). Námitkou k těmto studiím je fakt, že terapie kinázovým inhibitorem by se neměla s chemoimunoterapií kombinovat, protože jde o alternativu chemoimunoterapie.

Další léčebné kombinace s ibrutinibem

Ve studiích fáze Ib a fáze II byl ibrutinib kombinován s různými chemoterapeutiky a protilátkami; byla zjištěna dobrá snášenlivost kombinací a žádné neočekávané nežádoucí účinky; rovněž byla pozorována slibná účinnost.

Ve studii ve fázi Ib byla u pacientů s relapsem CLL zkoušena kombinace ibrutinib a bendamustin či ibrutinib a fludarabin a cyklofosfamid. PFS po 36 měsících bylo 70 % [146].

Kombinace ibrutinibu s rituximabem u vysoce rizikových pacientů prokázala ve studii fáze II po 18 měsících PFS 78 % [96].

Kombinace ibrutinibu s ofatumumabem ukázala 12 měsíční PFS v rozmezí 75 % až 89 % u převážně vysoce rizikových pacientů s CLL [147].

Při kombinaci ibrutinibu s obinutuzumabem bylo po debulkingu s bendamustinem u dosud neléčených či relabovaných/refrakterních pacientů dosaženo celkové léčebné odpovědi 100 % se 47% negativitou MRD [140].

Další kombinovaná terapie s idelalisibem

První výsledky léčby kombinací idelalisibu s ofatumumabem ve srovnání s ofatumumabem ukazují na prodloužení mediánu PFS (16,4 versus 8 měsíců), ale marginální rozdíl v celkovém přežití (25,8 versus 21,7 měsíců) [148, 149].

Venetoklax

Použití antagonisty Bcl-2 venetoklaxu (ABT-199) jako monoterapie bylo testováno ve studii fáze II u 64 pacientů s CLL, u nichž se objevil relaps onemocnění během nebo po léčbě ibrutinibem nebo idelalisibem (39 refrakterních na ibrutinib a 14 refrakterních na idelalisib). Tolerance léčby byla dobrá: vyskytly se především cytopenie (36 % neutropenie, z toho 31 % stupně III/IV, 36 % anémie, z toho 22 % stupně III/IV a 25 % trombocytopenie, z toho 16 % stupně III/IV). Infekce, mírný průjem, nevolnost a únava byly vzácné. Laboratorní syndrom nádorového rozpadu (TLS) se rozvinul jen u jednoho pacienta, který nemohl užívat léčbu hyperurikémie. Počet celkových léčebných odpovědí byl 70 % u pacientů předléčených ibrutinibem (67 % u pacientů refrakterních na ibrutinib) a 48 % u pacientů předléčených idelalisibem (57 % u pacientů refrakterních na idelalisib). 14 z 42 (33 %) pacientů dosáhlo negativní MRD v periferní krvi. PFS ve 12 měsících byl 72 % a OS byl 90 % [150].

Kombinovaná terapie s ofatumumabem

Počáteční výsledky studie COMPLEMENT-2 kombinující ofatumumab s fludarabinem a cyklofosfamidem (FC) ukazují prodloužené PFS (28,9 měsíců) a OS (56,4 měsíců) ve srovnání s FC (PFS: 18,8 měsíců, OS: 45,8 měsíců) u pacientů s alespoň jednou předchozí terapií (ve stádiích Binet A v 16 %, Binet B v 55 %, Binet C v 28 %; a u 6 % pacientů s del(17p)). Nežádoucí účinky stupně III a vyššího byly v obou ramenech srovnatelné (74 % oproti 69 %), avšak reakce na infúzi stupně III či vyššího byly častější u ofatumumab-FC (9 % versus 3 %) [151].

Inhibitory B buněčné signalizace (BCRi) druhé generace

Btk-inhibitor druhé generace akalabrutinib prokázal u 61 pacientů s CLL s mediánem 3 předchozí terapie ve studii fáze I/II v mediánu sledování 14,5 měsíce celkovou léčebnou odpověď 95 % (85 % parciální remise); u 19 pacientů s del(17p) byla léčebná odpověď dokonce 100%. Nežádoucí účinky byly převážně stupně I nebo II, nejčastěji byly hlášeny bolesti hlavy [36].

U 33 pacientů, kteří museli přerušit předchozí léčbu ibrutinibem (medián podávání ibrutinibu 10,5 měsíců) kvůli nežádoucím účinkům, byla zahájena léčba akalabrutinibem, který byl podáván dlouhodobě u 24 z nich (73 %) s dobrou tolerancí (medián sledování 9,5 měsíců). Závažné nežádoucí účinky stupně III/IV byly vzácné (2 pneumonie, 2 fibrilace síní; u více než jednoho pacienta nebyly hlášeny dvě a více závažných nežádoucích účinků; nebylo pozorováno žádné závažné krvácení). Celková léčebná odpověď u 29 hodnotitelných pacientů byla 76 % (medián PFS nebyl dosažen) [152].

Také Btk-Inhibitor ONO/GS-4059 prokázal ve studii fáze I u 28 pacientů s CLL s mediánem 3,5 předchozích terapií slibnou léčebnou odpověď: 24 z 25 hodnotitelných pacientů mělo objektivní odpověď v lymfatických uzlinách. Čtyři pacienti však museli léčbu přerušit kvůli nežádoucím účinkům (seps, imunitní trombocytopenie a spontánní hematom v *musculus psoas*), u jiného pacienta vzniklo podezření na Richterovou transformaci, které se ale nepotvrdilo histologicky [153].

BGB-3111, jiný Btk-inhibitor, byl hodnocen v monoterapii ve studii fáze I u 45 pacientů s relapsem/refrakterní CLL, včetně 3 pacientů s del(17p). Byla zjištěna dobrá snášenlivost pouze s málo závažnými nežádoucími účinky, včetně jednoho případu fibrilace síní a purpury. Po mediánu

sledování 8,5 měsíců příznivě odpovědělo 26 z 29 hodnotitelných pacientů (23 parciálních remisí (PR), 3 PR s lymfocytózou) [38].

Inhibitor PI3K druhé generace, TGR-1202, byl hodnocen ve studii fáze I/Ib spolu s ibrutinibem u celkem 28 relabujících/refrakterních pacientů s CLL (17 pacientů) a lymfomu z plášťových buněk (11 pacientů). Pacienti s CLL měli medián dvou předchozích terapií a 4 pacienti (24 %) měli del(17p). Tolerabilita léčby byla dobrá, u pacientů s CLL se objevila především neutropenie (stupeň III/IV 18 %) a mírná anémie, trombocytopenie, průjem a nevolnost; rovněž 3 mírná krvácení a atriální fibrilace stupně III. V celé skupině pacientů se u 5 z 28 (18 %) objevilo zvýšení transamináz stupně I. Celková léčebná odpověď u pacientů s CLL byla 82 %, příznivě zareagovali všichni 3 pacienti s předchozí léčbou PI3K-inhibitorem a jeden ze 2 pacientů s předchozí léčbou ibrutinibem [154].

Btk a PI3K inhibitory druhé generace vzbuzují naději na nižší počet nežádoucích účinků v důsledku cílenějšího působení a menšího počtu „off-target“ účinků. Je ale zapotřebí rozsáhlejších studií, které by objasnily, zda se tato naděje potvrdí.

Trojkombinace obinutuzumab, ibrutinib a venetoklax

Předběžné výsledky léčby 12 pacientů s relabující/refrakterní CLL ve studii fáze Ib/II s kombinací protilátky obinutuzumab s ibrutinibem a venetoklaxem ukazují, že spojení těchto 3 různě působících léčiv je možné. Nebyly přítomny žádné DLTs (*dose limiting toxicities*) a žádný syndrom nádorového rozpadu (TLS); celkově pozorované nežádoucí účinky odpovídaly známému profilu toxicity jednotlivých látek; nejčastějšími nežádoucími účinky stupně III/IV byly neutropenie (50 %), lymfopenie (33 %), hypertenze (25 %) a únava (17 %). Všichni pacienti pokračovali v době analýzy ještě ve studii, takže jen u 6 pacientů mohla být odpověď hodnocena po 8 cyklech léčby: bylo pozorováno 5 PR a 1 CR, jeden pacient s CR a jeden s PR dosáhli MRD negativity v kostní dřeni [155].

Checkpoint inhibitory

Použití anti-PD-1 protilátky pembrolizumabu bylo hodnoceno u 16 pacientů s relabující/refrakterní CLL a 9 pacientů s biopsií prokázanou Richterovou transformací CLL. Léčba vykazovala přijatelnou snášenlivost, objevily se cytopenie, kašel a dušnost a jen málo imunitních nežádoucích účinků. U pacientů s Richterovou transformací byla dosažena 1 CR a 3 PR, ale u pacientů s CLL nebyla bohužel prokázána žádná účinnost [156].

Kombinace anti-PD-1 protilátky nivolumabu s ibrutinibem byla testována u 8 pacientů s relabující/refrakterní CLL (včetně 3 pacientů, kteří byli léčeni ibrutinibem po dobu 13-32 měsíců při zařazení do studie) a 4 pacientů s nově diagnostikovanou dosud neléčenou Richterovou transformací. Kromě tyreoiditidy nebyly hlášeny žádné imunologické nežádoucí účinky. U pacientů s CLL byly dokumentovány 3 PR; 7 z 8 pacientů s CLL pokračovalo v léčbě v době analýzy [157].

Checkpoint inhibitory, které jsou již podávány pacientům se solidními tumory a u Hodgkinova lymfomu, se zdá budou fungovat u CLL v kombinaci s dalšími látkami. Přesné posouzení jejich účinnosti ale vyžaduje další hodnocení.

Lenalidomid

Studie fáze I s kombinovanou léčbou BR plus lenalidomid musela být předčasně ukončena kvůli zvýšenému výskytu hematologických nežádoucích účinků stupně III/IV (71,4 %) a infekcí (47,6 %). Proto nelze tuto kombinaci doporučit [158].

Prospektivní studie CLL-009, která hodnotila monoterapii lenalidomidem u pacientů s relabující/refrakterní CLL, ukázala odpověď u přibližně 40 % pacientů, přičemž se léčba ukázala stejně účinná u pacientů s příznivým a nepříznivým molekulárně genetickým profilem (mutace *TP53*, *IGHV* nemutovaný) [159].

Úloha udržovací léčby lenalidomidem po léčbě relapsu se 6 cykly BR měla být hodnocena u 34 pacientů s relabující/refrakterní CLL, ale udržovací léčba lenalidomidem byla zahájena pouze u 19 pacientů, z nichž pouze 6 pacientů dokončilo plánovaných 12 cyklů, protože docházelo ke zvýšeným nežádoucím účinkům, zejména hematologickým a infekčním. Medián PFS u těchto pacientů byl 18,3 měsíce. Autoři dospěli k závěru, že to nepředstavuje žádné významné klinické zlepšení [160]. Naopak studie fáze III CONTINUUM, ve které bylo léčeno 314 pacientů s CLL po léčbě druhé linie lenalidomidem nebo placebem (dvojitě zaslepeně randomizováno 1:1), ukázala významné zlepšení mediánu PFS u skupiny s lenalidomidem (byl prodloužen z 9,2 měsíců na 33,9 měsíců). Následná léčba CLL byla zahájena u 58,7 % pacientů užívajících placebo a 35,7 % pacientů léčených lenalidomidem; ačkoliv po relapsu významná část pacientů dostávala inhibitor kinázy, byl druhý PFS také signifikantně delší u lenalidomidového ramene (57,5 vs. 32,7 měsíců). Neukázal se však žádný vliv lenalidomidu na celkové přežití nebo kvalitu života pacienta. Profil toxicity byl přijatelný, zejména se nevyskytly žádné sekundární malignity [161].

Schválení léčby lenalidomidem v terapii CLL je v současnosti projednáváno, ale je považováno za nepravděpodobné vzhledem k mnoha dalším novým látkám, které vstoupily do léčby CLL (ibrutinib, idelalisib).

4 Relabované a refrakterní onemocnění

4.1 Definice a diagnostika

4.1.1 Definice relapsu a refrakterního onemocnění

Relaps onemocnění nastal, když se po dosažení kompletní nebo parciální remise (CR, PR), která přetrvávala alespoň 6 měsíců po ukončení léčby, objevily známky progresu. Refrakterní onemocnění nastává, pokud onemocnění progreduje už během 6 měsíců po ukončení antileukemické léčby nebo pokud nedošlo k odpovědi ve smyslu CR nebo PR (např. pouze stabilizace onemocnění [SD] nebo progresu [PD]).

Pro progresi onemocnění musí být splněno alespoň jedno z následujících kritérií [2]:

1. Výskyt nových zvětšených lymfatických uzlin (>1,5 cm), nově zjištěná hepatosplenomegalie nebo nová infiltrace orgánů CLL buňkami.
2. Zvětšení stávající lymfadenopatie o alespoň 50 % ve srovnání s dříve stanoveným největším průměrem nebo zvětšení stávající hepatosplenomegalie alespoň o 50 %.
3. Zvýšení počtu lymfocytů periferní krve alespoň o 50 % na nejméně 5 000 B lymfocytů/ μ l.
4. Transformace CLL onemocnění na agresivnější lymfom (Richterův syndrom).
5. Výskyt cytopenie (neutropenie, anémie nebo trombocytopenie), kromě autoimunitní cytopenie vyskytující se nejdříve 3 měsíce po skončení terapie a vzniká v důsledku infiltrace kostní dřeně monoklonálními CLL buňkami. Platí tyto mezní hodnoty:
 - i. Pokles hemoglobinu o více než 2 g/dl nebo pokles pod 10 g/dl
 - ii. Snížení počtu krevních destiček o více než 50 % nebo pokles pod 100 000/ μ l

4.1 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Pacientům s relapsem onemocnění se <i>má</i> nabídnout terapie v rámci klinické studie, pokud je vhodná klinická studie k dispozici a účasti nebrání žádná vyloučovací kritéria.
	Silný konsensus

4.2 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Posouzení odpovědi <i>by se mělo</i> provést nejdříve 2 měsíce po ukončení léčby. Odkazujeme na kapitolu Plán a rozsah sledování.
	Silný konsensus

4.3 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Diagnostická vyšetření <i>mají</i> zahrnovat podrobné fyzikální vyšetření a diferenciální krevní obraz.
	Silný konsensus

4.4 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	V běžné praxi <i>by se mělo</i> upustit od biopsie kostní dřeně.
	Silný konsensus

4.5 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Biopsie kostní dřeně <i>se má</i> provést při klinické indikaci (např. transformace, přetrvávající cytopenie).
	Silný konsensus

4.6 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Při relapsu CLL <i>by se měla</i> provést zobrazovací vyšetření (sonografie nebo CT či MRI) na začátku léčby a po jejím ukončení k posouzení léčebné odpovědi.
	Silný konsensus

4.7 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Pravidelné CT/MRI vyšetření v průběhu léčby k detekci asymptomatické progresy <i>by se neměla</i> provádět [162].
	Konsensus

4.8 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Při relapsu nemoci <i>se má</i> provést FISH vyšetření del(17p) a vyšetření mutace TP53.

Silný konsensus

V klinické praxi může být při relapsu onemocnění vynechána biopsie kostní dřeně. Podle současných doporučených postupů by hodnocení kompletní remise mělo zahrnovat punkci kostní dřeně [6]. Při klinické indikaci má být provedena biopsie kostní dřeně (např. především Richterova transformace, přetrvávající cytopenie).

Přínos dalších CT vyšetření v průběhu onemocnění k detekci asymptomatické progresi je považován za nedostatečný [162]. Pro přesnou diagnostiku v případě relapsu/refrakterního onemocnění odkazujeme na oddíl Diagnostika při klinické progresi nebo relapsu s indikací léčby. Zvláštní význam má FISH vyšetření k detekci delece 17p. Další informační lokusy, které je vhodné analyzovat, jsou: 6q, 11q, 13q a centromera 12 [104]. Kromě FISH vyšetření by mělo být provedeno vyšetření mutací *TP53* [163]. Molekulárně genetické testování pro stanovení del(17p) a stavu mutace *TP53* by mělo být provedeno maximálně 12 týdnů před zahájením léčby. Další informace ke sledování jsou v kapitole Plán a rozsah následné péče.

4.2 Terapie relapsu

4.2.1 Indikace k zahájení terapie relapsu

4.9	Doporučení založené na konsensu expertů
EK	Jako v případě první linie <i>by se</i> pacientovi <i>měla</i> nabídnout terapie relapsu.
	Silný konsensus

Obecně v případě relapsu platí stejné indikace k zahájení léčby jako při zahájení léčby první linie. Léčba relapsu by měla být zahájena pouze při klinických příznacích (B symptomy, výrazná lymfadenopatie, splenomegalie nebo selhávání kostní dřeně). Ve většině případů je při terapii relapsu také možné čekat. Pacienti s refrakterním onemocněním naopak vyžadují okamžitou léčbu.

4.2.2 Volba terapie relapsu

4.10	Doporučení založené na vědeckých důkazech
Stupeň doporučení ↑↑	Chemoimunoterapie <i>se má</i> upřednostnit před chemoterapií [96].
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	OS (<i>overall survival</i> , celkové přežití) PFS (<i>progression free survival</i> , přežití bez progresi)

⊕⊕⊕⊕	TRM (<i>treatment related mortality</i> , mortalita spojená s terapií)
⊕⊕⊕⊕	Nežádoucí účinky
	Silný konsensus

4.11 Doporučení založené na konsensu expertů

EK	V případě pozdního relapsu vyžadujícího léčbu (více než jeden rok po ukončení chemoterapie nebo více než dva roky po ukončení chemoimunoterapie) <i>by se měla</i> zopakovat léčba první linie.
	Silný konsensus

4.12 Doporučení založené na konsensu expertů

EK	Jako alternativa k chemoimunoterapii <i>by se měla</i> zvažovat léčba novými látkami (např. ibrutinibem).
	Silný konsensus

4.13 Doporučení založené na vědeckých důkazech

Stupeň doporučení ↑↑	V případě pozdního relapsu vyžadujícího léčbu a přítomnosti del(17p) a/nebo TP53 mutace <i>se má</i> nabídnout terapie ibrutinibem nebo kombinovaná terapie s idelalisibem (s rituximabem nebo ofatumumabem) nebo venetoklax [102, 163-167].
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	OS (<i>overall survival</i> , celkové přežití) PFS (<i>progression free survival</i> , přežití bez progresse)
⊕⊕⊕⊕	TRM (<i>treatment related mortality</i> , s terapií spojená mortalita)
⊕⊕⊕⊕	Nežádoucí účinky
	Silný konsensus

4.14 Doporučení založené na konsensu expertů

EK	V případě časného relapsu nebo refrakterního onemocnění bez del(17p) nebo TP53 mutace <i>by se měla</i> nemocnému nabídnout léčba ibrutinibem nebo kombinovaná terapie s idelalisibem (s rituximabem nebo ofatumumabem).
Silný konsensus	

4.15 Doporučení založené na vědeckých důkazech

Stupeň doporučení ↑↑	V případě časného relapsu/refrakterního onemocnění a detekce del(17p) nebo TP53 mutace, <i>se má</i> pacientovi nabídnout léčba ibrutinibem, kombinovaná léčba idelalisib s rituximabem nebo ofatumumabem nebo léčba jinou novou látkou, např. venetoklaxem [102, 163-167].
GRADE ⊕⊕⊕⊕ neuváděno ⊕⊕⊕⊕	OS (overall survival, celkové přežití) PFS (progression free survival, přežití bez progresse) TRM (treatment related mortality, mortalita spojená s terapií) Nežádoucí účinky
Silný konsensus	

4.16 Doporučení založené na konsensu expertů

EK	Při progresi během probíhající léčby inhibitory kinázy (ibrutinib, idelalisib) <i>má</i> následovat, v případě indikace terapie, léčba venetoklaxem. V případě intolerance ibrutinibu či idelalisibu <i>měla by</i> být léčba převedena na jiný inhibitor kinázy.
Silný konsensus	

4.17 Doporučení založené na konsensu expertů

EK	Možnost alogenní transplantace krvetvorných buněk <i>by se měla</i> prodiskutovat s pacienty s CLL, kteří vyžadují léčbu, splňují kritéria pro vysoce rizikové onemocnění (refrakterní onemocnění/časná progresse do 2 let po chemoimunoterapii a přítomnost del(17p) a/nebo mutace TP53) a s přihlédnutím k charakteristikám pacienta (věk, celkový stav a komorbidity) podle odpovědi na léčbu inhibitory kinázy (ibrutinib, idelalisib) nebo jinou novou látkou, jako je např. venetoklax. Jiné indikace pro transplantaci kostní dřeně zahrnují selhání léčby inhibitory kináz v relapsu, nesnášenlivost dvou nebo více inhibitorů kináz a Richterovu transformaci. Viz
-----------	--

	kapitola Transplantace kmenových buněk
	Silný konsensus

4.18	Doporučení založené na konsensu expertů
EK	Léčba ibrutinibem nebo idelalisibem nebo venetoklaxem <i>se má</i> ukončit pouze tehdy, pokud se vyskytnou nežádoucí účinky nebo progresse.
	Silný konsensus

Chemoterapie a chemoimunoterapie

Chemoimunoterapie by měla být upřednostňována před chemoterapií [96]. V případě samotné chemoterapie u pacientů s relapsem CLL a předchozí léčbou alkylační látkou se ukázal bendamustin přinejmenším rovnocenný s fludarabinem ve smyslu celkové léčebné odpovědi [168]. V současné době máme dvě randomizované studie fáze III týkající se chemoimunoterapeutické léčby relabované/refrakterní CLL [169, 170]. V první studii od Robak et al. prokázali, že chemoimunoterapie skládající se z fludarabinu, cyklofosfamidu a rituximabu vede ke zlepšení léčebné odpovědi, prodloužení přežití bez progresse a zlepšení celkového přežití ve srovnání s chemoterapií skládající se z fludarabinu a cyklofosfamidu. Ve druhé randomizované studii Leblond et al. byli kromě dříve neléčených pacientů léčeni také pacienti s relapsem. Všichni pacienti byli nevhodní na léčbu fludarabinem a byli léčeni kombinací BR nebo R-CLB. Neprokázal se, přinejmenším u pacientů s relabovanou/refrakterní CLL, žádný rozdíl v léčebné odpovědi nebo počtu CR remisí mezi kombinacemi BR vs. R-CLB [170]. Doporučení, že v případě relapsu onemocnění vyžadujícího léčbu nejméně dva roky po chemoimunoterapii nebo po roce po chemoterapii lze zopakovat počáteční terapii, vzniklo na základě zveřejněné analýzy [171]. Alternativně může být chemoterapeutická složka léčby změněna. Například léčba na bázi fludarabinu může být změněna na léčbu na bázi bendamustinu. Pokud byla léčba první linie nedostatečná (napří. chlorambucil v monoterapii nebo zkrácená chemoimunoterapie), může být v relapsu podána chemoimunoterapie v délce 6 cyklů. Kombinace BR nebo FCR patří v současnosti k nejrozšířenějším chemoimunoterapiím pro léčbu CLL. V případě relapsu se léčebné odpovědi pohybují mezi 59 % až 74 %, přičemž pacienti s del(17p) neprofitují z chemoimunoterapie dostatečně [82, 172, 173]. V historickém srovnání bylo dosaženo lepší odpovědi a delšího celkového přežití u FCR ve srovnání s FC [174]. Také kombinace FC s mitoxantronem (M) ukázala spolu s rituximabem v randomizované studii fáze II vyšší celkovou odpověď než samotná FCM [175]. Vzhledem k zvýšené toxicitě léčby po přidání mitoxantronu není terapie FCMR široce používána. V retrospektivní analýze ukázaly režimy R-DHAP (rituximab, dexamethason, cytarabin a cisplatina) u pacientů refrakterních na fludarabin nebo předléčených fludarabinem celkovou odpověď 80 % [176]. R-DHAP je vhodný jako možná indukční terapie před plánovanou alogenní transplantací kmenových buněk. Kombinace rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison (R-CHOP) ukázala u relabujících a na fludarabin refrakterních CLL pacientů léčebnou odpověď 54 %. Vzhledem ke krátkému přežití bez progresse však tato kombinace není pro léčbu relevantní s výjimkou přípravy před alogenní transplantací kmenových buněk [177]. Před léčbou s anti-CD20 protilátkami by měla být vyloučena hepatitida B.

Ibrutinib

Perorální Btk inhibitor vedl v randomizované studii fáze III ve srovnání s ofatumumabem k významně vyššímu počtu léčebných odpovědí (ORR, 62,6 % [včetně pacientů s parciální remisí a souběžnou lymfocytózou] vs. 4,1 %), k prodloužení mediánu přežití bez progresu (PFS; nedosaženo vs. 8,1 měsíce) a prodloužení celkového přežití (OS; po jednom roce 90 % oproti 81 %) u pacientů s relabující nebo refrakterní CLL. Všechny tři parametry (ORR, PFS, OS) byly nezávislé na cytogenetice nebo možné rezistenci na terapii purinovými analogy [164]. Analýzy s delší dobou sledování a další studie potvrdily tyto výsledky [178]. V současné době je ibrutinib schválen pro léčbu první linie u pacientů s CLL s del(17p) a/nebo *TP53* mutací a pro léčbu relapsu pacientů s CLL, u kterých není indikována chemoimunoterapie. Léčba by měla pokračovat až do progresu onemocnění pokud nedojde k žádným nežádoucím účinkům. Na základě údajů ze studie RESONATE-2 je ibrutinib rovněž schválen pro léčbu první linie u pacientů s CLL bez del(17p) [102]. Je třeba poznamenat, že studie RESONATE-2 zahrnovala pouze pacienty starší 65 let. Ačkoliv je schválení širší, ibrutinib by měl být používán v první linii pouze u pacientů ve špatném stavu (unfit) ve věku ≥ 65 let a u pacientů s del(17p) a/nebo *TP53* mutací jako léčba první linie. Odkazujeme na kapitolu Okamžik zahájení a výběr terapie první linie.

Procento léčebných odpovědí může být eventuálně dále zvýšeno kombinací s anti-CD20 protilátkou nebo chemoimunoterapií [146]. V randomizované studii fáze III vykazovala kombinace ibrutinib plus BR ve srovnání s BR u pacientů s relapsem/refrakterní CLL resp. lymfomem z malých lymfocytů (SLL) signifikantně vyšší léčebnou odpověď (83 % vs. 68 %) a zlepšení přežití bez progresu (79 % vs. 24 % po 18 měsících) [179]. Přesná role ibrutinibu, který je rovněž schválen v kombinaci s BR, jako partnera do chemoimunoterapie je nutné dále zkoumat ve studiích. Není jasné, zda kombinace BR a ibrutinib je lepší než samotný ibutinib v relapsu. Spolkový federální výbor (GBA) ve svém prohlášení ze dne 21. července 2016 [180] nekonstatoval přínos pro pacienty s relapsem CLL, kteří jsou vhodní kandidáti pro chemoterapii. U pacientů s relapsem nebo refrakterní CLL, pro které není indikována chemoterapie, existuje náznak příznivého efektu.

Zdrojové KDP diferencují pozdní relaps onemocnění bez a s delecí 17p nebo *TP53* mutací, stejně jako včasný relaps onemocnění bez a s delecí 17p nebo *TP53* mutací, a jsou podrobnější prohlášení GBA. Na rozdíl od tvrzení GBA se v těchto KDP pacientům s pozdním a časným relapsem onemocnění s delecí 17p nebo *TP53* mutací silně doporučuje ibrutinib na základě uzavřených studií. Současně stanovisko skupiny DGHO o přínosu ibrutinibu ze dne 25. října 2016 naznačuje, že ibrutinib je spolu s idelalisibem a venetoklaxem jedním z nejúčinnějších léčiv u pacientů s CLL [181].

Idelalisib s rituximabem nebo ofatumumabem

Perorální inhibitor delta izoformy fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K δ) v kombinaci s rituximabem prokázal v randomizované studii fáze III ve srovnání s kombinací rituximabu s placebem signifikantně vyšší počet léčebných odpovědí (81 % oproti 13 %), prodloužení mediánu přežití bez progresu (nedosaženo vs. 5,5 měsíců) a prodloužení celkového přežití (po jednom roce 92 % oproti 80 %) u pacientů s relabující CLL. Také v této studii neměly vliv na terapeutický účinek možná delece 17p, mutace *TP53* a stav IGHV [165]. Pozdější analýzy potvrdily výsledky této první průběžné analýzy [182]. V současnosti je schválen idelalisib v kombinaci s rituximabem pro léčbu relapsu u pacientů s CLL, u kterých není indikována chemoimunoterapie. Léčba má pokračovat až do progresu, pokud se neobjeví limitující nežádoucí účinky. Rituximab by se měl podat celkem 8krát. Registrace léčiva dále umožňuje léčbu první linie u pacientů s CLL s delecí 17p a/nebo mutací *TP53*. Vzhledem k profilu nežádoucích účinků by měl být v této indikaci přednostně používán ibrutinib. Odkazujeme na kapitolu Okamžik zahájení a výběr terapie první linie. Idelalisib je nyní schválen i v kombinaci s ofatumumabem – tato anti-CD20 protilátka může být použita jako alternativa k rituximabu.

Při selhání léčby ibrutinibem nebo idelalisibem s rituximabem může být při přetrvávající indikaci k terapii doporučen přechod na jiný kinázový inhibitor nebo venetoklax. Účast ve studii s terapií novými látkami je rovněž dobrá možnost léčby.

Podle vyjádření Společného federálního výboru (GBA) o přínosu idelalisibu ze dne 15. září 2016 [183] není u pacientů s relabující nebo refrakterní CLL, u kterých je indikována chemoterapie, prokázán přínos. U pacientů s relabující nebo refrakterní CLL, u kterých není vhodná chemoterapie, existuje náznak nekvantifikovatelného zlepšení výsledků. Také v případě idelalisibu jsou tvrzení těchto KDP výrazně diferencovanější než prohlášení GBA. Na rozdíl od tvrzení GBA je ve zdrojových KDP pro pacienty s pozdním a časným relapsem s delecí 17p nebo mutací *TP53* na základě uzavřených studií vyjádřeno silné doporučení pro podávání idelalisibu.

Ofatumumab

Ofatumumab, anti-CD20 protilátka, je v současnosti schválen v monoterapii u pacientů s CLL, kteří nereagují na léčbu fludarabinem a alemtuzumabem. Schválení je založeno na analýze 201 pacientů ze studie fáze III. Odpověď na monoterapii ofatumumabem byla 58 % u pacientů refrakterních na léčbu fludarabinem a alemtuzumabem, a 47 % u pacientů refrakterních na léčbu fludarabinem s lymfadenopatií >5 cm. Přežití bez progresu bylo v obou skupinách přibližně 6 měsíců [184]. Ofatumumab lze užívat s chemoterapií (např. chlorambucil, bendamustin), i když v relapsu není schválení. Dále je schválen v kombinaci s idelalisibem pro léčbu první linie u pacientů s CLL s delecí 17p a/nebo mutací *TP53*, stejně jako pro léčbu relapsu pacientů s CLL, u kterých není indikována chemoimunoterapie.

Obinutuzumab

Ve studii fáze I/II prokázala monoterapie s anti-CD20 protilátkou obinutuzumabem celkovou odpověď 62 % (fáze I) a 15 % (fáze II) u pacientů s relabující a refrakterní CLL [185]. Na základě údajů ze studie CLL11 provedené skupinou DCLLSG je obinutuzumab v současné době schválen v kombinaci s chlorambucilem pro léčbu první linie u komorbidních pacientů s CLL [85]. Neexistuje schválení pro obinutuzumab v terapii relapsu, použití je proto omezeno na klinické studie nebo na tzv. *off-label-use*.

Lenalidomid

Celková léčebná odpověď u monoterapie s lenalidomidem, analogem talidomidu druhé generace, se pohybuje u pacientů s relapsem CLL mezi 32 % a 54 % [186, 187]. Také pacienti s nepříznivými cytogenetickými nálezy [del(17p) a/nebo del(11q)] reagují na monoterapii (celková léčebná odpověď 31 % / 38 %) [187, 188]. Zdá se, že kombinace lenalidomidu a rituximabu dále zvyšuje odpověď včetně pacientů s del(17p) [ORR 66 % a 53 % u pacientů s del(17p)] [189]. Studie s kombinací lenalidomid, rituximab a fludarabin týkající se pacientů s dříve neléčenou CLL poskytují nejednoznačné výsledky, zejména kvůli vysoké toxicitě při paralelním podání všech tří látek [190-192]. Také jedna studie skupiny DCLLSG, která zkoumala chemoimunoterapii (BR) s lenalidomidem u pacientů s relapsem/refrakterní CLL, musela být předčasně zastavena navzdory pozdějšímu nasazování lenalidomidu, a to kvůli vysoké toxicitě a nízké léčebné odpovědi [158]. Kombinace chemoimunoterapie a lenalidomidu se proto nedoporučuje. Lenalidomid rovněž není schválen pro léčbu CLL.

Alemtuzumab

Alemtuzumab, monoklonální anti-CD52 protilátka, byla schválena až do roku 2012 pro léčbu pacientů s CLL, kteří nejsou vhodní pro kombinovanou chemoterapii s fludarabinem. Procento odpovědí u relabovaných CLL se pohybuje mezi 33 % až 42 % ve studiích fáze II [193-195]. Kromě pacientů předléčených fludarabinem nebo refrakterních na fludarabin na terapii odpovídají také pacienti s del(17p) nebo TP53 mutací (celková léčebná odpověď 40 %) [196, 197]. V randomizované studii fáze III zkoumající kombinaci fludarabinu a alemtuzumabu versus fludarabin u pacientů s relapsem CLL došlo u skupiny léčené alemtuzumabem k významně vyššímu dosažení CR, prodloužení přežití bez progresu a prodloužení celkového přežití [198]. V Cochraene review ale nebylo možné prokázat přínos léčby alemtuzumabem z hlediska celkového přežití, přežití bez progresu a výše léčebné odpovědi. Autoři nemohli prokázat jednoznačnou výhodu oproti léčbě rituximabem. V současnosti není alemtuzumab pro léčbu CLL schválen z důvodů tržní politiky firmy, která ho vlastní. Lék je v současné době dostupný prostřednictvím programu *compassionate use*.

Poznámka k lenalidomidu a alemtuzumabu

Obě léky nejsou v současné době schváleny pro léčbu CLL. Použití lenalidomidu je omezeno na *off-label-use* (použití bez povolení), alemtuzumab je dostupný pouze prostřednictvím programu *compassionate use*. Tyto dva léky jsou účinné u relabovaných a refrakterních CLL, refrakterních na fludarabin nebo s del(17p) či TP53 mutací. Přínos užívání těchto léčiv po léčbě ibrutinibem a idelalisibem není znám.

Venetoklax

Venetoklax, nebo také ABT-199, perorálně dostupný inhibitor Bcl-2 [199], ukázal ve studii fáze I/II u pacientů s relabovanou/refrakterní CLL celkovou léčebnou odpověď 79 % (20 % CR). Procento odpovědí u pacientů s delecí 17p byla 71 % [167]. Venetoklax v současné době prochází klinickými studiemi v několika kombinacích (včetně chemoimunoterapie s venetoklaxem). Na základě studie fáze II [166] dostal venetoklax schválení FDA v roce 2016 a následně i EMA pro léčbu pacientů s relabovanou/refrakterní CLL a del(17p). Schválení EMA jde dál, jelikož podle něj mohou být venetoklaxem léčeni i pacienti s TP53 mutací [bez del(17p)], stejně jako pacienti léčení dříve chemoimunoterapií a inhibitory kinázy bez del(17p) nebo bez TP53 mutace.

U orálně dostupných látek ibrutinibu, idelalisibu a venetoklaxu by měl lékař pacientovi zdůraznit potřebu pravidelného užívání a konzultovat s ním možné nežádoucí účinky.

4.2.3 Terapie starších/komorbidních pacientů (pacientů s významnými přidruženými onemocněními)

4.19 Doporučení založené na konsensu expertů

EK

V případě relabované/refrakterní CLL u starších/komorbidních pacientů *se má* zvážit s přihlédnutím k charakteristice onemocnění [del(17p); TP53 mutace; čas bez progresu onemocnění; typ předchozích terapií] léčba idelalisibem s rituximabem nebo s ofatumumabem či ibrutinibem.

Silný konsensus

4.20 Doporučení založené na konsensu expertů

EK Kromě již zmíněných možností léčby *by se měla* v závislosti na povaze a závažnosti komorbidit nabídnout nemocnému monoterapie monoklonální protilátkou.

Silný konsensus

4.21 Doporučení založené na konsensu expertů

EK Při volbě inhibitoru kinázy *se mají* posoudit komorbidity (přidružená onemocnění) a souběžně užívaná medikace.

Silný konsensus

V případě relabované/refrakterní CLL u starších/komorbidních pacientů má být zahájena kombinovaná léčba idelalisibem s rituximabem nebo ofatumumabem nebo léčba ibrutinibem. Srovnání studie fáze III s idelalisibem a rituximabem a studie fáze III s ibrutinibem ukazuje, že pacienti léčení ve studii s idelalisibem a rituximabem byli významně starší (medián věku 71 let vs. 67 let) a komorbidnější (medián CIRS skóre 8 vs. pouze 32 % pacientů s CIRS skóre >6) [164, 165]. Při rozhodování o léčbě (ibrutinib versus idelalisib/rituximab nebo idelalisib/ofatumumab) by měly být brány v potaz komorbidity (přidružená onemocnění) a souběžně užívaná medikace. Ibrutinib může zvýšit riziko krvácení. Vzhledem k tomu, že při podávání ibrutinibu byla pozorována fibrilace síní/síňový flutter, musí být při rozhodování o léčbě zohledněny potenciální srdeční rizikové faktory, známá fibrilace síní nebo probíhající infekce. Ibrutinib je metabolizován převážně cytochromem P450 CYP3A. Idelalisib je metabolizován především aldehydovou oxidázou a jen v menší míře CYP3A a glukuronidací. Při použití obou látek se musí se brát v úvahu možné interakce léčiv. Bylo prokázáno, že idelalisib způsobuje závažné nežádoucí účinky, zejména infekce, jako je například reaktivace CMV nebo pneumocystová pneumonie (PJP, *pneumocystis jirovecii pneumonia*), stejně jako zvýšení transamináz.

Při kontraindikaci k profylaktické léčbě PJP, aktivní infekci nebo jatrním onemocněním by neměl být idelalisib užíván nebo by měl být pacient během léčby intenzivně sledován.

V případě závažné komorbidity nebo při kontraindikaci idelalisibu, ibrutinibu nebo chemoimunoterapie, představuje monoterapie monoklonální protilátkou (ofatumumab, obinituzumab, event. rituximab) eventuálně v kombinaci s kortikosteroidy možnou alternativu. Ve studii fáze I/II ukázala monoterapie s anti-CD20 protilátkou obinutuzumabem celkovou léčebnou odpověď 62 % (fáze I) či 15 % (fáze II) u pacientů s relapsem nebo refrakterní CLL. Průměrný věk nemocných byl 64,0 resp. 62,5 let (rozsah 46-81 a 36-81 let) a výkonnostní stav ECOG byl 0-2. Téměř všichni pacienti prodělali (obvykle menší) reakci související s infuzí (IRR) [185]. Použití monoterapie monoklonální protilátkou je omezeno na tzv. *off-label use*. Údaje o monoterapii ofatumumabem u pacientů s CLL refrakterní na fludarabin a almtuzumab a u pacientů s CLL refrakterní na fludarabin s lymfadenopatií >5 cm (medián věku 64 let a 62 let; ECOG 0 až 2) hovoří o celkové léčebné odpovědi

58 % u pacientů refrakterních na fludarabin a alemtuzumab a 47 % u pacientů refrakterních na fludarabinem s lymfadenopatií >5 cm. Léčebná odpověď u pacientů refrakterních na fludarabin s lymfadenopatií >5cm a delecí 17p byla signifikantně nižší, a to jen 14 %. Celkově byla léčba dobře tolerována. Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky byly lehké reakce související s infúzí a infekce [184]. Na základě této studie je ofatumumab schválen v monoterapii u pacientů s CLL, u kterých nejsou účinné fludarabin a alemtuzumab, resp. alemtuzumabem je kontraindikován. Ve srovnání s jinými lymfomy je monoterapie rituximabem u CLL méně účinná, pokud nejsou podávány velmi vysoké dávky [200, 201]. Ve studii vedoucí ke schválení kombinace idelalisib + rituximab byla léčebná odpověď v rameni s rituximabem plus placebo u pacientů s relapsem CLL pouze 13 % [165].

4.2.4 Postavení transplantace

Možnost alogenní transplantace krvetvorných buněk by měla být diskutována s pacienty s CLL, kteří potřebují léčbu, splňují kritéria pro vysoce rizikové onemocnění (refrakterní onemocnění, časná progresse do 2 let po chemoimunoterapii a přítomnost del(17p) a/nebo mutace TP53). Mělo by být rovněž přihlédnuto věku, celkovému stavu a komorbiditám pacienta a léčebné odpovědi po podání kinázových inhibitorů nebo venetoklaxu. Další indikace pro transplantaci kostní dřeně zahrnují selhání léčby kinázových inhibitorů v terapii relapsu, selhání nebo nesnášenlivost dvou nebo více kinázových inhibitorů a Richterovu transformaci. Viz kapitola Transplantace krvetvorných kmenových buněk.

4.2.5 Postavení udržovací terapie v léčbě relapsu

Ibrutinib a kombinace idelalisib s rituximabem/ofatumumabem jsou v současné době léky první volby při léčbě relapsu/refrakterní CLL. Léčba má probíhat až do progresse nemoci. Takováto terapie ale neodpovídá klasické udržovací léčbě.

V současné době existují *interim* analýzy dvou randomizovaných studií zkoumajících udržovací terapii s anti-CD20 protilátkou (rituximab nebo ofatumumab) po indukci chemo(imuno)terapií [201, 202]. Obě studie prokázaly zlepšení v přežití bez progresse v případě udržovací léčby. Analogicky lze proto u pacientů po chemoimunoterapii s relapsem /refrakterní nemocí podávat udržovací léčbu anti-CD20 protilátkou. Zvláště u pacientů s přítomnou MRD po indukční terapii by měla být udržovací léčba zvažována.

Byla rovněž provedena randomizovaná studie s udržovací léčbou lenalidomidem (viz bod lenalidomid).

4.3 Geriatrické hodnocení

4.22 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	U starších pacientů s CLL (≥65 let) <i>by se mělo</i> před zahájením léčby provést geriatrické hodnocení s cílem rozšířit podklady pro výběr vhodné antileukemické terapie.
	Silný konsensus

4.23 Doporučení založené na konsensu expertů

EK Geriatrické hodnocení před léčbou *by mělo* specificky kvantifikovat komorbidity, kognitivní, pohybový a nutriční deficit, stejně jako autonomní deficity pomocí vhodných testovacích nástrojů.

Silný konsensus

CLL je převážně diagnostikována ve vyšším věku. Medián věku v době diagnózy CLL je 72 let [204]. Při určení diagnózy má 68 % pacientů 65 let nebo více a 42 % pacientů má 75 let a více. Věk v době zahájení léčby 1. linie je také často mezi 65 a 75 lety [205].

Starší pacienti s CLL (ve věku nad 65 let) a zejména velmi staří pacienti s CLL (ve věku nad 80 let) tvoří dále velmi heterogenní skupinu, pokud jde o problémy spojené s věkem. Mezi tyto problémy patří multimorbidita a polypragmázie, kognitivní deficity (delirium, demence, deprese), pohybové deficity (včetně tendence k pádům), chronická bolest a rány, poruchy výživy (podvýživa, dehydratace, sarkopenie, dysfagie), inkontinence, stejně jako snížení schopnosti provádět samostatně činnosti každodenního života (osobní hygiena, příjem potravy a vylučování, vedení domácnosti). Údaje o výskytu takových problémů spojených s věkem u starších pacientů s CLL jsou k dispozici pouze pro komorbidity [206, 207]. Četnost jiných, zvláště funkčních, problémů u starších pacientů s CLL zatím nebyla zkoumána; lze je však zhruba odhadnout z obecně dostupných informací o starších osobách.

Kvalitativní a kvantitativní hodnocení výše uvedených problémů specifických pro starší věk lze u jednotlivých pacientů provést geriatrickým hodnocením (GA, *geriatric assessment*) spolu s anamnézou a fyzikálním vyšetřením [208].

V GA se používají různé testy (např. *Charlson Comorbidity Index* [CCI] [208], *Cumulative Illness Rating Scale* [CIRS] [210, 211], *National Cancer Institute Comorbidity Index* [NCI-CI] [212], *Mini Mental State Exam* [MMSE] [213], *Dementia Detection Test* [DEMTECT] [214], *Geriatric Depression Scale* [GDS] [215], *Tinetti Test* [216], *Timed up and go Test* [TUG] [217], *Mini Nutritional Assessment* [MNA] [218], *Activities of Daily Living* [ADL] [219], *Barthel-Index* [220], *Instrumental Activities of Daily Living* [IADL] [221], *Advanced Activities of Daily Living* [AADL] [222]), které se používají k analýze jednotlivých problémových oblastí, jako jsou komorbidity a multimorbidita, polyfarmacie, kognitivní funkce, emoce, lokomoce, výživa a soběstačnost každodenního života. V širším slova smyslu lze v GA použít diagnostické testy určené k hodnocení několika problémů najednou (např. *Geriatric 8* [G8] [223], *Vulnerable Elders Survey-13* [VES] [224], *Flemish Version of the Triage Risk Screening Tool* [fTRST] [225], *Groningen Frailty Indicator* [GFI] [226], *Abbreviated Comprehensive Geriatric Assessment* [aCGA] [227], *Senior Adult Oncology Program [SAOP] Screening* [228], *Oncogeriatric Screen* [OGS] [229], *Study of Osteoporosis Fractures [SOF] Index* [230, 231], *Fried Frailty Criteria* [232], *Barber Questionnaire* [233], *Identification of Seniors at Risk* [ISAR] [234] a *Gerhematolim* [235]).

4.3.1 Důkazy validity nástrojů geriatrického hodnocení

GA nebo individuální testy GA byly doposud u CLL hodnoceny pouze velmi omezeně. Několik studií retrospektivně přezkoumalo skóre komorbidit [206, 236-240]. Vyšší zjištěné hodnoty indexů *Cumulative Illness Rating Scale*, *Charlson Comorbidity Index* nebo *National Cancer Institute Comorbidity Index* před léčbou byly spojeny s vyšší mortalitou u pacientů s CLL. Rozsah komorbidit kvantifikovaný těmito skórovacími systémy byl nezávislým prognostickým faktorem, i když toxicitou terapie koreloval jen částečně [236, 237, 240]. Žádný z výše uvedených nástrojů nepoužívá vyšetření

specifická pro CLL. Prognostický významný GA, výskyt kognitivního deficitu (zaznamenáno pomocí DEMTECT), lokomotorických deficitů (zaznamenaných pomocí TUG) a deficitu autonomie (zaznamenáno pomocí IADL), byl u CLL hodnocen zatím jen v jedné studii [241]. Nemáme bohužel data žádné prospektivní randomizované studie o tom, zda provedení GA před zahájením léčby CLL skutečně ovlivní léčebné rozhodnutí ošetřujícího lékaře a zda starší pacienti s CLL profitují z GA v porovnání se standardním postupem (anamnéza, klinické vyšetření, laboratorní diagnostika).

I tak ale různé mezinárodní odborné lékařské společnosti [242-244] doporučují provedení GA u starších pacientů s onkologickým onemocněním s následujícím zdůvodněním:

a) GA poskytuje informace o pacientech, které obvykle nejsou systematicky zaznamenávány při standardní diagnostice v hematologické onkologii (tj. anamnéza a fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření včetně cytologie a histologie, zobrazovací vyšetření), ale tyto informace mohou mít význam při odhadu dalšího průběhu onemocnění a léčby, a tedy i při rozhodnutí o léčbě (např. poruchy sluchu a zraku, mírné až středně závažné kognitivní poruchy, latentní deprese, časté pády s rizikem zlomenin, riziko podvýživy, hrozící ztráta sebeobslužnosti v běžném životě).

b) GA zaznamenává v průběhu onemocnění a léčby potenciálně významné funkční deficity a poruchy sebeobslužnosti; GA poskytuje podrobnější informace než v hematologické onkologii rozšířené stupnice popisující fyzickou aktivitu (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* [ECOG PS], *World Health Organization Performance Status* [WHO PS], *Karnofsky Index*) [244-247].

c) V porovnání s kalendářním věkem umožňuje GA individuálnější a pro některá rozhodnutí o léčbě důležitý odhad očekávané délky života [248, 249].

d) U solidních i hematologických maligních onemocnění poskytuje GA prognostické nebo prediktivní informace s potenciálním významem pro terapeutická rozhodnutí; zejména je usnadněna kvantifikace rizika mortality a toxicity, jakož i riziko předčasného přerušování léčby [247, 248-255].

e) GA má vliv na rozhodnutí o léčbě starších pacientů s onkologickým onemocněním [256].

f) GA může u starších pacientů s onkologickým onemocněním přispět ke správné indikaci geriatrické terapie [257]. Není však známo, do jaké míry mohou být poznatky získané na velmi heterogenní populaci onkologických pacientů s různými druhy onkologických onemocnění přenášeny na starší pacienty s CLL a na terapii specifickou pro CLL. Prospektivní srovnávací studie, které ukazují, že preterapeutické GA, na rozdíl od standardního diagnostického postupu, ve skutečnosti zlepšuje celkovou prognózu, nejsou k dispozici v dostatečném rozsahu, a to nejen v případě CLL, ale i u solidních nádorů a dalších hematologických malignit. Kromě toho odborné společnosti nevydávají žádná doporučení ohledně přesného návrhu GA; volba použitých testů je tedy ponechána na volbě ošetřujícímu odborníkovi [242, 243, 250]. Rozhodnutí o tom, zda se má provést komplexnější GA s více testy, může být podle doporučení odborných společností závislé na výsledku screeningu pomocí jednoho z výše uvedených screeningových nástrojů [250]. Obecně se doporučuje provést GA nebo screening u starších onkologických pacientů starších 70 let [242, 243].

V několika randomizovaných kontrolovaných studiích byla u CLL použita analýza komorbidit (měřená pomocí *Cumulative Illness Rating Scale* [CIRS] a clearance kreatininu) k rozhodnutí, zda je pacient schopný plné léčby (standardní léčba) nebo jen redukované či alternativní léčby [258-260]. Jako hraniční hodnoty pro toto rozhodnutí jsou uváděny hodnoty CIRS skóre 6 bodů a clearance kreatininu 70 ml/min. Zda jsou tyto limity skutečně dobré pro odlišení plně a omezeně léčitelných pacientů s CLL nebylo dosud prospektivně vyhodnoceno. U pacientů s jinými solidními nebo jinými hematologickými malignitami byl také učiněn pokus formulovat kritéria založená na GA pro definici schopnosti léčby [261]. Také zde doposud chybí prospektivní hodnocení.

Na základě stávajících důkazů doporučujeme provedení GA u starších pacientů s CLL (se zvláštním zaměřením na komorbidity, kognici, lokomoci, výživu a autonomii) bez upřednostnění konkrétního testovacího nástroje. Výsledek by měl být zohledněn ve výběru protinádorové terapie a při volbě geriatrických intervencí [262].

4.4 Další laboratorní a přístrojová vyšetření u starších pacientů

7.3 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	U starších pacientů s CLL (≥ 65 let) <i>by se měla</i> provést další laboratorní a přístrojová vyšetření k odhalení orgánových dysfunkcí pouze tehdy, jsou-li přítomny klinicky relevantní komorbidity; vyšetření <i>by se neměla</i> indikovat před léčbou paušálně.
	Silný konsensus

Funkci vnitřních orgánů a známky jejich nedostatečnosti v pokročilém věku lze podrobněji zjistit pomocí dalších laboratorních a přístrojových vyšetření, která doplní anamnézu a fyzikální vyšetření. Mezi tato vyšetření patří vyšetření renálních funkcí (umožňující kvantitativní hodnocení subklinické renální poruchy), vyšetření jaterních funkcí a funkce štítné žlázy, elektrokardiografie (která umožňuje detekci subklinického poškození srdce), spirometrie a celotělová pletysmografie (umožňující kvantitativní detekci subklinické plicní dysfunkce), ultrasonografie (umožňuje detekci subklinického poškození ledvin a jater), echokardiografie (umožňuje kvantitativní posouzení subklinických srdečních dysfunkcí), endoskopie (umožňuje detekci subklinického gastrointestinálního poškození) a rentgenové vyšetření (umožňuje např. detekci subklinického poškození srdce, plic a skeletu).

4.4.1 Důkazy o laboratorní a přístrojové diagnostice u starších pacientů

Nakolik pomocí laboratorní a přístrojové diagnostiky zjištěné a s věkem asociované poškození orgánů, resp. snížení funkce orgánů, zvyšuje riziko výskytu a závažnosti toxicity léčby nebo vede k úpravě dávky léčby, bylo dosud u pacientů s CLL zkoumáno omezeně a ne ve stejném rozsahu pro všechna léčiva používaná v terapii CLL

Byla popsána souvislost mezi funkcí ledvin (měřeno metodou Cockcrofta-Gaulta [CG], metodou modifikace diety při onemocnění ledvin [MDRD] nebo jiným nástrojem pro výpočet clearance kreatininu, resp. glomerulární filtrace), eliminací metabolitů fludarabinu z krve a hematologickou toxicitou [263, 264]. Upravením dávky fludarabinu podle clearance kreatininu lze snížit riziko toxicity [263]. Stanovení clearance kreatininu před léčbou obsahující fludarabin je proto doporučováno odbornými společnostmi [265]. Pomocí výsledků laboratorních vyšetření lze odhadnout výskyt nežádoucích účinků (např. akutní selhání ledvin v důsledku syndromu nádorového rozpadu) i u jiných protinádorových látek (zejména anti-CD20 protilátky nebo venetoklax). Silné důkazy ze studií však dosud nejsou k dispozici.

U poruchy funkce jater dokumentované laboratorním vyšetřením se doporučuje úprava dávky bendamustinu. U inhibitorů tyrozinkináz ibutinibu a idelalisibu je středně závažné nebo závažné poškození jater (Child Pugh třída B nebo C) spojeno se zvýšeným rizikem hepatotoxicity a je doporučena úprava dávky nebo zvláštní monitorování při této léčbě [2].

Ibrutinib a další protinádorové léky (cyklofosfamid, anti-CD20 protilátky) mohou způsobit zvláště při již existujícím srdečním poškození kardiotoxicitu [266]. Zda pacienti s CLL před zahájením léčby mohou profitovat z diagnostiky kardiální dysfunkce (elektrokardiografie, echokardiografie) a tím se vyhnout kardiotoxicitě nebylo dosud studováno.

Klinicky se nemanifestující poškození orgánů diagnostikovaná pomocí spirometrie a pletysmografie, elektrokardiografie a echokardiografie, endoskopie a rentgenových vyšetření mohou vést k výskytu různých typů toxicity a zvýšení jejich závažnosti. Nicméně nám chybí studie, které by toto jednoznačně posoudily. Proto není známo, do jaké míry je možné u pacientů s CLL předpovědět nebo předcházet toxicitě terapie pomocí těchto vyšetření.

Bez přítomnosti klinické manifestace orgánové poruchy se provedení rozšířených laboratorních a přístrojových vyšetření před léčbou u pacientů s CLL odbornými společnostmi nedoporučuje [6, 264].

5 Význam transplantace krvevorných kmenových buněk u CLL

5.1 Význam autologní transplantace

Autologní transplantace nemá žádný význam při léčbě CLL. Výjimkou je pouze Richterova transformace.

Pacienti v první nebo druhé remisi byli v prospektivních randomizovaných studiích fáze III buď sledováni, nebo podstoupili autologní transplantaci. Tyto studie z éry před chemoimunoterapií neprokázaly žádný přínos autologní transplantace v celkovém přežití. Autologně transplantovaní pacienti měli ale v porovnání s kontrolní skupinou lepší přežití bez progresu a bez událostí [267, 268]. Doprovodná analýza kvality života v největší z těchto randomizovaných studií ukázala, že zlepšená kontrola onemocnění po autologní transplantaci nepředstavuje výhodu z hlediska kvality života [269]. Retrospektivní srovnání mezi studií GCLLSG CLL3 a ramena s kombinací FCR studie CLL8 neprokázalo žádné významné zlepšení doby do další terapie a celkového přežití u konsolidační autologní transplantace v rámci léčby první linie [268]. Prospektivní randomizovaná studie dokumentovala srovnatelné přežití bez progresu a celkové přežití mezi FCR a sekvenční vysokodávkovou terapií s autologní transplantací kmenových buněk [270]. Autologní transplantace krvevorných kmenových buněk není schopna překonat prognosticky nepříznivý účinek del(17p) a nemutovaného *IGHV* [267, 271].

Vyšší incidence terapií způsobených myelodysplastických syndromů a akutní myeloidní leukémie (t-MDS/AML) po autologní transplantaci pro CLL [272] představuje významnou komplikaci, která by měla být zvažována před touto možností léčby.

V současné době neexistuje žádný důkaz významu autologní transplantace jako standardu léčby CLL. Výjimkou je Richterova transformace (viz kapitola Význam Richterovy transformace).

5.2 Úvod k alogenní transplantaci

Terapeutický princip alogenní transplantace krvevorných kmenových buněk (allo-HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) je založen na imunitní aktivitě dárcovských T buněk proti leukémii (*graft versus leukemia effect*, GVL).

5.2.1 Existuje GVL efekt u CLL?

Přítomnost GVL u CLL se opírá následující důkazy:

- Snížení incidence relapsů v čase nebo dokumentovaná absence pozdních relapsů po allo-HSCT, a to i při použití režimu s redukovanou intenzitou (*reduced-intensity conditioning*, RIC). [268, 273-278]
- Chronická reakce štěpu proti hostiteli (*graft versus host disease*, GVHD) jako důkaz imunitní reakce je asociována se sníženým rizikem relapsu [274, 279, 280]. Naproti tomu se četnost relapsu zvyšuje při použití transplantátů s deplecí T buněk (imunologicky inertních štěpů) [281, 282].
- Při longitudinálním stanovování minimální reziduální nemoci (MRD) vhodnými metodami lze prokázat, že eliminace MRD úzce souvisí s výskytem chronické GVHD nebo imunomodulačními intervencemi jako je snížení systémové imunosuprese nebo podání lymfocytů dárce (DLI, *donor lymphocyte infusion*). Eradikace MRD dosažená tímto způsobem je pro většinu pacientů trvalá a je spojena s trvalou klinickou nepřítomností nemoci [279, 283-285].

5.2.2 Má alogenní transplantace u CLL kurativní potenciál?

Nízké riziko relapsu - dokonce i po dlouhou dobu sledování - pacientů, kteří dosáhli během jednoho roku po allo-HSCT negativity MRD, naznačuje, že větší část těchto pacientů může být skutečně vyléčena. Toto je nezávislé na přítomnosti klinických nebo genetických rizikových faktorů před transplantací.

Na druhou stranu jsou pozorovány i po několika letech po transplantaci znovu se objevující positivity MRD s následným klinickým relapsem [285]. V zásadě tedy nelze u jednotlivého pacienta určit, zda je skutečně transplantací vyléčen.

5.2.3 Rizika

Ve srovnání s myeloablativní allo-HSCT se bezpečnost allo-HSCT obecně a u CLL zvláště zlepšila zvláště díky použití režimů s redukovanou intenzitou (RIC allo-HSCT, *reduced-intensity conditioning*). To platí zejména pro časnou mortalitu (během prvních 100 dnů po transplantaci), která činila až 30 % v počátečních analýzách transplantací s klasickým myeloablativním režimem [278]. Zavedení RIC a dalších zlepšení (výběr dárců, podpůrná léčba) umožnilo snížit 100denní mortalitu pod 10 % [273, 287-290]. Nicméně i při použití přípravných režimů s redukovanou intenzitou se objevují úmrtí, zejména v prvních 2 letech po alogenní transplantaci, která v podstatě souvisí imunologickými komplikacemi této léčby. Proto i při moderních transplantačních strategiích využívajících RIC lze předpokládat kumulativní mortalitu bez souvislosti relapsem (*non-relapse mortality*, NRM) mezi 15 % až 25 % v průběhu 4-5 let po transplantaci [273, 287-289].

Nejčastější příčinou úmrtí je akutní nebo chronická GVHD. Klinicky relevantní (stupeň 2–4) akutní GVHD se vyskytuje s incidencí 30-45 % [273, 277, 287, 288]. Až 20 % pacientů rozvine závažnou akutní GVHD (stupeň 3–4) [273, 277, 287, 288, 291], což často vede k úmrtí v důsledku refrakterity GVHD nebo navazujících infekčních komplikací.

Infekce jsou také hlavní příčinou úmrtí u chronické GVHD, která se vyskytuje až u 60 % pacientů, kteří kvůli CLL podstupují RIC allo-HSCT [268, 273, 287, 289]. Chronická GVHD spolu s dalšími faktory výrazně zhoršuje kvalitu života u přibližně čtvrtiny transplantovaných pacientů [292].

5.3 Význam transplantace krvetvorných kmenových buněk u CLL

5.3.1 Indikace k alogenní transplantaci krvetvorných kmenových buněk u CLL

5.1 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	U refrakterního onemocnění a u geneticky definované vysoce rizikové CLL <i>by se mělo</i> uvažovat o alogenní transplantaci krvetvorných kmenových buněk.
	Silný konsensus

8.2 Doporučení založené na konsensu expertů

EK	U pacientů s dokumentovaným selháním léčby ibrutinibem nebo idelalisibem (s rituximabem nebo ofatumumabem) v situaci relapsu <i>by se mělo</i> uvažovat po nasazení záchranné (salvage) terapie o následné alogenní transplantaci kmenových buněk.
	Silný konsensus

Dostupnost inhibitorů signálních drah, jako jsou inhibitory signálních drah B-buněčného receptoru (BCRi) ibrutinib a idelalisib, nebo Bcl2 antagonistu venetoklax, způsobila revoluci možností léčby vysoce rizikové CLL.

Nová léčiva mohou změnit terapeutický algoritmus CLL a nahradit v mnoha případech allo-HSCT. V této souvislosti došlo k relativizaci indikace transplantace u vysoce rizikové CLL. Tato indikace musí být projednána s pacientem a zvážena s přihlédnutím ke konkrétní rizikovosti onemocnění i transplantace [293].

Alogenní transplantace křevetvorných buněk by měla být zvažována u pacientů s CLL s následujícím rizikovým profilem:

- Refrakternita nebo časný relaps (< 24 měsíců) po chemoimunoterapii u pacienta s CLL vyžadující léčbu s del(17)p nebo TP53 mutací (vysoce riziková CLL), pacient reagující na následnou léčbu inhibitory signálních drah [293].
- Pacienti v relapsu se selháním léčby inhibitory signálních drah (např. ibrutinib, idelalisib, venetoklax atd.).
- Pacienti s Richterovou transformací [294, 295].
- Pacienti se selháním léčby nebo nesnášenlivostí dvou nebo více inhibitorů signálních drah.

5.3.2 Kritéria specifická pro nemoc: determinanty individuálního rizika choroby

Allo-HSCT je v současné době jedinou kurativní možností pro pacienty s vysoce rizikovou CLL. Celkové přežití a přežití bez nemoci je po 2 letech 70-75 % a 50-60 % [296, 297] a po 5 letech 50-60 % a 35-45 % [273, 277, 286, 288-290, 298]. Průběžné monitorování MRD ukazuje, že po allo-HSCT bývá dosaženo negativy MRD. Pacienti s negativitou MRD mají zvláště nízké riziko relapsu [283]. Kvůli dostupnosti vysoce účinné léčby první linie a záchranné terapie (salvage) byl ale význam transplantace snížen zejména u pacientů s TP53 defektem a primární potřebou terapie. Na druhou stranu kontrola CLL s TP53 mutací nebo delecí není stále uspokojivá v situaci relapsu po terapii kinázovým inhibitorem. Stále je těžké posoudit prognózu pacientů s vysoce rizikovou CLL v situaci relapsu bez zjištění defektu TP53.

5.3.3 Kritéria specifická pro pacienta: determinanty individuálního rizika transplantace

Věk [288, 298], aktivita nemoci při transplantaci [288], komorbidity pacienta [273] a kompatibilita dárce jsou faktory, které obecně ovlivňují výsledek allo-HSCT.

5.4 Načasování transplantace krvetvorných buněk

U pacientů s relapsem nebo refrakterní CLL, kteří splňují kritéria pro vysoce rizikové onemocnění kvůli klinickému průběhu nebo genetickým vlastnostem a neodpovídali nebo už neodpovídají na ibrutinib nebo idelalisib, by se měla, po obnoveném pokusu o kontrolu nemoci, zvažovat allo-HSCT. Bez ohledu na splnění genetických nebo klinických kritérií vysoce rizikového onemocnění by měla být s pacientem projednána možnost alogenní transplantace při progresi nebo nesnášenlivosti dvou nebo více inhibitorů signálních dráh.

U pacientů s relapsem/refrakterní vysoce rizikovou CLL s delecí (17p) nebo *TP53* mutací, kteří zareagují na první inhibitor signálních drah, by měly být po dosažení maximální odpovědi zváženy následující možnosti:

- allo-HSCT nebo
- pokračování léčby inhibitory signálních drah B-buněčného receptoru (BCRi) nebo antagonisty Bcl2 až do progresu; allo-HSCT je odložena do další linie léčby.

Kritéria pro nebo proti allo-HSCT při odpovědi na první inhibitor signálních dráh v situaci relapsu vysoce rizikové CLL vyplývají z výše uvedených determinant nemoci nebo rizika transplantace.

5.5 Provedení transplantace krvetvorných buněk

5.3 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Transplanatační příprava pacientů s CLL, kteří odpovídají na léčbu, <i>by se měla</i> provést režimem s redukovanou intenzitou (<i>reduced intensity conditioning, RIC</i>).
	Silný konsensus

5.4 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Transplantační příprava pacientů s refrakterní CLL <i>by mohla být</i> provedena myeloablativním režimem.
	Silný konsensus

5.5.1 Intenzita přípravného režimu (myeloablativní versus redukováná intenzita)

V prospektivních studiích věnovaných allo-HSCT po RIC (studie zahrnující více než 400 pacientů) se ukázaly dobré léčebné výsledky.

Naproti tomu myeloablativní přípravné režimy a transplantace v menších centrech ukazují na vysokou časnou mortalitu (až 50 %) [274, 276].

RIC allo-HSCT je proto standardním postupem pro allo-HSCT u pacientů s CLL reagujících na předešlou léčbu. Myeloablativní přípravný režim může být zvažován u mladších pacientů v dobrém celkovém stavu a s refrakterním onemocněním.

5.5.2 Přípravný režim

8.5 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Žádná studie dosud neprokázala výhodu konkrétního typu RIC u CLL. Kombinace fludarabinu s alkylačními látkami (busulfan, treosulfan, cyklofosfamid) nebo s celotělovým ozářením s redukovanou intenzitou <i>by se měla</i> upřednostnit.
	Silný konsensus

Žádná studie dosud neprokázala superioritu konkrétního typu RIC u CLL.

Měly by být upřednostněny následující protokoly s redukovanou intenzitou, které byly testovány ve studiích fáze II a dalších analýzách:

- Fludarabin v kombinaci s busulfanem, popř. dodatečně cyklofosfamid [288, 298, 299]
- Fludarabin v kombinaci s treosulfanem [299]
- Fludarabin v kombinaci s cyklofosfamidem jen u HLA identického příbuzného dárce [288]
- Fludarabin v kombinaci s celotělovým ozářením 2 Gy [273, 290, 297]

5.5.3 Typ dárce: HLA-identický sourozenec versus shodný nepříbuzný dárce

8.6 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	HLA-identický sourozenec <i>by se měl</i> vždy preferovat jako dárce u alogenní transplantace kmenových buněk u CLL.
	Silný konsensus

HLA-identický sourozenec jako dárce by měl být pro alogenní transplantaci kmenových buněk u CLL vždy preferován. Nicméně HLA vhodný nepříbuzný dárce je smysluplnou a dobrou alternativou, pokud HLA-identický sourozenec není k dispozici. Celkové přežití pacientů po allo-HSCT od plně neshodného nepříbuzného dárce je nižší kvůli zvýšené mortalitě nezpůsobené relapsem nemoci [300]. U pacientů s CLL v zásadě platí obecná kritéria výběru dárců [301].

6 Richterova transformace

6.1 Definice

Jako Richterova transformace (RT, Richterův syndrom) se označuje histologická transformace CLL do difuzního velkobuněčného lymfomu (DLBCL). Je klinicky charakterizována rychlou progresí onemocnění s agresivním průběhem [302-308]. Vzácnou variantou (1-5 %) RT je vývoj klasického Hodgkinova lymfomu (cHL), který má příznivější prognózu ve srovnání s klasickou RT [309-312].

V této části nebudou diskutovány transformace do jiných lymfoproliferativních onemocnění nízké malignity často nesprávně označovaných jako RT. První popis RT pochází z roku 1928 a jeho autorem je Maurice Richter [313]. Termín "Richterův syndrom" vytvořil v roce 1964 P. Lortholary [314]. H. Stein et al. prokázali B-buněčný původ RT v roce 1974 [315]. RT se vyskytuje u 2-5 % pacientů s CLL v průběhu onemocnění s roční incidencí 0,5-1 % [302, 303, 316].

6.2 Diagnostika

6.2.1 Symptomy a laboratorní nálezy

9.1 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Charakteristické pro Richterovu transformaci jsou systémové (B) symptomy a rychlé zhoršení celkového stavu. Hlavním nálezem je rychlé zvětšení nodální nebo extranodální nádorové masy; časté zdvojnásobení největší léze během 3 měsíců. Největší léze <i>by se měly</i> použít jako kontrolní léze pro následné hodnocení průběhu onemocnění.
	Silný konsensus

Klinicky jsou patrné výrazné celkové symptomy (včetně nových B-symptomů), rychle se zhoršující celkový stav, rychlé progresivní zvětšení lymfatických uzlin (≥ 5 cm), extranodální projevy, zvýšení sérové laktátdehydrogenázy (LDH) nebo hyperkalcemie [317]. Hlavním nálezem je rychlé zvětšení nodální nebo extranodální masy nemoci, často zdvojnásobení největší léze během 3 měsíců. Největší léze by měly být používány jako kontrolní léze pro následné hodnocení průběhu onemocnění. Nejčastěji jsou postiženy lymfatické uzliny; extranodální projevy RT jsou méně časté (zažívací trakt, CNS, játra, mandle, kůže) [318, 319]. V některých případech je diagnóza RT stanovena z kostní dřeně.

6.2.2 Zobrazovací diagnostika

6.2 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Pro přesné stanovení rozsahu nemoci a určení místa vhodného pro biopsii se <i>má</i> provést CT/MRI.
	Silný konsensus

6.3 Doporučení založené na konsensu expertů

EK	Během biopsie <i>by se mohl</i> použít ultrazvuk a/nebo CT jako užitečné metody kontroly místa odběru.
	Silný konsensus

6.4 Doporučení založené na konsensu expertů

EK	FDG-PET/CT má vysokou negativní prediktivní hodnotu. Pokud je obtížné vybrat optimální lézi pro biopsii pro multifokální postižení, <i>mělo by se</i> použít FDG-PET/CT jako vodítko.
	Silný konsensus

Pro přesné stanovení rozsahu nemoci by měla být provedena další radiologická diagnostika (CT a v případě kontraindikací nebo specifických lokalizací lézí také MRI). Pro biopsii může být někdy nezbytné provedení ultrazvuku nebo CT vyšetření v průběhu biopsie. Důležité je vědět, že všechny lymfatické uzliny nebo orgány infiltrované CLL nemusí být nutně postiženy RT. Vysoká negativní prediktivní hodnota FDG-PET/CT je velmi důležitá pokud jde o předpověď, zda se jedná pouze o progredující CLL (hodnoty SUVmax obvykle <5-6) nebo spíše o RT (SUVmax zde obvykle >7, nízká selektivita v rozmezí 5-7), a pokud jde o zhodnocení které léze (ideálně ty s nejvyšší aviditou) by měly být biopťovány [320, 321]. Proto by mělo být FDG-PET/CT používáno jako vodítko pro výběr vhodné oblasti biopsie především při multifokálním postižení. Důležitá je ale rovněž dostupnost léze pro chirurgickou exstirpaci nebo pro punkci.

6.2.3 Histologická diagnostika

6.5 Doporučení založené na konsensu expertů

EK	Richterova transformace <i>se má</i> histologicky potvrdit. Histopatologická diagnóza by měla být provedena biopsií lymfatické uzliny nebo jiného postiženého orgánu. Pokud je to možné, <i>má</i> biopsie zahrnovat celou lymfatickou uzlinu nebo dostatečný tkáňový materiál (například biopsie větší jehlou). Aspirace tenkou jehlou (cytologie) není dostatečná.
	Silný konsensus

6.6 Doporučení založené na konsensu expertů

EK	Primární stanovení diagnózy Richterovy transformace <i>by se mělo</i> provést nebo potvrdit patologem s prokazatelnými zkušenostmi s diagnostikou lymfomů.
	Silný konsensus

RT má být histologicky potvrzena [2]. Histopatologická diagnostika by měla být provedena z biopsie lymfatické uzliny nebo jiného postiženého orgánu. Pokud je to možné, *měla by* biopsie zahrnovat celou lymfatickou uzlinu nebo dostatečný tkáňový materiál nejen pouze aspiraci tenkou jehlou (cytologie, *fine needle aspiration*, FNA). Pouze ve výjimečných případech např. špatný celkový stav pacienta nebo omezená přístupnost léze (např. v případě výlučně břišního nebo retroperitoneálního postižení), může být provedena punkční biopsie [322]. Primární stanovení diagnózy Richterovy transformace by mělo být provedeno nebo potvrzeno patologem se prokazatelnými zkušenostmi s diagnostikou lymfomů.

6.2.4 Imunohistochemie

9.7 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Imunohistochemický panel <i>by měl</i> v případě Richterova syndromu zahrnovat testování CD20 antigenu (terapeutická cílová struktura).
	Silný konsensus

DLBCL jako projev RT může mít morfologický subtyp centroblastický, imunoblastický nebo anaplastický. Imunofenotypizaci mohou být obvykle klasifikovány jako ABC subtyp (*activated B-cell type*). Změna klasického imunofenotypu CLL se ztrátou CD5 a/nebo CD23 je pozorována ve velkém počtu případů RT (70-85 %) [311, 323]. CD20 je obvykle silněji exprimován než u CLL, ale měl by být vždy znovu stanoven před zahájením léčby obsahující anti-CD20 protilátky. Hodgkinova varianta RT u pacientů s CLL je většinou smíšeného typu nebo nodulárně-sklerotického typu a nelze je odlišit morfologicky a imunofenotypicky od cHL [310, 311].

6.2.5 Molekulární patologie

9.8 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Klinický význam má zjištění, zda je Richterova transformace klonálně odvozena z CLL. Diagnostika <i>má</i> proto zahrnovat molekulární analýzu klonálního vztahu, pokud je přítomen vstupní vzorek CLL z doby diagnózy nemoci. Je to důležité diferenciálně diagnosticky i prognosticky.
	Silný konsensus

RT klonálně příbuzná s CLL (přibližně 80 % případů) vykazuje geneticky významné rozdíly oproti primárnímu DLBCL [324]. Vzhledem k tomu, že *de novo* DLBCL jako sekundární malignita u CLL (přibližně 20 % případů) má výrazně lepší prognózu než RT, měly by být CLL a DLBCL vyšetřeny, zda vychází z jednoho klonu [porovnáním analýzy molekulární klonality přestavbou *IGHV-D-J* genu]. Přítomnost klonálního vztahu je považována za nejdůležitější prognostický parametr při hodnocení RT. Nejčastějšími genetickými změnami RT jsou delece/mutace 17p13.1/*TP53* v přibližně 50-60 % případů, sdále *NOTCH1* mutace ve 30-40 % (často asociovaná s trisomií 12), získané ztráty 9p21 s tumor supresorem *CDKN2A* ve 20-30 % a zisk nebo translokace 8q21/*C-MYC* u asi 25-40 % případů [323, 325]. V souhrnu se tyto léze vyskytují ve více než 90 % případů RT. Ačkoli jejich detekce (standardní karyotyp, interfázní FISH, sekvenace genů) není důkazem RT, poskytují užitečné diagnostické a prognostické informace. Většina případů RT (75 %) má nemutovaný *IGHV* gen. Na rozdíl od klasické RT, cHL varianta se vyskytuje hlavně u CLL s mutovanými *IGHV* geny, přičemž byly popsány případy s CLL klonálně příbuzné i nepříbuzné. Většina těchto případů je spojena s EBV [309, 311, 312, 326].

6.3 Diferenciální diagnostika

Okolo 20 % případů DLBCL u pacientů s CLL je klonálně nesouvisející další lymfoidní malignita [311, 312, 325]. Vzhledem k tomu, že tyto *de novo* DLBCL mají příznivější prognózu, je třeba provést analýzu klonality zejména v případech, které vstupně neměly klasický CLL imunofenotyp. Tak zvaná paraimmunoblastická progresse nebo transformace CLL s výrazným zvýšením paraimmunoblastů a polymfocytů a jejich proliferací v uzlinách nebo výrazné zvýšení počtu polymfocytů v periferní krvi se nepovažuje za RT, i když klinicky mohou vést k akceleraci nemoci.

cHL-varianta RT vykazuje typický zánětlivý obraz buněk s dominancí T buněk a výskytem jednotlivých CD30+ buněk Reedové-Sternberga [326]. Tyto případy se prognosticky a terapeuticky neodlišují od klasické CLL.

Vzácnou diferenciální diagnózou RT představuje skupina EBV-asociovaných lymfoproliferativních poruch, včetně lymfomů, u pacientů s dlouhodobou a silnou imunopresivní léčbou CLL, např. po léčbě alemtuzumabem [327]. Mnohem častější jsou ale jen reaktivní změny [328, 329]. Prognostický význam má také odlišení vzácné lymfadenitidy při infekci virem *herpes simplex* u CLL, která se typicky projevuje izolovaným a rychle nastupujícím zvětšením lymfatických uzlin.

6.4 Rizikové faktory

Při roční incidenci 0,5 až 1 % se RT vyskytuje u 2-5 % pacientů s CLL v průběhu onemocnění [303, 304, 317]. Medián doby od diagnózy CLL k rozvoji RT je přibližně 2 roky [317, 331]. Jako klinické rizikové faktory pro vývoj RT se uvádějí vysoké stadium dle Raie (III-IV) při stanovení diagnózy CLL a velikost lymfatických uzlin iniciálně >3 cm [317, 318, 332], nemutovaný stav *IGHV* genu nebo exprese některých stereotypních B buněčných receptorů (např. *VH4-39*) a exprese *ZAP70*, *CD38* a *CD49d* [309, 318, 332]. U RT samotné se vyskytuje mnoho pro CLL nepříznivých cytogenetických aberací (del11q22 nebo del17p13.1), stejně jako mutace v genu *NOTCH1* nebo *TP53* [323, 332]. Kumulativní incidence RT u CLL s delecí 17p nebo *TP53* mutací je přibližně 30 %. Nebylo definitivně objasněno, zda se toto riziko zvyšuje po léčbě obsahující fludarabin a zda s léčbou souvisí Hodgkinova varianta RT [333-335]. Přítomnost *NOTCH1* mutace je také asociována se signifikantně vyšší pravděpodobností RT (přibližně 45 %) než u CLL bez této změny (přibližně 4 %) [336-338].

Podobně byl v některých studiích popsán zvýšený výskyt RT při monoterapii ibrutinibem u refraktérní CLL [266, 339-341], i když jiné analýzy tuto asociaci neprokázaly [155, 336]. Pozorovaná

blízká časová souslednost mezi zahájením léčby ibrutinibem a progresí do RT naznačuje existenci RT již na začátku léčby této většinou refrakterní a/nebo del17p/*TP53* mutované CLL. Při hodnocení podílu Btk inhibitorů na selekci RT klonů jsou ještě nejasné otázky týkající se genetického rozdílu RT při léčbě ibrutinibem nebo otázky incidence RT při nasazení ibrutinibu v první linii léčby [340-342].

Klinický průběh RT odráží jeho značnou heterogenitu. Existuje třístupňové klinicko – genetické skóre prognózy založené na času diagnózy RT [325], ECOG stavu \leq / $>$ 1, *TP53* defektu a úspěšnosti indukční terapie RT (kompletní remise ano nebo ne). Lze určit tři podskupiny RT s velmi odlišným mediánem přežití. Pacienti s RT a ECOG \leq 1 bez *TP53* abnormality a CR po indukci žijí déle jak 60 měsíců (70 % 5leté přežití). Naproti tomu kombinace ECOG \leq 1 spojená s *TP53* abnormalitou nebo bez dosažení CR je asociována s mediánem přežití 25 měsíců. Nejvíce nepříznivá podskupina s mediánem přežití pouze 8 měsíců zahrnuje pacienty se zhoršeným celkovým stavem ECOG $>$ 1.

6.5 Terapie

6.9	Doporučení založené na vědeckých důkazech
Stupeň doporučení ↑↑	Léčba RT má vycházet z principů léčby agresivního non-Hodgkinova lymfomu z B-buněk.
Stupeň důkazu 4	[343]
	Silný konsensus

6.10	Doporučení založené na vědeckých důkazech
Stupeň doporučení ↑?	V závislosti na předchozích terapiích a profilu nežádoucích účinků <i>by měly být</i> používány režimy s antracyklinem (např. R-CHOP) nebo platinou (např. OFAR).
Stupeň doporučení 2b	[177, 344-347]
	Silný konsensus

6.11 Doporučení založené na vědeckých důkazech	
Stupeň doporučení ↑↑	Alogenní transplantace křetvorných kmenových buněk může prodloužit trvání remise a přežití v souvislosti s RT a má se nabídnout vhodným pacientům.
Stupeň důkazu 2b 3b	[294, 295]
	Silný konsensus

6.12 Doporučení založené na vědeckých důkazech	
Stupeň doporučení ↑?	Alogenní transplantace křetvorných kmenových buněk <i>by se měla</i> provést u RT jako konsolidace.
Stupeň důkazu 2b	[295]
	Silný konsensus

6.13 Doporučení založené na vědeckých důkazech	
Stupeň doporučení ?	Při nevhodnosti alogenní transplantace křetvorných kmenových buněk nebo chybějícím dárci <i>by se mohla</i> podávat vysokodávková chemoterapie s autologní transplantací křetvorných kmenových buněk.
Stupeň důkazu 3b	[294]
	Silný konsensus

6.14 Doporučení založené na konsensu expertů

EK Pokud jde o další léčebné modalitty, jako jsou kinázové inhibitory, nová generace anti-CD20 protilátek nebo přístupů založených na podání imunitních buněk (CAR-T), včetně jejich kombinací s chemoterapií, ještě nebylo učiněno žádné konečné rozhodnutí. Pacientům s RT se *má* nabídnout terapie v rámci klinické studie, pokud je tato k dispozici a žádná vyloučovací kritéria nebrání pacientovi v účasti.

Silný konsensus

Obecně platí, že léčba RT odpovídá terapii agresivního non-Hodgkinova lymfomu B-buněk (NHL). 3leté přežití je asi 25 %. Přidání rituximabu může celkové přežití prodloužit [343]. V zásadě jsou k dispozici protokoly obsahující anthracyklin nebo platinu [308, 333]. Prospektivní údaje máme ale pouze z jednoramenné studie fáze II. S terapií na bázi antracyklinů, zejména R-CHOP, bylo dosaženo léčebné odpovědi 67 %, s mediánem celkového přežití 21 měsíců [177]. Intenzifikované režimy obsahující antracyklin, např. protokol hyper-CVAD, vedly k celkové léčebné odpovědi přibližně 40 %, ale přidání metotrexátu a cytosin arabinosidu bylo spojeno s vysokou toxicitou [346, 347]. Studie s chemoimunoterapií na bázi platiny (např. OFAR) ukázaly léčebné odpovědi 38-50 % a medián celkového přežití 6-8 měsíců [344, 345].

Přestože je vysokodávková autologní transplantace krevetvorných kmenových buněk účinná u DLBCL, u pacientů s RT často nedosahuje plateau křivek přežití [294]. Alogenní transplantace krevetvorných kmenových buněk (allo-HSCT) představuje slibnou možnost u chemosenzitivní RT, protože může prodloužit celkové přežití v porovnání s konvenční chemoterapií [295, 316, 333]. Nicméně obě metody jsou proveditelné pouze u asi 10-20 % pacientů s RT z důvodů vysoké míry komorbidit a nedostatečného navození remise před transplantací. Allo-HSCT je také spojena s vyšší mortalitou nezpůsobenou relapsem – přibližně 26 % [294]. Celkově retrospektivní data naznačují, že konsolidační postremisní allo-HSCT je u respondentů na úvodní léčbu RT úspěšnější, než když je allo-HSCT používána jako záchrana (*salvage*) [295, 316, 333]. Autologní HSCT by měla být zvažována pouze u vybraných pacientů, kteří nemají vhodného dárce nebo nejsou vhodní kandidáti pro allo-HSCT kvůli věku nebo komorbiditám. Terapie je zaměřena na eradikaci DLBCL složky, nikoliv však na léčbu základní CLL.

Přímé srovnání autologních versus allo-HSCT u RT nejsou k dispozici. Registr EBMT eviduje u autologní HSCT delší 3leté přežívání bez relapsu a celkové přežívání srovnatelné s allo-HSCT (45 % vs. 27 % a 59 % vs. 36 %). Oba typy transplantací se ale významně liší z hlediska předchozí léčby [294]. Nadřazenost autologní HSCT vůči konvenčnímu postupu nemůže být potvrzena z důvodu nedostatku přímého srovnání a selekce pacientů.

Někteří autoři preferují allo-HSCT kromě pacientů s klonálně příbuznou RT také u pacientů s klonálně nepříbuzným DLBCL, jejichž paralelní CLL je refrakterní k purinovým analogům nebo nese aberaci *TP53* [333]. Naproti tomu autologní HSCT je preferovaným přístupem u pacientů s klonálně nepříbuzným DLBCL a CLL s *TP53 wild type*.

Stále není jasné, zda někdy pozorovaný zvýšený výskyt RT při léčbě ibrutinibem nevychází z již před terapií existujících klonů RT u často těžce předléčených pacientů s refrakterní CLL.

Ibrutinib v kombinaci s R-CHOP dosahuje u de novo DLBCL odpovědi 95 % [348]. Zdá se však, že monoterapie ibrutinibem není dostatečně účinná u ibrutinib-naivní RT (série případů, u 3 ze 4 pacientů odpověď trávající 8-11 měsíců) [349].

Efektivita jiných látek, které jsou velmi účinné u CLL, jako například inhibitoru PI3K δ idelalibu, inhibitoru Bcl2 venetoklaxu nebo nových anti-CD20 protilátek, nebyla systematicky u RT zkoumána [165, 199, 350]. Slibné léčebné odezvy v řadě případů RT byly také dosaženy pomocí pembrolizumabu, protilátky blokující PD1 [351]. Další imunoterapeutické přístupy se slibnými daty u primárního DLBCL by mohly představovat CAR-T lymfocyty.

7 Terapie autoimunitních cytopenií

U pacientů s CLL se může v průběhu onemocnění objevit cytopenie jako projev autoimunitního onemocnění [352]. Mezi autoimunitní cytopenie patří autoimunitní hemolytická anémie (AIHA), imunitní trombocytopenie (ITP), čistá aplazie červené řady/izolovaná aplazie erythropoézy (PRCA, *Pure Red Cell Anemia*) a autoimunitní granulocytopenie. AIHA (7-10 % CLL) a ITP (1-5 % CLL) jsou nejčastější, PRCA a autoimunitní neutropenie jsou mnohem vzácnější (<1 %) [353, 354].

7.1 Autoimunitní hemolytická anémie (AIHA)

AIHA je typicky normochromní anémie. Rozlišuje se mezi formou indukovanou chladovým aglutininem (chladová AIHA) a formou indukovanou tepelným aglutininem (s tepelnými protilátkami, tepelná AIHA).

U 90 % případů se jedná o tepelné AIHA, u kterých jsou IgG autoprotiátky produkovány nemaligními B buňkami a namířeny proti epitopům systému krevních skupin Rhesus. Protilátky reagují při tělesné teplotě (37 °C) a vyvolávají extravaskulární hemolýzu ve slezině [355].

Zbývajících 10 % případů jsou chladové formy, které obsahují IgM autoprotiátky, které způsobují intravaskulární hemolýzu s desetkrát větší destrukcí erytrocytů ve srovnání s IgG-spuštěnou formou.

7.1.1 Rizikové faktory

Pro rozvoj AIHA přichází v úvahu následující rizikové faktory:

- pokročilé stadium CLL [356, 357]
- aktivní CLL [358]
- starší pacienti (>65 let) bez ohledu na typ jejich CLL [357-359]
- nemutovaný *IGHV* [360-362]
- vysoká exprese ZAP70 (>20 %) [360-362]
- zvýšená hladina β 2-mikroglobulinu (> 2,5 mg/l) [360-362]
- předchozí léčba purinovými analogy [363, 364]

7.1.2 Diferenciální diagnostika

Mezi nejdůležitější diferenciální diagnózy AIHA patří:

- poruchy metabolismu železa (anémie z nedostatku železa)
- nedostatek vitamínu B12 nebo kyseliny listové
- krvácení
- chronické zánětlivé procesy (např. revmatoidní artritida, Crohnova choroba)
- selhání kostní dřeně (např. myelodysplastické syndromy)
- hypersplenismus
- předchozí chemoterapie
- infiltrace kostní dřeně
- trombotická trombocytopenická purpura (TTP)
- hemolyticko uremický syndrom
- porfyrie

- mechanická hemolýza
- infiltrace kosti kostní dřeně základní chorobou – CLL

7.1.3 Diagnostika

7.1 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	V případě nevysvětleného snížení hemoglobinu, zejména u pacientů s indolentním průběhem CLL, <i>by se měla zvážit</i> diagnóza AIHA s ohledem na ostatní možné diferenciální diagnózy.
	Konsensus
7.2 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	V případě podezření na AIHA <i>by se měl</i> provést Coombsův test a dále laboratorní biochemické vyšetření (nekonjugovaný bilirubin, LDH, haptoglobin) a určení počtu retikulocytů a erytrocytárních fragmentů.
	Konsensus
7.3 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Při etiologicky nejasné anémii <i>by se měl</i> provést nátěr periferní krve a aspirace nebo biopsie kostní dřeně.
	Konsensus

U normocytární nebo makrocytární anémie při CLL by měla být zvážena diagnóza AIHA. Musí být stanoven počet retikulocytů, který je obvykle u AIHA zvýšený. Laboratorní stanovení sérového železa, feritinu a transferinu může vyloučit poruchu metabolismu železa (anémie z nedostatku železa). Stanovení vitamínu B12 a kyseliny listové lze použít k vyloučení nedostatku vitamínu B12 nebo kyseliny listové. K vyloučení krvácení lze provést minimálně jeden test na okultní krvácení do stolice. Pacienti s předchozími krevními transfuzemi by měli být navíc informováni o přítomnosti aloprotilátek, které mohou také způsobit těžkou hemolýzu.

V případě etiologicky nejasné anémie by se měla provést následující dodatečná vyšetření:

- nátěr periferní krve k posouzení morfologie buněk, zejména schistocytů nebo jiných fragmentů erytrocytů (tyto by neměly být přítomny u AIHA),
- aspirace nebo biopsie kostní dřeně k vyloučení infiltrace CLL nebo jiných příčin, jako jsou myelodysplázie a akutní leukémie.

Nejspolehlivější diagnostický prostředek AIHA je přímý antiglobulinový test (Coombsův test). Jeho negativní výsledek ale AIHA nevylučuje. Diagnózu AIHA lze považovat za jistou při anemii se sníženým haptoglobinem a pozitivním Coombsovým testem.

7.2 Imunitní trombocytopenie

7.2.1 Rizikové faktory

Pro rozvoj imunitní trombocytopenie přichází v úvahu následující rizikové faktory:

- nemutovaný *IGHV* [360-362],
- vysoká exprese ZAP70 (>20 %) [360-362],
- zvýšená hladina $\beta 2$ -mikroglobulinu (> 2,5 mg/l) [360-362],
- předchozí terapie purinovým analogem [363, 364],
- infekce.

7.2.2 Diferenciální diagnostika

Následující onemocnění by měla být vzata v úvahu jako možné diferenciální diagnózy imunitní trombocytopenie:

- pseudotrombocytopenie,
- hereditární trombocytopenie,
- léky indukovaná trombocytopenie,
- cytostatky indukovaná trombocytopenie,
- antivirotiky indukovaná trombocytopenie,
- heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT),
- posttransfúzní purpura,
- trombocytopenie související s těhotenstvím,
- infekce (viry, bakterie, paraziti),
- onemocnění jater,
- abusus alkoholu,
- sarkoidóza,
- závažné nedostatky vitamínu (B12, kyselina listová, také nejtěžší nedostatek železa),
- jiné autoimunitní onemocnění,
- Evansův syndrom,
- hematologické sekundární onemocnění (jako např. sekundární neoplazie nebo GVHD),
- trombotická trombocytopenická purpura (TTP),
- hemolytický uremický syndrom (HUS),
- konzumpční koagulopatie,
- aloimunizace po transfuzi,
- infiltrace kostní dřeně.

7.2.3 Diagnostika

7.4 Doporučení založené na konsensu expertů

EK U pacientů s CLL *by se měla* při každém izolovaném snížení počtu trombocytů o polovinu ve srovnání s výchozí hodnotou nebo pod $100 \times 10^9/l$ v krevním obraze zvážit přítomnost imunitní trombocytopenie.

Konsensus

7.5 Doporučení založené na konsensu expertů

EK	Před provedením další diagnostiky <i>by se měla</i> vyloučit pseudotrombocytopenie způsobená odběrem do heparinové nebo citrátové krve.
	Konsensus

7.6 Doporučení založené na konsensu expertů

EK	Diferenciální diagnózy <i>se mají</i> vyloučit podrobnou anamnézou, fyzikálním a sonografickým vyšetřením, biochemickým krevním testem, nátěrem periferní krve, aspirací nebo biopsií kostní dřeně, virologickými testy a bakteriologickým vyšetřením.
	Konsensus

U pacientů s CLL by měla být při každém izolovaném snížení počtu trombocytů o polovinu ve srovnání s výchozí hodnotou nebo pod $100 \times 10^9/l$ v krevním obrazu zvážena přítomnost imunitní trombocytopenie.

Před provedením další diagnostiky by měla být vyloučena pseudotrombocytopenie způsobená odběrem do heparinové nebo citrátové krve. Vyšetření se řídí zvyklostmi dané laboratoře.

Jelikož chybějí senzitivní a specifické testy (analogické ke Coombsovu testu u AIHA) pro detekci přítomnosti imunitní trombocytopenie, měly by být diferenciální diagnózy vyloučeny těmito vyšetřeními:

Anamnéza

V rámci podrobné anamnézy by měly být kladeny dotazy ohledně možných diferenciálních diagnóz trombocytopenie:

- další příznaky
(Je třeba se zeptat, jestli jsou v současné době přítomny jiné příznaky, například B-symptomy, které zvyšují pravděpodobnost trombocytopenie způsobené progresí CLL).
- cytostaticky indukovaná trombocytopenie
(Byla podána chemoterapie?)
- poléková trombocytopenie
(Měla by být zjištěna farmakologická anamnéza za poslední 3 měsíce.)
- antiviroty indukovaná trombocytopenie
(Je pacient léčen antiviroty?)
- heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT)
(Naznačuje časový průběh diagnóze HIT – zhodnocení předchozích hodnot trombocytů; pokles trombocytů v období 5-10 dnů po expozici heparinu)?

Před laboratorní diagnostikou HIT by měla být zjištěna pravděpodobnost HIT (pretest probability) [365]

- abusus alkoholu
(Je třeba se specificky dotazovat po abusu alkoholu.)
- trombocytopenie způsobená ionizujícím zářením
(Je třeba se zeptat, zda byl pacient v posledních měsících v kontaktu s ionizujícím zářením.)
- posttransfúzní purpura
(Je třeba se zeptat, zda byly v posledních dnech podány krevní transfuze – erytrocytární koncentrát, trombokoncentrát)
- trombocytopenie spojená s těhotenstvím
(Anamnéza menstruace a stanovení β HCG by měly být provedeny u žen ve fertilním věku.)
- aloimunizace
(Je třeba zjistit transfúzní anamézu.)

Fyzikální vyšetření

V rámci fyzikálního vyšetření je třeba zjistit velikost lymfatických uzlin, jater a sleziny.

Sonografické vyšetření

Ultrazvukové vyšetření by se mělo provádět s cílem objektivizovat výsledky fyzikálního vyšetření a zaznamenat další známky progresu (břišní lymfatické uzliny/parenchymatózních léze).

Biochemická a další vyšetření z periferní krve

Zvýšený laktátdehydrogenáza (LDH) ukazuje na hemolýzu nebo transformaci.
Jaterní enzymy (např. ALT, AST, GGT) mohou posloužit k vyloučení onemocnění jater.
Hladina vitamínu B12 a kyseliny listové slouží k diferenciální diagnostice anémie.
Sérové železo, transferin a feritin lze použít k vyloučení těžké sideropenie.
Koagulační parametry lze použít k diagnostice konzumpční koagulopatie.
Analýza von Willebrandova faktoru může být použita k vyloučení von Willebrandovy nemoci typu IIb.

Nátěr periferní krve

Vyšetření krevního nátěru ukáže agregáty trombocytů (pseudotrombocytopenie) a umožňuje detekci schistocytů (trombotická mikroangiopatie).

Kromě toho lze nátěr použít k určení velikosti krevních destiček; u velmi velkých (makrotrombocytopenie) nebo malých krevních destiček (Wiskottův-Aldrichův syndrom,) může být zjištěna hereditární příčina trombocytopenie.

Při přítomnosti horečky je třeba u pacienta diferenciatně diagnosticky vyloučit malárii.

Aspirace nebo biopsie kostní dřeně

Vyšetřením aspirátu nebo biopsie kostní dřeně lze vyloučit při přítomnosti normálního nebo zvýšeného počtu megakaryocytů poruchu jejich produkce, např. v souvislosti s infiltrací kostní dřeně nebo z jiné příčiny (v důsledku myelodysplastického syndromu).

Virologické testování

Měly by být vyloučeny virové infekce, zejména hepatitidy, infekce HIV, CMV, EBV, rubeola, infekce parvovirem B19 nebo hantavirová infekce. Vzhledem k možnosti narušení tvorby protilátek u CLL je třeba většinou provést PCR analýzu (zejména u CMV).

Bakteriologické vyšetření

Pomocí odběru hemokultur lze v přítomnosti horečky a septického stavu zjistit bakteriémii.

Infekci *Helicobacterem pylori*, která může spustit imunitní trombocytopenii [366] lze diagnostikovat pomocí dechového testu nebo zjištěním bakteriálního antigenu ve stolici.

Zvláště u pacientů ve stádiu Binet C s masivní infiltrací kostní dřeně může být diagnostika imunitní trombocytopenie obtížná. V této situaci může být pro diagnostické účely užitečné podání transfúze krevních destiček (chybějící odpověď při imunitní trombocytopenii) nebo vysoká dávka intravenózního imunoglobulinu (rychlé zvýšení počtu trombocytů).

7.3 Terapie autoimunitní cytopenie

7.3.1 Terapie autoimunitní hemolytické anémie a imunitní trombocytopenie

7.7 Doporučení založené na vědeckých důkazech	
Stupeň doporučení ↑?	Pacienti se symptomatickou autoimunitní cytopenií asociovanou s CLL (známky krvácení, symptomatická anémie) <i>by se měli</i> nejdříve léčit prednisonem v dávce 1-1,5 mg/kg tělesné hmotnosti.
Stupeň důkazu 4	[367]
	Silný konsensus

7.8 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	U imunitní trombocytopenie s krvácením stupně III-IV <i>by se měl</i> podávat polyvalentní imunoglobulin v dávce 0,4 g/kg tělesné hmotnosti denně po dobu 2-5 dní; je-li to nutné, pak i v kombinaci s trombokoncentrátem.
	Konsensus

7.9 Doporučení založené na vědeckých důkazech	
Stupeň doporučení ?	U pacientů se steroidrezistentní symptomatickou autoimunitní cytopenií <i>by se měla</i> zvážit léčba polyvalentními imunoglobuliny nebo rituximabem v dávce 375 mg/m ² podávaným v týdenních intervalech.
Stupeň důkazu 4	[368]
	Konsensus

7.10 Doporučení založené na vědeckých důkazech	
Stupeň doporučení ?	Cyklosporin A (CsA) v dávce 5-8 mg/kg/den s cílovou plazmatickou hladinou 100-150 ng/ml, stejně jako mykofenolát mofetil (MMF), azathioprin a cyklofosamid <i>by se měl</i> zvažovat pro léčbu autoimunitní cytopenie.
Stupeň důkazu 2b	[369]
	Silný konsensus

7.3.2 Terapie refrakterní autoimunitní hemolytické anémie a imunitní trombocytopenie

7.11 Doporučení založené na vědeckých důkazech	
Stupeň doporučení ?	V léčbě refrakterní autoimunitní cytopenie <i>by se měla</i> použít anti-CD52 protilátka alemtuzumab nebo režimy s kortikoidy (RCD, RCVP, R-CHOP).
Stupeň důkazu 2b 3b	[177, 370-373]
	Konsensus

7.12 Doporučení založené na vědeckých důkazech	
Stupeň doporučení ?	U pacientů se steroidrezistentní autoimunitní hemolytickou anémií nebo imunitní trombocytopenie <i>by se mělo</i> uvažovat o splenektomii, pokud všechna ostatní výše uvedená terapeutická doporučení selhala nebo nejsou vhodná.
Stupeň důkazu 3b	[374]
	Silný konsensus

7.13 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Purinová analoga <i>by se neměla</i> používat jako monoterapie autoimunitní hemolytické anémie a imunitní trombocytopenie.
	Konsensus

Indikacemi k léčbě autoimunitních cytopenií jsou je symptomatická anémie u pacientů s AIHA nebo příznaky krvácení u pacientů s imunitní trombocytopenií.

Steroidy jsou uznávanou standardní terapií u pacientů s CLL asociovanou autoimunitní cytopenií. 75 % pacientů léčených steroidy pro imunitní trombocytopenii nebo AIHA reaguje na prednison v denní dávce 1 mg/kg tělesné hmotnosti [367]. U pacientů se symptomatickou a CLL asociovanou autoimunitní cytopenií by proto měla být zahájena léčba prednisonem v dávce 1 mg/kg tělesné hmotnosti. Dexamethason v absolutní dávce 40 mg během čtyř dnů a je považován za terapeutickou alternativu

U imunitní trombocytopenie a krvácení stupně III-IV je třeba podávat polyvalentní imunoglobulin, případně i spolu s trombokoncentrátem. Imunoglobuliny (IVIG) v dávkách 0,4 g/kg tělesné hmotnosti po dobu dvou až pěti dnů jsou také vhodnou alternativou u steroidrezistentních pacientů.

S anti-CD20 protilátkou rituximabem, která způsobuje depleci B-buněk, bylo dosaženo odpovědi 72 % u steroidrefrakterní AIHA, aniž by léčba měla významnější nežádoucí účinky [368]. Aplikace rituximabu v dávce 375 mg/m² a týdenních intervalech představuje další možnost léčby u pacientů onemocněním refrakterní na steroidy.

Další možností léčby je splenektomie, protože červené krvinky nebo krevní destičky s navázanými protilátkami jsou ve slezině opsonizovány makrofágy a odstraněny z krevního oběhu [375]. Tuto invazivní metodu léčby lze zvažovat u pacientů s AIHA nebo imunitní trombocytopenií refrakterní na steroidy. Bylo prokázáno, že u pacientů s CLL a AIHA má splenektomie dobrou účinnost u 38-82 % pacientů a přibližně 20 % pacientů z léčby profituje dlouhodobě [374]. Zda může být splenektomií pozitivně ovlivněno celkové přežití u CLL je nejasné, protože nežádoucí účinky tohoto invazivního postupu mohou komplikovat další léčbu nemoci [376].

Malé případové studie ukázaly, že cyklosporin A (CsA) je také účinnou a dobře tolerovanou léčbou u pacientů s CLL a autoimunitní cytopenií. Odpověď na CsA má medián trvání 10 měsíců [377, 378]. CsA v dávce 5-8 mg/kg/den, cílová plazmatická hladina 100-150 ng/ml, stejně jako mykofenolát mofetil (MMF), azathioprin a cyklofosfamid mohou být zvažovány pro léčbu autoimunitní cytopenie.

V léčbě refrakterní autoimunitní cytopenie může být použita anti-CD52 protilátka alemtuzumab [370].

V léčbě refrakterní autoimunitní cytopenie se mohou uplatnit režimy s kortikoidy: rituximab, cyklofosfamid, dexamethason (RCD) [371, 372], rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison (RCVP) [373] nebo rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, daunorubicin, prednisolon (R-CHOP) [177]. Jsou to režimy účinné a dobře snášené. Trvání odpovědi je ovšem krátká. Tato terapie může být zvažována po selhání výše uvedených možností.

Závažné, a dokonce život ohrožující exacerbace autoimunitní cytopenie asociované s CLL byly hlášeny při monoterapii purinovými analogy [363, 364]. Purinová analoga jako monoterapie by proto neměly být v této indikaci používány.

7.4 Evansův syndrom

30 % pacientů s imunitní trombocytopenií má současně AIHA; tato kombinace se nazývá Evansův syndrom.

Stejně jako při samostatné autoimunitní anémii nebo trombocytopenii by měly být použity výše uvedené diagnostické kroky k vyloučení možných diferenciálních diagnóz. Terapie je shodná.

7.5 Čistá aplázie erytropoézy (PRCA; *pure red cell anaemia*)

PRCA je izolovaná anémie v důsledku úplného nebo téměř úplného zastavení produkce červených krvinek v rámci autoimunitních procesů v kostní dřeni (erytroblastopenie). Vzhledem k tomu, že červené krvinky obvykle přežívají přibližně 120 dní, vyvíje se anemie pomalu. Pacienti jsou tak na anémii často adaptováni.

PRCA se může objevit v jakémkoli stádiu onemocnění a negativně ovlivňuje jeho průběh. PRCA je vzácná a postihuje maximálně 1-6 % pacientů [379].

7.5.1 Rizikové faktory PRCA

Nejsou popsány žádné rizikové faktory PRCA u CLL.

7.5.2 Diagnostika PRCA

7.14 Doporučení založené na konsensu expertů

EK Na diagnózu PRCA *by se mělo* pomyslet u každého pacienta s CLL s anémií a sníženým počtem retikulocytů.

Konsensus

7.15 Doporučení založené na konsensu expertů

EK Diagnostika PRCA u pacientů s CLL a současnou anémií *se má* provést pečlivě, aby se vyloučily potenciální diferenciální diagnózy, které mohou vyžadovat jinou léčbu.

Konsensus

Na diagnózu PRCA by mělo být pomýšleno u každého pacienta s CLL s anémií a sníženým počtem retikulocytů. Diagnostika PRCA u pacientů s CLL a současnou anémií má být provedena pečlivě, aby se vyloučily potenciální diferenciální diagnózy, které mohou vyžadovat jinou léčbu.

Anamnéza

Pacientům, u kterých existuje podezření, že mají PRCA, by měla být důkladně provedena anamnéza ohledně symptomů spojených s anémií. Kvůli postupnému nástupu anémie jsou pacienti s PRCA po dlouhou dobu bez symptomů, pak ale dochází k náhlému zhoršení stavu.

Z anamnézy by měly být zjistitelné vrozené formy PRCA, např. u Fanconiho anémie.

Krevní nátěr

Pro diagnostiku PRCA by měl být proveden nátěr periferní krve, který typicky ukazuje snížení počtu retikulocytů. Existující erytrocyty jsou normochromní a normocytární. Všechny ostatní buněčné linie musí být přítomny a musí mít normální morfologii.

Biochemická laboratorní diagnostika

K vyloučení hemolýzy by měla být stanovena hladina nepřímého bilirubinu, haptoglobinu a LDH. Ty mají u PRCA normální hodnoty. Přímý antiglobulinový test (Coombsův) je negativní.

Koncentrace železa v séru se u PRCA zvyšuje v důsledku narušení přenosu železa z plazmy do kostní dřene. Saturace transferinu často dosahuje 100 %.

Punkce kostní dřene

Pro definitivní potvrzení diagnózy PRCA by měla být provedena punkce kostní dřene.

V nátěru kostní dřene je v závislosti na aktivitě základní nemoci a terapii CLL nalézána proměnlivá celularita se sníženým nebo výrazně sníženým počtem prekurzorů erytropoézy. Ve zbytkových erytroblastech se objevují charakteristické poruchy zrání.

Virologická a další testování

V rámci diferenciální diagnostiky PRCA by měly být vyloučeny infekce EBV, parvovirem B19, infekce HIV a hepatitidy B a C.

Tymomy by měly být vyloučeny anamnesticky nebo zobrazovacími metodami.

7.5.3 Terapie PRCA

7.16	Doporučení založené na vědeckých důkazech
Stupeň doporučení ↑?	Pokud je PRCA asociovaná s CLL přítomna bez dalších příznaků CLL a vyžaduje léčbu, <i>měla by se nejdříve zahájit léčba prednisonem (1 mg/kg/den).</i>
Stupeň důkazu 4	[379, 380]
	Silný konsensus

7.17	Doporučení založené na vědeckých důkazech
Stupeň doporučení ?	Cyklosporin A <i>se může</i> použít k léčbě PRCA asociované s CLL
Stupeň důkazu 4	[379, 381].
	Silný konsensus

7.18	Doporučení založené na konsensu expertů
EK	Cyklofosfamid, antithymocytární globulin (ATG), rituximab, alemtuzumab, intravenózní imunoglobuliny nebo kombinace těchto léků <i>by se měla zvažovat</i> při léčbě PRCA asociované s CLL.
	Konsensus

7.19	Doporučení založené na konsensu expertů
EK	Purinová analoga jako monoterapie PRCA <i>by se neměla</i> používat.

Konsensus

Existují různé možnosti léčby u pacientů s CLL s doprovodnou PRCA.

Ve většině případů je léčbou první volby prednison, analogicky k léčbě jiných autoimunitních cytopenií. Příznivá odpověď je pozorována u 30-60 % pacientů během 2-3 týdnů terapie [379, 380]. Pokud je PRCA asociovaná s CLL přítomna samostatně bez dalších známek aktivity CLL a vyžaduje léčbu, měla by být nejdříve zahájena léčba prednisonem (1 mg/kg/den). Při postupném vysazování steroidů se bohužel až u 80 % pacientů objeví recidiva. Opětovná terapie kortikoidy vede k obnovené odpovědi až u 80 % nemocných.

Z důvodu známých nežádoucích účinků steroidů není dlouhodobá léčba možná/doporučená. CsA v dávce 5 až 12 mg/kg/den může být úspěšně použit jako náhrada steroidů při léčbě PRCA asociované s CLL. Účinku je dosaženo inhibicí interleukinu-2, který je nezbytný pro aktivaci cytotoxických T-buněk. Snížení transfuzní závislosti během jednoho měsíce bylo prokázáno u 74 % pacientů [379]. Časné přerušování léčby CsA může vést k relapsu, takže je nutná udržovací léčba s důsledným sledováním nežádoucích účinků [380, 381].

Další možnosti léčby PRCA u CLL jsou cyklofosamid, antithymocytární globulin (ATG), rituximab, alemtuzumab, intravenózní imunoglobuliny nebo kombinace těchto léčiv. Nicméně pro žádnou z těchto terapií nemáme dostatečné publikované důkazy [382]. Cyklofosamid, antithymocytární globulin (ATG), rituximab, alemtuzumab, intravenózní imunoglobuliny nebo kombinace těchto léčivých přípravků je i tak možno zvažovat při léčbě PRCA asociované s CLL.

Závažné a dokonce život ohrožující exacerbace autoimunitních cytopenií asociovaných s CLL byly hlášeny při monoterapii purinovými analogy [363, 364]. Purinová analoga jako monoterapie by se proto neměla používat.

7.6 Terapie cytopenie při aktivní CLL

7.20 Doporučení založené na konsensu expertů

EK Pokud autoimunitní cytopenie u aktivní CLL vyžaduje léčbu, *má se léčit i základní onemocnění.*

Konsensus

7.21 Doporučení založené na vědeckých důkazech

Stupeň doporučení
? Kombinace bendamustinu a rituximabu (BR) a jiných chemoimunoterapií se *může* použít k léčbě autoimunitních cytopenií u CLL vyžadující léčbu.

Stupeň [383]

důkazu

3b	
	Silný konsensus

Pokud autoimunitní cytopenie u aktivní CLL vyžaduje léčbu, měla by být indikována léčba základní nemoci.

Režim BR a případně další chemoimunoterapie mohou být použity k léčbě cytopenií u aktivní CLL [383].

8 Podpůrná terapie a paliativní opatření

8.1 Význam imunoglobulinů

8.1	Doporučení založené na vědeckých důkazech
Stupeň doporučení ↑?	Profylaktické podání intravenózního imunoglobulinu <i>by se mělo</i> použít u vybraných pacientů s CLL s předchozími bakteriálními život ohrožujícími infekcemi a hladinou IgG v séru nižší než 3 g/l.
Stupeň doporučení ↑?	Dávkování se řídí účinností a hladinami IgG a <i>nemělo by</i> být nižší než 250 mg/kg podávaných každé 3-4 týdny [384].
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	infekce nežádoucí účinky
	Silný konsensus

Studie týkající se podpůrné léčby pomocí imunoglobulinů u pacientů s CLL pocházejí z období 1988-1996 a byly shrnuty v roce 2008 v přehledové práci [384].

Randomizovaná, placebem kontrolovaná zaslepená studie s 84 pacienty s CLL a hypogamaglobulinemií nebo anamnézou infekce ukázala významnou výhodu profylaktického podávání imunoglobulinů (každé 3 týdny po dobu jednoho roku) pokud jde o incidenci infekcí nebo objevení se první infekce [385]. Výhoda však byla významná pouze u bakteriálních infekcí; také nebyl zjištěn přínos z hlediska celkového přežití. V jiné randomizované studii autoři doporučili profylaktické podávání intravenózních imunoglobulinů při koncentracích IgG v séru nižších než 3 g/l [386]. Jako dostatečná substituční dávka se zvažuje dávka 250 mg/kg podávaná každé 4 týdny po dobu jednoho roku [387]. Nežádoucí účinky (převážně febrilní reakce, zimnice nebo bolesti hlavy) jsou pozorovány u přibližně 25 % pacientů a jsou popisovány jako přijatelné [388]. V poslední přehledové práci je zdůrazněna důležitost indikace substituční terapie imunoglobulinu pouze při opakovaných bakteriálních infekcích [389].

Publikované údaje podporují profylaktické podání intravenózního imunoglobulinu u vybraných pacientů s CLL s předchozími bakteriálními život ohrožujícími infekcemi nebo s hladinami IgG v séru menšími než 3 g/l. Dávkování závisí na účinnosti terapie a měření hladin IgG. Dávkování by nemělo být nižší než 250 mg/kg, aplikace se provádí každé 3-4 týdny [390].

8.2 Profylaxe infekce v rámci specifické léčby CLL

8.2 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	V profylaxi infekce při terapii konkrétními léčivými (např. idelalisib, alemtuzumab) se má důsledně dodržovat doporučení týkající se těchto léčiv.
	Silný konsensus

8.3 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Kvantifikace CD4+ T lymfocytů průtokovou cytometrií při a po léčbě látkami způsobujícími výraznou lymfopenii by se měla použít k odhadu délky profylaktické terapie.
	Silný konsensus

Pacienti s CLL mají vysoké riziko infekce, které způsobuje jak vlastní onemocnění, tak jeho terapie.

Příbalová informace k přípravku idelalisib specifikuje povinnou profylaxi pneumocystové pneumonie (*pneumocystis jirovecii pneumonia*, PJP) a následnou diagnostiku reaktivace cytomegaloviru (CMV). Všichni pacienti by měli obdržet profylaktickou léčbu PJP po celou dobu léčby a po dobu 2 až 6 měsíců po ukončení léčby. Doba trvání profylaxe po léčbě se řídí klinickým nálezem s přihlédnutím k rizikovým faktorům pacienta, jako je souběžné užívání kortikosteroidů a déletrvající neutropenie. Dále byla posána deplece CD4+ T buněk po aplikaci fludarabinu i bendamustinu. V studiích s těmito léky je zaznamenán zvýšený výskyt závažných infekcí. Ve studii s režimem FCR byly infekce stupně III až V hlášeny v 37 % případů [82]. Režim BR vede k rozvoji infekcí stupně III až V u 26 % léčených [111]. Při monoterapii ibrutinibem se zastoupení infekcí stupně III až V pohybuje v závislosti na léčebné linii v rozmezí od 13 % (první linie) po 51 % (druhá a další linie) [164]. Zastoupení infekcí stupně III až V ve studii CLL12 u kombinace obinutuzumabu s chlorambucilem byla 12 % [84]. Ve většině klinických studií není doporučena žádná povinná antiinfekční profylaxe. V informacích o léčivech podávaných u CLL je ale zmiňováno vysoké riziko vzniku infekcí, někdy dokonce s fatálním koncem. Měření počtu CD4+ T buněk průtokovou cytometrií po léčbě látkami vyvolávajícími těžkou lymfopenii může být použita k odhadu délky profylaktické terapie

8.3 Sport

8.4 Doporučení založené na vědeckých důkazech	
Stupeň doporučení ↑?	Individuálně přizpůsobená pravidelná tělesná aktivita pro pacienty s hematologickými malignitami příznivě ovlivňuje s velmi vysokou pravděpodobností výsledky specifické onkologické léčby z hlediska kvality života a únavy. Vzhledem k tomu, že CLL je onemocněním starších pacientů,

	kde nehybnost může rychle vést ke ztrátě svalové hmoty, <i>mělo by se</i> těmto pacientům dát odpovídající doporučení týkající se fyzické aktivity [391].
GRADE	
⊕⊕⊕⊕	Mortalita
⊕⊕⊕⊕	Kvalita života
⊕⊕⊕⊕	Únava
⊕⊕⊕⊕	Nežádoucí účinky
	Silný konsensus

Nedávno publikovaný výzkum ukázal, že pravidelná sportovní aktivita u pacientů s nádorovým onemocněním vede ke zlepšení kvality života, snížení únavy a podle okolností přispívá také k lepší toleranci protinádorové terapie. Co se týče hematologických onemocnění, zaměřuje se literatura na pacienty po transplantaci krevetvorných buněk. V literatuře lze ale najít i studie zahrnující pacienty s lymfomem. Bohužel žádná studie nebyla provedena u pacientů s CLL. Proto je možné dát pouze nepřímá doporučení týkající se pravidelné fyzické aktivity u pacientů s CLL [391].

Pacienti s CLL často udávají příznaky jako jsou únava nebo poruchy spánku a obecně omezení životních aktivit [392]. Během chemoterapie, zvláště při léčbě obsahující fludarabin, se mohou tyto příznaky ještě prohloubit [393].

Strukturované aerobní cvičení na rotopedu 3x týdně po dobu 12 týdnů zlepšilo ve studii zahrnující 122 pacientů s lymfomem subjektivní symptomy jako je únava, ale i objektivní parametry, jako jsou kardiovaskulární výkonnost, tělesná hmotnost po odečtení tuku a kvalita života (nálada, fyzická kondice) jak během léčby, tak po ní [394]. Autoři při následující analýze dat ze studie pozorovali zatím nesignifikanční trend k prodloužení přežití bez progresu [395]. Bylo prokázáno, že specifické senzomotorické tréninkové postupy zlepšují symptomy polyneuropatie [396]. V metaanalýze *Cochrane Haematological Malignancies Group* bylo hodnoceno devět randomizovaných studií týkajících se sportu u hematologických malignit [396]. I zde bylo pozorováno zlepšení tělesné funkce a kvality života v souvislosti se cvičením. Fyzická aktivita má navíc pozitivní imunomodulační účinek ve smyslu zvýšení prozánětlivých cytokinů, aktivace lymfocytů a dalších mechanismů, které mohou potlačovat vlastní nádorové onemocnění [397, 398].

Je třeba doplnit, že u pacientů s trombocytopenií, anémií, horečkou, aktivními infekcemi a omezeními způsobenými komorbiditami by mělo být cvičení prováděno velmi opatrně.

Na základě dostupných údajů lze říct, individualizovaný pravidelný tělesný trénink u pacientů s CLL velmi pravděpodobně příznivě doplňuje onkologickou léčbu z hlediska zlepšení kvality života a snížení únavy. Vzhledem k tomu, že CLL je častým onemocněním starších lidí, kde nehybnost může rychle vést ke ztrátě svalové hmoty, je třeba dát těmto pacientům odpovídající doporučení, aby fyzickou aktivitu prováděli.

8.4 Doplnkové a alternativní léčebné postupy a výživa

8.4.1 Doplnkové a alternativní léčebné postupy

8.5 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Lékař během konzultace s pacientem <i>by se měl</i> cíleně ptát na téma doplňkových a alternativních léčebných postupů.
	Silný konsensus

8.6 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Ošetřující lékař <i>se má</i> cíleně ptát na současně užívané léky (včetně léků bez předpisu a doplňků stravy) a na stravovací návyky.
	Silný konsensus

8.7 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Od alternativních lékařských přístupů <i>se má</i> pacient odrazovat kvůli nedostatku důkazů o účinnosti těchto postupů.
	Silný konsensus

8.8 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Nebyl prokázán terapeutický přínos výživových doplňků, imunostimulačních přípravků, fytotherapeutik, tradiční čínské medicíny, homeopatie, hypnózy, vizualizace, akupunktury nebo hojivých doteků (<i>healing touch</i>).
	Silný konsensus

8.9 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Zvláště kvůli imunomodulačnímu účinku a nemožnosti posoudit riziko léčby <i>se nemá</i> u pacientů s CLL provádět léčba jmelím (<i>Viscum album</i>).
	Silný konsensus

Všeobecně uznávaná definice doplňkové a alternativní medicíny není k dispozici. Většinou se odděluje od tzv. konvenční medicíny, aniž by toto vymezení bylo jednotné.

Doplňkové postupy se používají paralelně s konvenční terapií a liší se od alternativních postupů tím, že nezpochybňují hodnotu konvenčního léčení, ale spíše ho doplňují. Doplňková medicína se řídí pravidly medicíny založené na důkazech (*evidence based*). Vychází z vědeckého pojetí biologie a medicíny a je testována v preklinických a klinických studiích. Naproti tomu se alternativní medicína často odkazuje na jiné způsoby získávání poznatků nebo využívá metod bez účinnosti prokázané v klinických studiích.

Rozsáhlé studie o použití doplňkové léčby u CLL nejsou k dispozici. V italském projektu bylo tázáno 442 pacientů s CLL na použití doplňkových a alternativních metod [399]. 16,5 % pacientů uvedlo, že používají doplňkovou nebo alternativní medicínu.

Lékař během konzultace s pacientem by se měl cíleně ptát na téma doplňkových a alternativních léčebných postupů. Cílem konzultace je profesionální a informované vysvětlení o možnostech a rizicích doplňkové medicíny, pokud jsou k dispozici příslušné informace. Zejména mezi fytoterapeutiky a onkologickými léčivými, ale také mezi doplňky stravy a těmito léčivými, jsou možné interakce. Pacient by měl být požádán, aby s ošetřujícím hematologem prodiskutoval užívání veškeré souběžné medikace. Je důležité chránit pacienta před pochybnými, neseriózními, ekonomicky motivovanými nabídkami a zabránit škodám způsobeným nežádoucími účinky nekontrolovaného používání doplňkových a alternativních metod. Od alternativních lékařských přístupů má být pacient odrazován kvůli nedostatku důkazů o účinnosti těchto postupů.

Pokud jde o alternativní diagnostiku, ta by měla být s pacientem také prodiskutována. Příklady alternativních diagnostických metod jsou: diagnostika z duhovky, biorezonance nebo Enderleinova diagnostika. Používají se rovněž termíny vědecké diagnostiky, ale v kontextu, který stavu vědeckého poznání neodpovídá (například "cirkulující nádorové buňky", "alergická diagnostika", "imunitní stav"). Provádění takové diagnostiky nelze doporučit.

Terapeuticky doplňková a alternativní medicína používá například doplňky stravy (jako jsou vitaminy a stopové prvky), imunostimulancia (např. přípravky z thymu, léčivé houby), fytoterapeutika (např. ostropestřec mariánský, třezalka tečkovaná, *aloe vera*), tradiční čínskou medicínu, homeopatii, hypnózu, vizualizaci, akupunkturu nebo hojivé doteky (*healing touch*), aniž by byl prokázán přínos těchto látek a postupů. Pokud jde o často doporučovanou léčbu jmelím (*Viscum album*), studie *in vitro* opravdu ukazují na protinádorovou aktivitu jmelí, ale chybí rozsáhlé klinické studie demonstrující bezpečné použití u hematoonkologických pacientů [390]. Zvláště vzhledem k imunomodulačnímu účinku jmelí a tím k nedostatečné předvídatelnosti rizik léčby by neměla být tato terapie podávána pacientům s CLL. Příležitostně se v praxi vyskytuje tvrzení, že tzv. antroposofická léčba jmelím má jinou účinnost než tzv. neantroposofická léčba jmelím. Toto tvrzení ale není podloženo žádným vědeckým výzkumem.

8.4.2 Výživa

8.10 Doporučení založené na konsensu expertů

EK Během chemoterapie nebo radioterapie *by se měla* podávat vyvážená strava (vitaminy a stopové prvky, aminokyseliny, mastné kyseliny a rostlinné látky) podle fyziologických potřeb nemocného a pokud možno prostřednictvím přirozených potravin. Jak pro příjem přípravků s vitamíny nebo stopovými prvky, tak pro zvláštní "diety pro

	onkologicky nemocné" neexistují dostatečné důkazy, které by ospravedlnily jejich použití.
	Silný konsensus

8.11	Doporučení založené na konsensu expertů
EK	Zjištěné deficity vitamínů (např. nedostatek vitamínu D) <i>by se měly</i> substituovat.
	Silný konsensus

8.12	Doporučení založené na konsensu expertů
EK	Pokud se vyskytne podezření na podvýživu (je nutný pravidelný screening), <i>mělo by se</i> nejprve provést dietní poradenství a při nedostatečném perorálním příjmu pak pokus o zajištění výživy pomocí speciálních přípravků (tekutá výživa, rozpustné prostředky obsahující bílkoviny nebo cukry).
	Silný konsensus

8.13	Doporučení založené na konsensu expertů
EK	Nemocným <i>se má</i> nabízet výživové poradenství k zajištění co nejpřirozenější a vyvážené stravy zabráňující vzniku podvýživy.
	Silný konsensus

8.14	Doporučení založené na konsensu expertů
EK	Nutriční stav <i>by se měl</i> pravidelně zaznamenávat.
	Silný konsensus

Potravinovými doplňky jsou vitamíny a stopové prvky, aminokyseliny, mastné kyseliny a další rostlinné látky. Některé jsou na trhu k dispozici samostatně, obvykle však jde o směsi. Složení směsí se velmi liší, pouze některé přípravky jsou připraveny podle fyziologických potřeb. Během chemoterapie nebo radioterapie by měla být podávána vyvážená strava (vitamíny a stopové prvky, aminokyseliny, mastné kyseliny a rostlinné látky) podle fyziologických potřeb nemocného a pokud

možno prostřednictvím přirozených potravin. Jak pro příjem přípravků s vitamíny nebo stopovými prvky, tak pro zvláštní "diety pro onkologicky nemocné" neexistují dostatečné důkazy, které by ospravedlnily jejich použití. Dieta u podvyživených pacientů by měla být doplněna o přípravky se zvýšeným obsahem bílkovin (nápoje nebo rozpustné prášky obsahující bílkoviny).

Pokud jde o výživu onkologicky nemocných pacientů odkazujeme na pokyny německých skupin DGEM a ESPEN (Deutsche Krebsgesellschaft; http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll_o_12.pdf).

8.5 Faktory ovlivňující kvalitu života

8.15 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Pokud jde o kvalitu života, <i>měly by se</i> systematicky sledovat nežádoucí účinky terapie a hledat řešení, jak je zmírnit.
Silný konsensus	

8.16 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Odborníci na psychosociální nebo psychoonkologické a geriatrické poradenství a podporu <i>by mohli</i> pomoci při zjištění problémů a jejich řešení.
Silný konsensus	

Z důvodu dlouhodobé kontroly onemocnění, která je v současné době možná u většiny pacientů s CLL, hraje důležitou roli zachování kvality života. Kontrolované randomizované studie, které měří a definují faktory ovlivňující kvalitu života, nejsou bohužel k dispozici kvůli metodickým potížím. Existují však rozsáhlé longitudinální a doprovodné studie klinických studií, z nichž lze vyčíst faktory s pravděpodobným dopadem na kvalitu života.

V analýze 1482 pacientů s CLL bylo provedeno hodnocení fyzických a sociálních parametrů, které bylo srovnáno s hodnocením normální populace. Parametr pohody (*well-being*) byl signifikantně snížen u pacientů s CLL ve srovnání s kontrolní populací, ale také s jinými onkologickými pacienty [400]. Jak se očekávalo, pacienti s pokročilým onemocněním hodnotili kvalitu svého života méně příznivě než pacienti v počátečních stádiích nemoci. S horší kvalitou života byly spojeny i tyto faktory: vyšší věk, únava, závažné komorbidity a probíhající léčba. V systematickém přehledu literatury byla také identifikována závažnost onemocnění jako faktor ovlivňující kvalitu života, kdy léčení pacienti měli lepší kvalitu života než pacienti neléčení [401]. Zdá se, že zvolený léčebný režim nemá významný vliv na dlouhodobější kvalitu života [401-403].

Nizozemský průzkum ukázal významné snížení kvality života u pacientů s CLL kvůli únavě, dušnosti, poruchám spánku a ztrátě chuti k jídlu, přičemž tyto faktory byly stejně významné u neléčených i léčených pacientů [404]. Rovněž byly zjištěny rozdíly mezi pohlavími. Ženy cítí omezení kvality života

více jak muži [404]. Rovněž ekonomická zátěž provázející onemocnění vede ke zhoršení kvality života [401].

Lze konstatovat, že CLL ovlivňuje kvalitu života, avšak údaje z literatury nejsou konzistentní. Únava podle několika studií závažným problémem. Na kvalitu života má výrazný dopad i sociální integrace. Opatření pro podporu kvality života ale nebyla u CLL pacientů testována prospektivními randomizovanými studiemi. Kohortové studie ukazují na benefit pravidelné sportovní aktivity, snížení hmotnosti, ukončení kouření a zvýšení požívání ovoce a zeleniny [406, 407]. Kromě toho hraje důležitou roli dobrý vztah a otevřená komunikace mezi ošetřujícím personálem a pacienty [408]. Příznaky spojené s onemocněním a s jeho terapií by měly být pravidelně sledovány a měla by být hledána východiska z těchto problémů. Odborníci na psychosociální nebo psychoonkologické a geriatrické poradenství a podporu mohou pomoci při zjištění problémů a jejich řešení.

Pro další informace o psychoonkologické péči odkazuje na německá KDP S3 Doporučené postupy v psychoonkologické diagnostice, konzultaci a léčbě dospělých pacientů s onkologickým onemocněním (*S3-Leitlinie zur Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten*).

8.6 Význam paliativních opatření

8.17 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Všichni pacienti s pokročilou a symptomatickou CLL <i>se mají</i> informovat o paliativní péči.
	Silný konsensus

Paliativní péče je definována jako přístup ke zlepšení kvality života pacientů a jejich rodin čelících problémům spojeným se život ohrožujícím onemocněním. Toho se dosahuje předcházením a mírněním utrpení včasným odhalením, pečlivým hodnocením a léčbou bolesti a dalších fyzických, psychosociálních a duchovních problémů. Co se týče paliativní péče, zdrojové KDP se odkazují na německé doporučené postupy pro paliativní péči u pacientů s nevléčitelným onkologickým onemocněním (*S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung*) [409].

U pacientů s pokročilou CLL stojí v popředí zájmu paliativní terapie opatření proti infekci. Zdrojové KDP se odkazuje na německé doporučené postupy Podpůrná terapie u onkologických pacientů (*Supportive Therapie bei onkologischen Patienten*) [390] a Psychoonkologická diagnostika a léčba dospělých pacientů s onkologickým onemocněním (*Psychoonkologische Diagnostik und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten*) [60].

9 Plánování a rozsah následné péče

Pokud jde o sledování pacientů, kteří nepotřebují léčbu, vyšetření při progresu a relapsu CLL s indikací terapie a kontroly po zhájení léčby odkazujeme na kapitolu 1 Vstupní a průběžná diagnostika, staging a prognostické faktory.

Následující text je zaměřen na následné sledování po terapii.

9.1 Následná péče

9.1.1 Kontroly po protinádorové terapii

9.1 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	V prvním roce po chemoterapii/chemoimunoterapii <i>se mají</i> všichni pacienti sledovati každé 3 měsíce
	Konsensus

9.2 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Při výskytu toxicity po protinádorové terapii <i>se mají</i> intervaly kontrol individuálně upravit.
	Silný konsensus

9.3 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Během léčby inhibitory kináz <i>by se měly</i> provádět pravidelné a trvalé kontroly, aby se včas zachytila případná progrese, ale i obtíže pacienta při užívání léků.
	Konsensus

9.4 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Případná úprava intervalu kontrol a vyšetření <i>by měla</i> odrážet stav remise, prognostické faktory a potřeby pacienta.
	Konsensus

Objev časných a pozdních komplikací léčby je důležitým východiskem následné péče o pacienty s léčenou CLL. Zejména v prvním roce po intenzivní chemoimunoterapii (např. FCR a BR) jsou pozorovány perzistující a opakující se cytopenie. Ty jsou následně spojeny se zvýšeným rizikem infekce [410]. Mohou se také objevit podobně jako před terapií autoimunitní komplikace, AIHA, ITP nebo PRCA. Sekundární malignity mají zvyšující se incidenci v průběhu trvání onemocnění [411].

V prvním roce po chemoterapii/chemoimunoterapii mají být všichni pacienti sledováni každé 3 měsíce. Při výskytu toxicity po terapii mají být intervaly kontrol individuálně upraveny.

Při terapii s inhibitory kináz, která je v současné době dlouhodobá až do progresu onemocnění, by měli být nemocní sledováni pravidelně, aby mohla být včas zachycena případná progresse a být posouzena *compliance* pacienta při užívání léků.

Případná úprava intervalu kontrol a vyšetření by měla odrážet stav remise, prognostické faktory a potřeby pacienta.

9.1.2 Následná péče při dosažení kompletní remise (CR)

9.5 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	U pacientů s klinickou CR, zejména při současně příznivých prognostických faktorech (mutovaný <i>IGHV</i> , nepřítomná <i>TP53</i> mutace/delece, nepřítomná <i>del(11q)</i>), <i>by se mohla</i> , po častějších tříměsíčních kontrolách v prvním roce pro možné komplikace, provádět následná vyšetření od druhého roku v intervalech po 6 měsících.
	Konsensus

Při dosažení klinické CR nebo při dosažení potvrzené CR v rámci klinické studie je vysoká pravděpodobnost dlouhodobé remise obzvláště při přítomnosti příznivých prognostických faktorů (mutovaný stav *IGHV*, nepřítomná *TP53* mutace/delece, žádná *del(11q)*) [138]. U těchto pacientů, po častějších tříměsíčních kontrolách v prvním roce pro možné komplikace, mohou být prováděna následná vyšetření od druhého roku v intervalech po 6 měsících. Vzhledem k tomu, že CLL doposud není konvenční terapií vyléčitelná, lze očekávat dříve či později relaps. Ukončení následné péče tedy nelze předpokládat.

9.1.3 Následná péče při parciální remisi (PR)

9.6 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Pacienti, u nichž je terapeutickým cílem je pouze kontrola onemocnění z důvodu přidružených onemocnění či věku a kteří kvůli tomu či kvůli přítomnosti nepříznivých prognostických faktorů (nemutovaný <i>IGHV</i> , <i>TP53</i> mutace/deletace) dosáhli pouze parciální remise a tím vyšší pravděpodobnosti relapsu, <i>by se měli</i> sledovat častěji. Doporučují se kontroly trvale ve tříměsíčních intervalech.

Konsensus

9.1.4 Diagnostika v rámci následné péče

9.7 Doporučení založené na konsensu expertů

EK Pro detekci možného relapsu *se mají* při následném vyšetření specialistou provést tato vyšetření: anamnéza, fyzikální vyšetření, vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů a biochemické vyšetření z periferní krve.

Konsensus

9.8 Doporučení založené na konsensu expertů

EK Fyzikální vyšetření *by mělo* zahrnovat hodnocení všech lokalizací lymfatických uzlin a vyšetření jater a sleziny.

Konsensus

9.9 Doporučení založené na konsensu expertů

EK Pravidelné zobrazení CT/MRI *by se nemělo* provádět, pokud nedošlo k Richterově transformaci.

Silný konsensus

9.10 Doporučení založené na konsensu expertů

EK Podle potřeby *by se mělo* použít ultrazvukové vyšetření břicha k posouzení velikosti jater, sleziny a břišních lymfatických uzlin.

Silný konsensus

9.11 Doporučení založené na konsensu expertů

EK Vyšetření MRD, fluorescence *in situ* hybridizace (FISH) nebo mutační analýzy (s výjimkou analýz před zahájením nové terapie) *by se nemělo* provádět mimo klinické

	studie.
	Konsensus

Pro detekci možného relapsu mají být při následném vyšetření specialistou provedena tato vyšetření: anamnéza (dotazy na B symptomy, četnost infekcí, krvácení), fyzikální vyšetření, krevní obraz, pokud možno s mikroskopickým diferenciálním krevním rozpočtem leukocytů a biochemické vyšetření periferní krve (analýza funkce ledvin a jater z důvodu možných toxicit v prvním roce po léčbě, kvantifikace hladiny imunoglobulinů při zvýšeném výskytu infekcí). Fyzikální vyšetření by mělo zahrnovat hodnocení všech lokalizací mízních uzlin, stejně tak jater a sleziny. Vzhledem k tomu, že se relaps CLL obvykle projevuje klinicky, nejsou zobrazovací metody, jako je ultrazvuk nebo dokonce výpočetní tomografie (CT), nezbytně nutné [412]. Ultrazvuk jater, sleziny a břišních lymfatických uzlin lze provádět podle potřeby. Výjimkou je Richterova transformace, zde může mít smysl výpočetní tomografie (CT) a dokonce i pozitronová emisní tomografie (PET) [31]. Vyšetření MRD v rámci následné péče se nedoporučuje mimo klinické studie. Rovněž nelze doporučit fluorescence *in situ* hybridizaci (FISH) nebo analýzu mutací (s výjimkou analýz před zahájením nové terapie, kdy jsou tato vyšetření povinná).

9.2 Prevence, incidence a včasná detekce sekundárních malignit

9.12 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Vzhledem ke zvýšenému riziku sekundárních malignit <i>mají</i> všichni pacienti s CLL využívat nabízených a věku odpovídajících screeningových programů.
	Silný konsensus

9.13 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Pacientům s CLL <i>se má</i> doporučovat pravidelná návštěva u dermatologa a pravidelné samovyšetření kůže.
	Konsensus

9.14 Doporučení založené na konsensu expertů	
EK	Všem pacientům <i>se má</i> doporučit, aby se zdrželi užívání nikotinu.
	Konsensus

9.15 Doporučení založené na konsensu expertů

EK	Příčina déletrvající myelosuprese (>8 týdnů) po léčbě FCR nebo po dalších intenzivních chemoimunoterapiích <i>by se měla</i> objasnit punkcí kostí dřeně.
	Konsensus

Pacienti s CLL mají 1,6 až 2,2násobně zvýšené riziko vzniku sekundární malignity [411, 413]. S progresí nemoci nebo jejím trváním se prohlubuje imunodeficit spojený s CLL [414]. Již dlouho je známo, že imunosuprimovaní pacienti mají významně vyšší riziko vzniku malignit [415, 416]. Z tohoto důvodu je také u pacientů s CLL pozorováno zvýšené relativní riziko vzniku sekundárních malignit. Po stanovení diagnózy CLL je relativní riziko 1,6, po 10 nebo více letech od diagnózy 1,8. Pacienti mladší 60 let a pacienti mužského pohlaví mají rovněž vyšší relativní riziko vzniku sekundární malignity ve srovnání s pacienty staršími 80 let a ženami (mladší vs. starší: 2,1 vs. 1,1, muži vs. ženy: 1,7 vs. 1,4).

Pacienti s CLL také mají významně zvýšené riziko vzniku dalších nádorů ve srovnání s pacienty s indolentními lymfomy [417]. Kvůli zvýšenému riziku sekundárních maligních onemocnění by měli všichni pacienti s CLL využít nabízených a věku odpovídajících screeningových vyšetření. Do screeningu by měli být zapojeni zejména praktičtí lékaři.

Nejčastěji jsou u pacientů s CLL pozorovány malignity kůže (přibližně 30 %). Dalšími častými malignitami jsou nádory prostaty (6-13 %), plic (přibližně 6-12 %), prsu (3-9 %), gastrointestinálního traktu (4-9 %), melanomy (přibližně 8 %), lymfomy (přibližně 8 %), nádory urogenitálního traktu (přibližně 4 %), nádory pohlavních orgánů (přibližně 4 %), myeloidní malignity (přibližně 3 %), endokrinní nádory (3 %), nádory mozku (1 %) a sarkomy (1 %) [411, 418]. Především kožní nádory, včetně maligního melanomu, spinocelulárního karcinomu a bazaliomu, jsou častější u pacientů s non-Hodgkinovým lymfomem [418, 419]. U pacientů s CLL vystavených zvýšené expozici UV-záření bylo pozorováno nejen zvýšené riziko nemelanomových nádorů kůže a maligních melanomů, ale také agresivnější průběh těchto novotvarů [420]. Proto se pacientům s CLL doporučuje, aby prováděli pravidelné samovyšetření kůže a pravidelně navštěvovali dermatologa.

Relativní riziko vzniku rakoviny plic je u pacientů s CLL zvýšeno 1,8 až 2,7násobně [413, 418]. I zde musí zejména pacienti mladší 60 let počítat s výrazně vyšším rizikem (2,2 vs. 1,1 pro starší 80 let) [413]. Histologicky byly častěji nalezeny adenokarcinomy plic [413]. Údaje o frekvenci genetických změn u karcinomů plic doprovázejících CLL pokud jde o mutace *EGFR*, *ALK* nebo *ROS* nejsou k dispozici. Proto by všichni pacienti s CLL měli být upozorněni, aby se vyvarovali nikotinu.

Již dlouho je známo, že se po léčbě CLL zvyšuje incidence myeloidních malignit [421]. Zejména kombinace fludarabinu a cyklofosfamidu je asociována s vyšší incidencí akutní myeloidní leukemie (sAML) a myelodysplastického syndromu (MDS) [422-424]. Při metaanalýze CLL pacientů, kteří dostávali chemoterapii nebo chemoimunoterapii, byl ale zaznamenán pouze mírně zvýšený výskyt sekundární leukémie s o 20% vyšším relativním rizikem oproti normální populaci [418]. V monocentrické studii byly sekundární MDS nebo AML po chemoterapii FCR diagnostikovány v téměř polovině případů u pacientů s protražovaným dřeňovým útlumem po FCR [423]. Průměrná doba do stanovení diagnózy MDS nebo sAML po FCR byla 35 měsíců [423]. Příčina déletrvající myelosuprese (>8 týdnů) po léčbě FCR nebo po dalších intenzivních chemoimunoterapiích by měla být objasněna punkcí kostí dřeně.

9.3 Vakcinace

Obecně platí, že u všech pacientů s CLL by měla být v rámci následné péče zjišťována hladina protilátek po dřívější vakcinaci. Pacienti mohou být očkováni, nejsou-li léčeni. Po léčbě rituximabem je vhodné vakcinovat až za 6 měsíců po jejím skončení. Po léčbě analogy nukleosidů musí být po ukončení terapie zkontrolována hladina protilátek a provedena revakcinace.

10 Indikátory kvality

Indikátory kvality (QI, *Quality Indicators*) měří veličiny, jejichž shromažďování slouží k posouzení kvality základních struktur, procesů nebo výsledků [424-427]. Ukazatele kvality jsou důležitým nástrojem řízení kvality. Jejich cílem je neustálé zlepšování péče tím, že výsledky péče jsou neustále hodnoceny a rozebírány. Současný výběr ukazatelů kvality byl připraven podle metodiky německých Doporučených postupů programu onkologie [428]. Základem pro tvorbu ukazatelů kvality byla všechna silná doporučení (stupeň doporučení A, „má se“) z těchto doporučených postupů a rovněž rešerše stávajících národních a mezinárodních QI. Pro tento proces byla vytvořena Pracovní skupina indikátorů kvality. Přesný postup jejího vytvoření je uveden ve zdrojových KDP [1]. Po jedné schůzce a jedné telefonní konferenci této pracovní skupiny byly přijaty 4 indikátory kvality (QI 1-4).

Tabulka 13. Indikátory kvality. (Čítatel je podmnožinou jmenovatele.)

Indikátor kvality	Referenční doporučení v KDP	Důkaz / další informace
QI 1: Vyšetření při vstupní diagnostice CLL		
<p>Čítatel: počet pacientů s celkovým počtem leukocytů % lymfocytů z diferenciálního krevního obrazu imunofenotypizace periferní krve</p> <p>Jmenovatel: všichni pacienti s nově diagnostikovanou CLL</p>	<p>Při iniciální diagnostice CLL se mají provést následující vyšetření:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anamnéza • fyzikální vyšetření s kompletním posouzením stavu periferních lymfatických uzlin a odhad velikosti jater a sleziny • přístrojový krevní obraz (minimálně hemoglobin, počet bílých krvinek, počet trombocytů) • mikroskopický diferenciální rozpočet leukocytů • imunofenotypizace periferní krve 	<p>Konsensus</p> <p>Cíl kvality: Co možná nejpřesnější určení celkového počtu leukocytů, %- lymfocytů z diferenciálního krevního obrazu, provedení imunofenotypizace periferní krve při iniciální diagnostice CLL.</p>

Indikátor kvality	Referenční doporučení	Důkaz / další informace
QI 2: Stanovení stavu genu <i>TP53</i> před první linií léčby CLL		
<p>Čítatel: Počet pacientů se zjištěnou abnormalitou <i>TP53</i> (FISH pro analýzu del(17p) a <i>TP53</i> mutační analýza ≤ 12 týdnů před zahájením léčby)</p> <p>Jmenovatel: všichni pacienti s diagnózou CLL před první linií léčby</p>	<p>V případě klinické progresse nebo relapsu s indikací terapie, stejně jako před každým začátkem léčby nebo změnou léčby, má být provedena současně kompletní diagnostika.</p> <p>Následující vyšetření mají být provedena v případě klinické progresse nebo relapsu s indikací terapie před každým cyklem léčby nebo změnou léčby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anamnéza • fyzikální vyšetření s kompletním posouzením stavu periferních lymfatických uzlin a odhad velikosti jater a sleziny • stanovení komorbidit a celkového zdravotního stavu • přístrojový krevní obraz • mikroskopický diferenciální rozpočet leukocytů • biochemické vyšetření • serologie virů (CMV, HBV, HCV, HIV, VZV), • určení <i>TP53</i> aberací • určení aktuálního klinického stadia 	<p>Silný konsensus (EK)</p> <p>Cíl kvality: Co možná nejčastější určení stavu <i>TP53</i> (FISH pro analýzu del(17p) a <i>TP53</i> mutační analýza ≤12 týdnů před zahájením první systémové léčby)</p>

Indikátor kvality	Referenční doporučení	Důkaz / další informace
QI 3: Samostatná chemoterapie jako léčba první linie CLL		
<p>Čítatel: počet pacientů se samotnou chemoterapií</p> <p>Jmenovatel: všichni pacienti s CLL a s první linií léčby</p>	<p>Chemoimunoterapie (s ohledem na kontraindikace terapie protilátkami) má být upřednostňována před samotnou chemoterapií.</p>	<p>Stupeň doporučení A</p> <p>Úroveň důkazů: 4</p> <p>Cíl kvality: Co možná nejméně časté používání samotné chemoterapie v první linii u pacientů s CLL</p>
QI 4: Léčba pacientů v rámci klinických studií		
<p>Čítatel: počet pacientů zařazených do klinických studií</p> <p>Jmenovatel: všichni pacienti s CLL a terapií</p>	<p>Všem pacientům má být nabídnuta účast v klinických studiích, pokud jsou studie k dispozici.</p> <p>Zejména v případě dostupnosti nových látek je u pacientů s vícečetnými předchozími terapiemi nebo s rizikovým profilem onemocnění smyslupná léčba v rámci klinické studie.</p>	<p>Konsensus, EK</p> <p>Cíl kvality: Co možná nejčtenější zařazování pacientů do klinických studií.</p>

Informace pro pacienty

Zdrojový KDP udává silné doporučení PRO (GRADE ⊕⊕⊕⊕) vytvoření KDP pro pacienty.

Klinické doporučené postupy pro pacienty

Uvedené KDP pro pacienty vychází z výše uvedeného textu a publikace Chronická lymfocytární leukemie. Informace pro pacienty a jejich blízké, kterou roku 2016 vydala Česká leukemická skupina – pro život [429].

Základní informace o krvi a kostní dřeni

Krev je tvořena krevními buňkami (červené krvinky, bílé krvinky a krevní destičky) a plazmou.

- **Plazma**

Plazma tvoří tekuté prostředí pro krevní buňky. Je žluté barvy a plní celou řadu důležitých funkcí, jako je boj proti infekcím, tvorba krevní sraženiny při poranění a další.

- **Červené krvinky (erythrocyty)**

Červené krvinky jsou velmi malé buňky, které obsahují hemoglobin, jehož základní funkcí je přenos kyslíku z plic do celého lidského organismu. Poté, co červené krvinky odevzdají kyslík ve tkáních, dojde k navázání odpadního oxidu uhličitého, který je přenášen zpět do plic a tam vydýcháván.

Při poklesu hladiny červeného krevního barviva hemoglobinu, respektive červených krvinek, pod normální mez hovoříme o tzv. *anémii (chudokrevnosti)*.

- **Bílé krvinky (leukocyty)**

Funkcí bílých krvinek je boj proti infekcím. V krvi se nachází několik typů bílých krvinek:

Neutrofily (neutrofilní granulocyty)
Eozinofily (eozinofilní granulocyty)
Bazofily (bazofilní granulocyty)
Monocyty
T-lymfocyty
B-lymfocyty

Pokles bílých krvinek pod normální mez se označuje jako *leukopenie*, vzestup se nazývá *leukocytóza* (typická pro chronickou lymfocytární leukemii). *Neutropenie* označuje stav, kdy v krvi klesne počet neutrofilů pod $1,0 \times 10^9/l$. Neutropenie trvající více než 5 dní je spojena s vysokým rizikem rozvoje bakteriální nebo plísňové (např. kvasinkové) infekce.

- **Krevní destičky (trombocyty)**

Velmi malé elementy krve, které vytváří krevní sraženinu při poranění cévní stěny. Zabraňují tak vykrvácení. Nedostatek destiček v krvi se označuje jako *trombocytopenie*. Při poklesu pod hladinu 20

$\times 10^9/l$ roste riziko spontánního krvácení do kůže, z dásní, z nosu, do moči, či život ohrožujícího krvácení do mozku apod.

Lékařský termín pro nízký počet určitého typu krevních buněk	
Nízký počet červených krvinek (erytrocytů)	Anémie
Nízký počet destiček (trombocytů)	Trombocytopenie
Nízký počet neutrofilních granulocytů (neutrofilů)	Neutropenie

- **Kostní dřeň**

Jeden z největších orgánů lidského organismu, u dospělého člověka váží jeden a půl až dva kilogramy. Je uložena uvnitř kostí. Její základní funkcí je tvorba všech typů krvinek. Denně zde ze zárodečných neboli kmenových buněk vznikají miliardy a miliardy nových červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček, které nahrazují postupně zanikající staré a poškozené krvinky v krevním oběhu.

Co je to lymfatický systém a jaké jsou jeho funkce?

Lymfatický systém je soustava lymfatických orgánů a lymfatických cév, které prostupují všemi tkáněmi lidského těla a spojují je s lymfatickými orgány. Mezi lymfatické orgány patří brzlík (thymus - v dospělosti mizí), kostní dřeň, slezina, lymfatické (mízní) uzliny, krční, nosní a patrové mandle a shluky lymfatické tkáně, která je součástí trávicího a dýchacího ústrojí. Převažujícím typem buněk, ze kterých se lymfatický systém skládá, jsou bílé krvinky zvané lymfocyty.

Lymfatickými cévami proudí míza (lymfa) – bezbarvá až mléčně zbarvená tekutina, která vzniká v mezibuněčných prostorech tkání z tkáňového moku. Do průběhu mízních cév jsou na určitých místech uloženy mízní uzliny, kterými všechna lymfa protéká a „čistí“ se v nich. Lymfatické uzliny se vyskytují ve větších skupinách v určitých oblastech lidského těla. Hlavními místy jejich nakupení jsou oblasti krku, podpaží, třísla, dutina břišní, kde jsou podél velkých cév, mezihrudí a okolí páteře. Lymfatické uzliny nejsou za běžných okolností hmatné. K jejich zvětšení dochází nejčastěji při infekcích nebo nádorových onemocněních. Jedním z onemocnění, které mnohdy způsobuje výrazné zvětšení lymfatických uzlin je i chronická lymfatická leukemie. Tuto nemoc může provázet i zvětšení sleziny a jater.

Lymfatický systém zajišťuje zpětný transport vody a odpadních látek z tkání zpět do krve a jako součást imunitního systému se podílí na obraně lidského těla proti infekčním i neinfekčním nemocem.

Leukemie – onemocnění kostní dřene

Co je to leukemie?

Leukemie je obecný název pro skupinu onemocnění kostní dřene, která jsou charakteristická nekontrolovaným množением či sníženým zánikem nádorově změněných krvetvorných buněk. Tyto buňky se postupně vyplavují z kostní dřene do krve. Ve své podstatě se jedná o onkologické onemocnění (rakovinu imunitního či krevního systému). Příčinou této choroby jsou mutace (změny)

genů v krvetvorných buňkách. Naprostá většina leukemických buněk vychází ze zárodečných buněk bílých krvinek. Jen malá skupina onemocnění vzniká ze zárodečných buněk červených krvinek či krevních destiček. Leukemické buňky jsou buňky funkčně neplnohodnotné, neplní funkci zdravých krevních buněk. Jejich obrovské množství navíc postupně utlačuje tvorbu normálních krvinek, jejichž počet je tak v době diagnózy významně snížen.

Typy leukemie

Znalost přesného typu leukemie je rozhodující pro zhodnocení prognózy onemocnění a výběr správného typu léčby:

Při diagnóze nás zajímá, jestli se jedná o leukemii:



Akutní nebo chronickou



Myeloidní nebo lymfocytární

Akutní a chronická leukemie

V případě *akutní* leukemie dochází k nekontrolovanému množení nezralých zárodečných buněk kostní dřene, tzv. blastů. Blasty postupně utlačují tvorbu všech krvinek a vyplavují se do krve. Akutní leukemie vzniká často z plného zdraví během několika málo týdnů, postupuje velmi rychle. Bez léčby přežívá většina pacientů pouze několik týdnů či málo měsíců. Některé typy akutních leukemií jsou dobře léčebně ovlivnitelné a pacienti mohou být vyléčeni.

Leukemické buňky v případě *chronické* leukemie sice vyžívají a vypadají jako zralé krvinky, jejich základní funkce jsou však poškozeny. Tyto leukemické buňky přežívají déle než zdravé bílé krvinky, hromadí se v kostní dřeni a utlačují normální krvetvorbu. Pacienti dlouho nemají žádné potíže, diagnóza je často náhodná při vyšetření krevního obrazu. Pacienti přežívají bez léčby i několik let. Léčebně se daří často nemoc na dlouhou dobu stabilizovat, oproti akutním leukemiím je však menší šance na úplné vyléčení.

Myeloidní a lymfocytární leukemie

Druhým rozhodujícím faktorem je typ zárodečné buňky, která se změní v leukemickou buňku.

V případě *myeloidní* leukemie je postižena zárodečná buňka tzv. myeloidní řady, ze které se u zdravého člověka vyvíjejí typy bílých krvinek označované jako granulocyty a monocyty (eventuálně další). Řadíme zde také vzácné případy, kdy je postižena zárodečná buňka pro červené krvinky a krevní destičky.

Lymfocytární leukemie se vyvíjí z odlišného typu bílých krvinek – lymfocytů a jejich zárodečných buněk.

Na základě výše uvedeného rozdělení můžeme zjednodušeně leukemii zařadit do jedné z těchto 4 hlavních typů:

Akutní lymfoblastová leukemie (ALL)	Akutní myeloidní leukemie (AML)
Chronická lymfocytární leukemie (CLL)	Chronická myeloidní leukemie (CML)

Chronická lymfocytární leukemie



Chronická lymfocytární leukemie je nádorové onemocnění, které vychází z bílých krvinek, kterým říkáme lymfocyty. Vzniká z B lymfocytů. Podkladem onemocnění je nádorová přeměna zralých lymfocytů v buňky nádorové, které se vyznačují dlouhou životaschopností, a také vyšší schopností množení než lymfocyty, u kterých k nádorové přeměně nedošlo. Nádorově přeměněné buňky se vymykají kontrole celého organismu, neplní funkce, ke kterým byly původně určeny, množí se, nepodléhají zániku a poškozují organismus. Postupně tak dochází k hromadění nádorových buněk v organismu. Nádorové buňky prostupují orgány lidského těla (nejčastěji lymfatické uzliny, slezinu a játra) a jsou vždy v kostní dřeni, v níž utiskují zdravou krevtvorbu. To má za následek nedostatek zdravých bílých a červených krvinek a krevních destiček.

Chronická lymfocytární leukemie je nádorovým onemocněním, které postihuje převážně pacienty ve vyšším věku (medián věku při diagnóze je 65 let, nemoc nebyla popsána u dětí a osob mladších 25 let). Téměř výhradně nemocí trpí běloši. Jde o nejčastější typ leukemie ve vyspělých zemích (v Evropě a ve Spojených státech amerických). Muži jsou tímto onemocněním postiženi dvakrát častěji než ženy. Každoročně je u nás popsáno asi 6 nových případů této leukemie na 100 000 obyvatel.

Co způsobuje chronickou lymfocytární leukemii?

I přes intenzivní vědecké bádání dosud bohužel nevíme, co onemocnění vyvolává a proč se u někoho toto onemocnění rozvine a u jiného nikoliv. Nelze říct, že by byl známý nějaký konkrétní zevní vliv, chemická látka nebo druh stravy, který by nemoc s určitostí vyvolával. Podobně jako jiné leukemie vyskytující se v našich zemích není ani chronická lymfocytární leukemie infekčním onemocněním, a proto nemůže být přenesena z pacienta na zdravého jedince.

Víme ale, že u chronické lymfocytární leukemie hrají při vzniku nemoci roli změny v krevtovorných buňkách i v mikropřístředí, v němž se tyto buňky nachází. V buňkách dochází k mutacím deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Tyto mutace se v průběhu času kumulují, až dojde k rozvoji nemoci. Nelze vyloučit, že k rozvoji nemoci přispívají i antigeny (struktury v prostředí okolo nás, s nimiž se běžně setkáváme a proti nimž jsou zacíleny buňky imunitního systému), které vedou k přemrštěné reakci B lymfocytů, což je jedna ze složek imunity a z níž chronická lymfocytární leukemie vzniká.

Rodinný výskyt chronické lymfocytární leukemie je vzácný, ale bylo prokázáno, že příbuzní pacienta mají až třikrát vyšší pravděpodobnost onemocnění touto chorobou či jiným nádorovým onemocněním lymfatického systému, než lidé, u jejichž příbuzných se toto onemocnění nevyskytlo.

Příznaky chronické lymfocytární leukemie

Chronická lymfocytární leukemie je onemocněním, které se většinou rozvíjí a postupuje velmi pomalu, a proto je často jeho záchyt v časných stádiích náhodný – například při preventivním vyšetření krevního obrazu. Typické pro nemoc je dlouhé roky a někdy až desetiletí trvající bezpříznakové období, kdy jsou jedinými známkami onemocnění abnormality v krevním obraze.

Jedním z prvních příznaků, které pacient s postupem nemoci pozoruje, je nebolestivé zvětšení některé lymfatické uzliny či uzlin na krku, v tříselech nebo v podpaždí.

Prvotní obtíže nemocného s chronickou lymfocytární leukemií mohou být i jiné. To závisí na postižení dalších orgánů a orgánových systémů. Mohou se například objevit bolesti břicha, zvětšení jeho objemu, pocit plnosti a tlaku v břiše při zvětšení sleziny nebo zažívací obtíže při postižení trávicího ústrojí. Méně často obtíže vyplývají z postižení ledvin, prostaty, kůže a dalších orgánů, které toto onemocnění může také vzácně postihnout.

Známkou pokročilosti onemocnění bývají celkové projevy chronické lymfocytární leukemie, pro něž také někdy nemocní přicházejí k lékaři. K celkovým projevům nemoci patří:

- horečka nad 38 °C,
- noční pocení – často s nutností výměny nočního prádla,
- větší úbytek hmotnosti (více jak 10 % hmotnosti za půl roku),
- celková slabost, únavnost, dušnost, bledost, bušení srdce, hučení v uších nebo bolesti na hrudi (projevy nedostatku červeného krevního barviva při nedostatečné tvorbě červených krvinek).

V důsledku nedostatku krevních destiček a z toho plynoucí poruchy krevního srážení se u pacientů mohou vyskytnout obtížně stavitelná krvácení z ran, nosu nebo krvácivé projevy na kůži a na sliznicích (snadná tvorba krevních podlitin bez působení většího mechanického násilí, tečkovitá krvácení).

Projevem poruchy funkce imunitního systému jsou často dlouhodobě přetrvávající a stále se opakující infekční onemocnění, která pacienta sužují i přes dobře vedenou protiinfekční léčbu. Dalším projevem poruchy imunitního systému jsou abnormální imunitní reakce, které jsou namířené proti vlastnímu tělu. Jde například o tvorbu protilátek proti složkám krve nebo i proti jiným orgánům.

Jak je chronická lymfocytární leukemie diagnostikována

Pro stanovení diagnózy chronické lymfocytární leukemie je nutné provést řadu vyšetření. Základním vyšetřením je laboratorní vyšetření vzorku krve. V krevním obraze pacientů je nalezen zvýšený počet bílých krvinek – lymfocytů. Počet lymfocytů charakteristického fenotypu přesahující hodnotu $5 \times 10^9 / l$ krve je hlavním kritériem diagnózy nemoci.

Dalším vyšetřením je vyšetření krve na speciálním přístroji – průtokovém cytometru, který je schopen detekovat typické znaky nádorových buněk chronické lymfocytární leukemie, které se nachází na jejich povrchu.

Nezbytnými vyšetřeními se v současnosti stávají cytogenetické a molekulárně genetické vyšetření nádorových buněk, která zpřesňují prognózu nemocných. Cytogenetickým vyšetřením zjišťujeme, jak vypadají chromozomy v buňkách chronické lymfocytární leukemie, molekulárně genetickým vyšetřením hledáme abnormality genů v nádorových buňkách.

Vyšetření kostní dřeně není nezbytnou součástí diagnostiky chronické lymfocytární leukemie. Pokud je v některých případech nutné, kostní dřeň (dřeňová krev) se odebírá z hrudní kosti (sternální punkce) nebo z kyčelní kosti (trepanobiopsie kosti kyčelní). Trepanobiopsií je odebírán nejen vzorek dřeňové krve, ale rovněž malý váleček kostní dřeně široký asi 2 mm a dlouhý 1-2 cm. Oba zákroky jsou prováděny speciálními jehlami ambulantně v místním znecitlivění. Podrobné informace o těchto vyšetřeních vždy podá ošetřující lékař.

Kromě vyšetření krve a kostní dřeně mohou být provedena vyšetření zobrazovacími metodami: ultrazvukem nebo počítačovou tomografií (CT).

Ultrazvukové vyšetření dutiny břišní je vyšetřením, které umožní pomocí speciální sondy, pracující na principu odrazu ultrazvukových vln jednotlivými tkáněmi lidského těla, posoudit orientačně stav jater, sleziny, uzlinových oblastí a dalších orgánů, které mohou být při onemocnění chronickou lymfocytární leukemií postiženy.

CT vyšetření hrudníku, břicha a pánve, je podrobným vyšetřením využívajícím podobně jako klasické RTG vyšetření rentgenového záření. Obrazy získané tímto vyšetřením jsou zpracovány počítačem, který umožňuje prostorové zobrazení vnitřních orgánů a dokonalejší posouzení jejich stavu a možného postižení.

U pacientů s chronickou lymfocytární leukemií je vhodné sledovat i hladiny protilátek v krvi. Nemocným, kteří mají jejich nedostatek a mívají opakované infekční komplikace je vhodné tyto protilátky dodávat formou infuzí.

Výše uvedená vyšetření patří mezi standardně prováděná vyšetření při podezření na onemocnění chronickou lymfocytární leukemií. Před zahájením vlastní léčby mohou být provedena na doporučení ošetřujícího lékaře podle celkového klinického stavu nemocného ještě vyšetření další (vyšetření srdce, funkce plic, funkce ledvin, cukrovky atd.)

Všechna uvedená vyšetření se mohou opakovat i během sledování onemocnění, neboť je známo, že charakter nemoci a buněk nemoci se v průběhu času mění. Buňky choroby mohou některé abnormality získávat.

Stanovení rozsahu a prognózy chronické lymfocytární

leukemie Stanovení rozsahu onemocnění

Jak už bylo v tomto textu dříve uvedeno, chronická lymfocytární leukemie je onemocnění, které se většinou rozvíjí a postupuje pomalu. Před rozhodnutím o zahájení léčby a správným výběrem léčebných možností je nezbytné znát rozsah a pokročilost onemocnění. K určení stadia (stupně pokročilosti onemocnění) jsou užívána různá klasifikační schémata.

Nejčastěji užívaným je schéma nazvané podle jejího autora – Kanti Raie. Rozlišuje pět klinických stádií chronické lymfocytární leukemie:

- Stádium 0 - charakterizované pouze zvýšeným počtem lymfocytů v krvi a kostní dřeni
- Stádium I – mimo zvýšeného počtu lymfocytů je přítomno i nebolestivé zvětšení lymfatických uzlin
- Stádium II – k výše uvedeným nálezům se přidružuje i zvětšení sleziny a/nebo jater v důsledku jejich postižení nádorovým procesem
- Stádium III – dochází k poklesu červeného krevního barviva (anémie; hemoglobin pod 110 g/l)
- Stádium IV – dochází k poklesu krevních destiček (trombocytů; krevní destičky pod $100 \times 10^9/l$)

K římským číslicím přidáváme při určení stadia i písmeno A nebo B. A v případě, že nejsou přítomny celkové projevy onemocnění (zvýšená teplota, váhový úbytek, noční pocení) a písmeno B v případě, že tyto příznaky přítomny jsou.

Této klasifikaci se podobá systém podle Bineta, jenž je někdy užíván jako alternativa systému Raiova:

Stádium	Nález v krvi	Postižení uzlin
A	hemoglobin ≥ 100 g/l a trombocyty $\geq 100 \times 10^9$ /l	0-2 postižené oblasti
B	hemoglobin ≥ 100 g/l a trombocyty $\geq 100 \times 10^9$ /l	3 a více oblastí
C	hemoglobin < 10 g/l a/nebo trombocyty $< 100 \times 10^9$ /l	libovolný počet

Určení rozsahu nemoci je velmi důležitý parametr, podle kterého se řídí zahájení terapie. Léčíme totiž většinou pouze nemocné stádia III nebo IV podle Raie, nebo stádia C podle Bineta, případně nemocné s B symptomy (se zvýšenou teplotou, váhovým úbytkem nebo nočním pocením).

Stanovení prognózy onemocnění

Ke stanovení prognózy nemoci používáme v současnosti především cytogenetické nálezy (změny chromozomů) a nálezy molekulárně genetické (změny genů) v nádorových buňkách. Podle těchto změn můžeme odhadnout, zda bude nemoc vyžadovat léčbu, jak rychle se bude po léčbě vracet a rovněž nám tyto parametry pomáhají v nalezení optimální léčebné strategie.

Chromozomální změny jako prognostické faktory

Až u 80 % pacientů s chronickou lymfocytární leukémií lze najít v nádorových buňkách chromozomální abnormality. Nejčastějšími chromozomálními abnormalitami jsou:

Delece (chybění) dlouhého raménka chromozomu 13 (del 13q). Del 13q bez další chromozomální abnormality je spojena s dobrou prognózou nemoci.

Trizomie chromozomu 12 (jeden nadpočetný chromozom 12). Trizomie 12 je spojena se střední prognózou. Pokud je spojena s jinou chromozomální změnou, tak má vyšší riziko nutnosti terapie, než když je tato změna samostatná.

Delece (chybění) dlouhého raménka chromozomu 11 (del 11q). Tato změna je spojena s horší prognózou a nutností léčby nemoci.

Delece (chybění) krátkého raménka chromozomu 17 (del 17p). Na krátkém raménku chromozomu 17 se nachází tumor supresorový (nádorové buněčné potlačující) gen *TP53*. Lidé s chronickou lymfocytární leukémií a del 17p mají onemocnění s vysokým rizikem nutnosti léčby a se špatnou léčebnou odpovědí na většinu chemoterapeutik a některých monoklonálních protilátek. Tito pacienti musí být léčeni odlišným způsobem než zbylí pacienti s chronickou lymfocytární leukémií.

Molekulární změny jako prognostické faktory

Z těchto faktorů jsou nejdůležitější mutační stav genu pro těžký řetězec imunoglobulinů (IgVH) a mutace genu *TP53*.

Pacienti s mutovaným IgVH mají prognózu lepší než nemocní s nemutovaným IgVH. IgVH gen slouží k tvorbě protilátek a mutuje fyziologicky v B lymfocytech, aby tyto lymfocyty tvořily protilátky proti

konkrétnímu antigenu. Pokud chronická lymfocytární leukemie vznikla z B lymfocytu, který má mutovaný IgVH gen, znamená to, že jde o nemoc vniklou ze zralejšího B lymfocytu.

Význam mutací genu *TP53* je shodný s významem delece krátkého raménka chromozomu 17 (del 17p). Viz výše.

Další faktory ovlivňující prognózu nemoci

Velmi důležitým parametrem, podle něhož posuzujeme prognózu nemoci, je léčebná odpověď. Má-li pacient dobrou léčebnou odpověď, která trvá dlouho dobu (většinou je za hranici dlouhé léčebné odpovědi považováno období 2 let po ukončení terapie), pak je prognóza jeho choroby lepší než u pacienta s krátkou léčebnou odpovědí nebo u nemocného zcela bez léčebné odpovědi.

Jak je chronická lymfocytární leukemie léčena

Chronická lymfocytární leukemie je nádorové onemocnění, které je v současné době dobře léčitelné, avšak které při současném vědeckém pokroku zatím většinou neumíme úplně vyléčit. Dobře zvolenou a vedenou léčbou lze ale toto onemocnění dostat pod kontrolu na dlouhé roky až desetiletí a zajistit tak pacientům kvalitní a po všech stránkách plnohodnotný život.

Jak už bylo dříve v tomto textu uvedeno, chronická lymfocytární leukemie je většinou pomalu se rozvíjející onemocnění, které má dlouhé bezpříznakové období. Proto není nezbytně nutné zahájit léčbu v počátečních stádiích nemoci. Zahájení léčby v těchto méně pokročilých stádiích nepřináší pro pacienty lepší léčebný efekt ani prodloužení života, v některých případech by takové neuvážené zahájení léčby mohlo mít naopak efekt opačný. Léčbu indikujeme především nemocným v pokročilých stádiích nemoci (Rai III a IV nebo Binet C). Zde je nutné uvést, že vysoká hladina bílých krvinek není sama o sobě důvodem k zahájení terapie.

Léčbu je nutné zahájit asi u 50 % pacientů s chronickou lymfocytární leukemií. Zbylá polovina terapii nikdy nepotřebuje.

Cílem léčby je zpomalit růst nádorových buněk, dosáhnout dlouhého období remise nemoci (nejsou žádné známky onemocnění podle základních laboratorních a klinických vyšetření), prodloužit přežití a umožnit pacientům vykonávat jejich běžné aktivity.

Základem léčby je chemoterapie, i když v současnosti se do léčby chronické lymfocytární leukemie dostávají i jiné léky, které nemají charakter cytostatik. Jsou to například protilátky proti nádorovým buňkám (monoklonální protilátky). Radioterapie je používána jen ojediněle. Transplantace kostní dřeně od dárce (příbuzného nebo nepříbuzného) není standardní metodou léčby většiny pacientů, ale u nemocných s nemocí nepříznivé prognózy by měla být vždy zvažována jako jedna z terapeutických možností.

Váš ošetřující ambulantní lékař by měl sledovat průběh Vašeho onemocnění a na základě výsledků prováděných vyšetření doporučit zahájení nebo naopak nezahájení léčby.

Léčba chronické lymfocytární leukemie je zpravidla zahájena, když nemoc výrazně a rychle postupuje, jsou-li přítomny celkové příznaky (tzv. B příznaky), je-li přítomno velké zvětšení jater, sleziny a uzlin, které pak činí mechanické obtíže v dutině břišní a mezihrudí, dochází-li k poklesu červených krvinek

(erytrocytů) či krevních destiček (trombocytů) nebo k opravdu extrémnímu vzestupu počtu bílých krvinek (lymfocytů) v krevním obraze. Viz výše.

Základní léčebné postupy

Chemoterapie je jednou ze základních možností léčby tohoto nádorového onemocnění. Jejím principem je podávání syntetických látek, kterým říkáme cytostatika, tedy léků, které zastavují buněčný růst. Tyto léky jsou podávány ve formě tablet, nitrožilních injekcí a infuzí. Látky takto podané se dostávají krevním oběhem do všech tkání lidského těla a ničí zde nádorové buňky. Cytostatika používaná při chemoterapii nejsou bohužel specifická pouze pro nádorové buňky, ale poškozují (přechodně) i zdravé buňky tkání. Z tohoto poškození zdravé tkáně plynou i nežádoucí účinky chemoterapie. Principem chemoterapie je tedy zničení populace nádorových buněk v těle pacienta spolu s co nejmenším poškozením zdravých tkání.

Nežádoucí účinky chemoterapie se liší v závislosti na typu a dávce užitého cytostatika. Pro zvýšení účinku cytostatik a zároveň snížení intenzity nežádoucích projevů léčby se ve většině případů používá kombinace více cytostatik. Jedná se tedy o kombinovanou cytostatickou léčbu.

Chemoterapie bývá podávána ve většině případů v určitých časových intervalech, kterým říkáme cykly (období mezi dvěma podáními chemoterapie). Toto období umožňuje vyloučení cytostatik z pacientova těla a regeneraci organismu tak, aby byl schopen podstoupit další léčbu. Podle typu a dávky užitých cytostatik v kombinované léčbě je chemoterapie podávána ambulantně (méně agresivní cytostatické léčebné režimy) nebo za hospitalizace.

K nejčastějším nežádoucím účinkům chemoterapie patří:

- nevolnost, zvracení, průjemy, nadýmání a další zažívací obtíže – současná medicína však nabízí širokou škálu léků, které těmto nežádoucím účinkům zabrání nebo je minimalizují,
- vypadávání vlasů a ochlupení – jedná se pouze o přechodný stav, jehož intenzita závisí na typu použitých cytostatik, po vysazení chemoterapie se růst vlasů a chlupů upraví,
- poškození sliznic (mukozitida) – buňky trávicího ústrojí od dutiny ústní až po konečník jsou podobně jako buňky nádorové velmi vnímavě k podání cytostatik, která je poškodí, což se může projevit obtížemi při polykání, afty, bolestí v ústech, průjmem, bolestmi při odchodu stolice,
- infekční komplikace – častým a nejvíce rizikovým nežádoucím účinkem léčby cytostatiky, který je způsoben přechodným nedostatkem bílých krvinek (leukocytů) a poruchou jejich funkce v období několika dnů až týdnů po podání chemoterapie,
- poškození krvinek – jeho projevem je nedostatek funkčních krvinek v krvi; jedná se zvláště o nedostatek červených krvinek (erytrocytů), který způsobuje tzv. anemický syndrom (únava, slabost, bušení na hrudi, bledost, dušnost, hučení v uších aj.) a dále nedostatkem krevních destiček (trombocytů) a s tím spojené zvýšené riziko krvácení. Při poklesu červených krvinek a krevních destiček pod kritickou mez může být přistoupeno k podání krevních transfuzí.

Většina chemoterapeutik podávaných pacientům s chronickou lymfocytární leukemií má nežádoucí účinky poměrně malé a může probíhat v naprosté většině případů ambulantně.

K chemoterapeutikům používaným v léčbě chronické lymfocytární leukemie patří fludarabin, bendamustin, chlorambucil, cyklofosamid, vikristin nebo doxorubicin. Viz níže.

Radioterapie je léčebnou metodou, která využívá ionizujícího záření zastavující růst nádorových buněk. V léčbě chronické lymfocytární leukemie je doplňkovou metodou. Využívána je zejména při extrémním zvětšení sleziny, která působí mechanické obtíže, nebo obtíže funkčního rázu (zvýšené odstraňování krevních destiček, které se projeví jejich nedostatkem). Slezina je ozařována v několika sezeních na oddělení radiční onkologie.

Kortikoterapie, podávání léků jako dexamethason, prednison nebo metylprednisolon, se používá v případech tvorby abnormálních protilátek namířených proti vlastnímu tělu nemocného (autoprotilátek), protilátek, které napadají složky krve nebo jiné orgány, nebo v některých specifických případech velmi pokročilých chronických lymfocytárních leukemií.

Imunoterapie je moderní léčebnou metodou využívající schopností vlastního imunitního systému v ničení nádorových buněk. V současné době je v léčebné praxi užíváno několik protilátek namířených proti nádorovým buňkám (např. rituximab, obinutuzumab, ofatumumab nebo alemtuzumab). Protilátky jsou v léčbě chronické lymfocytární leukemie používány samostatně nebo jako součást kombinované chemoterapie, jejíž účinky podporují.

Transplantace krvevorné tkáně (kostní dřeně) není v současné době standardní léčebnou metodou chronické lymfocytární leukemie u většiny nemocných. Avšak v případech, kdy onemocnění rychle postupuje a již od počátku neodpovídá dostatečně na standardní léčbu, nebo je spojené s cytogenetickými či molekulárními znaky nepříznivé prognózy, je vhodné zařadit pacienta do transplantačního programu, splňuje-li další podmínky transplantace – především mladší věk a malé množství přidružených onemocnění.

Transplantační léčba je prováděna jen na specializovaných pracovištích, která jsou dostatečně technicky vybavena, a která mají s tímto typem léčby dostatek zkušeností.

Principem transplantace krvevorné tkáně je možnost použití intenzivnější a agresivnější chemoterapie a radioterapie, které mají větší účinek na nádorové onemocnění, které však kromě výše uvedeného efektu také zásadním způsobem poškozují krvevornou pacientova organismu a v konečném důsledku vedou až k jejímu úplnému zničení.

Převod krvevorné tkáně dárce, který je prováděn formou nitrožilní infuze, nám umožňuje ztracenou krvevornou obnovit a imunitními mechanismy eliminovat zbytkové onemocnění.

U chronické lymfocytární leukemie využíváme alogenní transplantace (od příbuzného nebo nepříbuzného dárce). Tímto postupem lze nemoc dokonce vyléčit.

Nové léky a postupy. Do léčby chronické lymfocytární leukemie zasáhla v posledních letech řada převratných objevů. Do praxe byly uvedeny a jsou nadále uváděny léky, které dokážou navodit léčebnou odpověď i u nemocných, kde všechny předešlé postupy selhaly. Tyto léky jsou označovány

jako inhibitory BCR signalizace (ibrutinib, idelalisib) nebo inhibitory proteinu Bcl-2 (venetoclax). K novým léčebným postupům patří i intenzivně zkoumané T lymfocyty s chimerickým receptorem proti B lymfocytům, které lze připravit a lze jimi navodit léčebnou odpověď i u pacientů s pokročilou chronickou lymfocytární leukemií.

Nutno ale poznamenat, že i tyto nové léky nedokážou onemocnění vyléčit a že nejsou prosty nežádoucích účinků, který bývají závažné a někdy srovnatelné i s chemoterapií (infekce, poklesy hodnot zdravých krvinek, průjmy, postižení plic a další).

Vybrané léčebné postupy podrobněji

Sledování (*watch and wait* strategie)

Lidé s chronickou lymfocytární leukemií, kteří mají minimální změny v krevním obraze a nemají žádné symptomy nemoci, jsou jen sledováni (většinou přichází na návštěvy na hematologii 1x za 3–6 měsíců). Testování krevního obrazu během kontrol a vyšetření lékařem umožní časně rozpoznání progresu nemoci. Sledovaným pacientům je doporučováno kontaktovat jejich ošetřujícího lékaře i mimo termíny plánovaných kontrol v případě teploty nebo infekce, či při jiném zhoršení zdravotního stavu. Pokud se jedná o progresi nemoci, je následně zahájena léčba. Pro většinu lidí je nepříjemné, je-li jim oznámena diagnóza nádorové nemoci a zároveň se dozvědí, že léčba nebude zahájena. Strategie sledování je ale standardním léčebným postupem pro pacienty bez symptomů nemoci a bez laboratorních známek pokročilosti choroby. Bylo provedeno mnoho studií srovnávajících sledování s časným zahájením protinádorové léčby u pacientů s nízkou rizikovou chronickou lymfocytární leukemií. Do současnosti nebyl prokázán žádný prospěch časně léčby. Několik studií potvrdilo, že použití alkylačních látek u pacientů v časném stadiu nemoci nevede k prodloužení přežití. Je zde také riziko vedlejších účinků a komplikací léčby. Pacienti si mohou získat rezistenci na protinádorovou léčbu a v budoucnosti by opakované použití stejné terapie již nevedlo k léčebnému efektu. Je na lékaři, aby nemocnému tato fakta důkladně osvětlil.

Imunoterapie monoklonálními protilátkami

Monoklonální protilátky jsou jednou ze značně rozšířených možností imunoterapie chronické lymfocytární leukemie. Jde o protilátky připravené uměle. Tyto protilátky se vážou na struktury na povrchu nádorových buněk, aktivují imunitní systém nemocného a dokážou s jeho pomocí zničit většinu nádorových lymfocytů.

Mezi monoklonální protilátky používané u chronické lymfocytární leukemie patří protilátky proti znakům CD20 a CD52.

Protilátky proti znaku CD20

K těmto protilátkám patří rituximab (Mabthera), obinutuzumab (Gazyvaro) či ofatumumab (Arzerra). Všechny tyto protilátky jsou používány především v kombinaci s chemoterapií, případně s dalšími léky.

Monoklonální protilátky jsou podávány v infuzích do žíly. Podání této infuze může trvat i několik hodin. Vedlejšími účinky léčby jsou alergické reakce během infuze a několik hodin po jejím ukončení.

Projevy alergické reakce mohou být jen mírné (třesavka, teplota, nevolnost, zarudnutí kůže, únava a bolesti hlavy) nebo závažnější (bolest na hrudníku, dušnost, kašel, rychlá činnost srdce, pomalá činnost srdce, vysoký či nízký krevní tlak, otok obličeje a jazyka, točení hlavy). Z důvodu prevence alergických projevů jsou před každou infuzí monoklonální protilátky podávány léky bránící vzniku těchto obtíží.

Všechny uvedené monoklonální protilátky mohou oslabením imunitního systému umožnit aktivaci infekce virem žloutenky typu B či virové infekce nervového systému.

Protilátka proti znaku CD52

Na antigen CD52 je cílená protilátka alemtuzumab (Campath). Alemtuzumab je vhodný pro léčbu nemocných s návratem (relapsem) onemocnění nebo s delecí krátkého raménka chromozomu 17 či mutací genu *TP53*.

Alemtuzumab je podáván v infuzi do žíly nebo v podkožní injekci několikrát týdně. Nejčastějšími vedlejšími účinky jsou třesavka, teplota, nevolnost a zarudnutí v místě injekce. Při podkožním podání je obvyklým nežádoucím účinkem jen zarudnutí v místě aplikace léku. Dalším vedlejším účinkem může být pokles hodnot zdravých bílých krvinek, což zvyšuje riziko bakteriálních a virových infekcí. Protibakteriální (antibiotika) a protivirové léky se podávají preventivně po celou dobu léčby alemtuzumabem a ještě nějakou dobu po ukončení jeho aplikací.

Nové léky

K novým lékům řadíme především ibrutinib, idelalisib a venetoklax.

Ibrutinib (Imbruvica) je lék, který blokuje aktivitu bílkoviny nazývané Brutonova kináza řídící buněčné dělení a pomáhající nádorové buňce dlouhodobě přežít. Používá se v léčbě rezistentní chronické lymfocytární leukemie především s defekty 17p nebo mutacemi *TP53*. Tento lék je podáván v tabletách. Vedlejší účinky mohou zahrnovat průjem, nevolnost, zácpu, únavu, dušnost, otoky rukou a nohou, zarudnutí kůže, nízký počet krvinek, nebo infekce.

Idelalisib (Zydelig) je jiný druh nového léku, který blokuje bílkovinu, tzv. PI3K kinázu. Jeho indikace je stejná jako u ibrutinibu. Lék je užíván v tabletách dvakrát denně. V úvodu je podáván v kombinaci s rituximabem. Vedlejší účinky zahrnují průjem, teplotu, únavu, kašel, nevolnost, zápal plic, bolesti břicha, nízký počet krvinek, případně poruchu funkce jater, alergické reakce a zánět střeva.

Venetoklax (Venklyxto) je lék cílený na bílkovinu Bcl-2, která nádorovým buňkám napomáhá k delšímu přežití. Tento lék je zatím nasazován především nemocným, u nichž selhala léčba ibrutinibem a idelalisibem. Preparát je podáván formou tablet jedenkrát denně. Vedlejšími účinky léčby jsou rychlý rozpad nádorových buněk, nízký počet krvinek, průjem, nevolnost, plicní infekce a únava.

Základní terapeutické režimy

Jak již bylo uvedeno, léčba chronické lymfocytární leukemie zahrnuje především kombinace výše uvedených léků. Zde jsou základní z nich:

FCR – kombinace fludarabinu, cyklofosfamidu a rituximabu. Základní léčba pro první i další linie u mladších pacientů s chronickou lymfocytární leukemií bez delecí 17p nebo mutace genu *TP53*.

BR – kombinace bendamustinu a rituximabu především pro první linii starších nemocných nebo nemocných, kterým nelze z jiných důvodů podat terapii FCR.

R-clb – kombinace rituximabu a chlorambucilu v první i dalších liniích u starších nemocných.

Obi-clb – kombinace obinutuzumabu a chlorambucilu v první linii u starších nemocných.

RCD – kombinace rituximabu, cyklofosfamidu a dexamethasonu zejména pro nemocné s opakovanými návraty onemocnění. Tuto terapii lze podávat nemocným s delecí 17p či mutací *TP53*.

Alemtuzumab – léčba nemocných s nepříznivou prognózou včetně delecce 17p či mutace *TP53*.

Ibrutinib – léčba nemocných s velmi nepříznivou prognózou nemoci včetně delecce 17p či mutace *TP53*. Viz výše.

R-idelalisib – kombinace rituximabu s idelalisibem pro nemocné s velmi nepříznivou prognózou nemoci včetně delecce 17p či mutace *TP53*. Viz výše.

Venetoklax – lék pro nemocné s velmi nepříznivou prognózou nemoci včetně delecce 17p či mutace *TP53*. Viz výše.

Podpůrná léčba

Podpůrná léčba je u nemocných s chronickou lymfocytární leukémií směřována k zamezení problémů souvisejících s nádorovou nemocí a s komplikacemi léčby.

Podpůrná léčba řeší především infekční komplikace a projevy nedostatku červených krvinek a krevních destiček.

Jako prevenci infekcí lze podávat infuze imunoglobulinů (protilátek; ale jiných, než jsou monoklonální protilátky využívané k léčbě), antibiotika či protivirové léky (například proti virům oparu, pásového oparu, viru žloutenky typu B nebo tak zvanému cytomegaloviru).

Výrazně snížené hodnoty červených krvinek nebo krevních destiček řešíme především transfuzemi těchto buněk.

V případě, že je pokles červených krvinek nebo krevních destiček způsoben automunitou, pak je takovýto pokles léčen kortikoidy, případně režimem RCD či dalšími léky (eltrombopag nebo romiplostin).

Léčebná odpověď a sledování pacientů po léčbě

Léčba pacientů je zaměřena zejména na potlačení příznaků a stabilizaci onemocnění. Pomocí moderní terapie jsme schopni navodit až několikaletou kompletní remisi (vymizení) onemocnění. Léčebnou odpověď je nutné hodnotit vždy nejdříve za 3 měsíce po posledním cyklu terapie. Stanovujeme ji na základě klinického vyšetření, hodnot krevního obrazu, případně také na základě vyšetření kostní dřeně a vyšetření počítačovou tomografií.

Hodnocení léčebné odpovědi je shrnuto v tabulce:

	Kompletní remise	Parciální (částečná) remise	Progrese
skupina A (nádorová masa)			
Velikost uzlin	pod 1,5 cm	zmenšení o $\geq 50\%$	zvětšení o $\geq 50\%$

Velikost jater	nepřítomna	zmenšení o $\geq 50\%$	zvětšení o $\geq 50\%$
Velikost sleziny	nepřítomna	zmenšení o $\geq 50\%$	zvětšení o $\geq 50\%$
Počet lymfocytů v krvi	$< 4,0 \times 10^9/l$	pokles o $\geq 50\%$	vzestup o $\geq 50\%$
Nález v kostní dřeni	normocelulární <30 % lymfocytů žádné noduly	redukce infiltrace o 50 % nebo lymfoidní noduly	nezáleží
skupina B (hematopoetický systém, nálezy v krvi)			
Trombocyty	$> 100 \times 10^9/l$	$> 100 \times 10^9/l$ nebo vzestup o $\geq 50\%$	pokles o $\geq 50\%$
Hemoglobin	$> 110 g/l$	$> 110 g/l$ nebo vzestup o $\geq 50\%$	pokles o $> 20 g/l$
Neutrofilní granulocyty	$> 1,5 \times 10^9/l$	$> 1,5 \times 10^9/l$ nebo vzestup o $> 50\%$	nezáleží

Životní styl u pacientů s chronickou lymfocytární leukemií

Pacienti s chronickou lymfocytární leukemií, kteří nemusí být léčeni, nejsou ve svých životních aktivitách nijak omezováni. Také jejich praktičtí a další lékaři k nim mohou přistupovat jako ke svým pacientům bez chronické lymfocytární leukemie. Praktičtí lékaři mají někdy obavu z očkování pacientů s chronickou lymfocytární leukemií proti nejrůznějším infekcím. Obecně platí, že pokud leukemie nevyžaduje léčbu, mohou být nemocní očkovaní. Vhodné je ale použití vakcín, které neobsahují živé mikroorganismy.

Platí, že vlastní průběh nemoci nelze příliš životním stylem ovlivnit ať již příznivě, tak nepříznivě. Samozřejmě ale zdravý životní styl je důležitý z mnoha dalších důvodů. Pokud by byla někdy v budoucnu u konkrétního nemocného nutná terapie, pak ji jistě lépe zvládne nemocný, který žije co nejzdravěji. Zdravý životní styl navíc pomáhá k tomu, že se lidé cítí lépe.

Především během terapie a po terapii je vhodné dobře a zdravě jíst, více se pohybovat, cvičit. Důležité je snížit konzumaci alkoholu, omezit kouření či přestat kouřit. Další změny života, které vedou k menšímu množství stresové zátěže, pomáhají k pocitu zdraví. Budete-li se cítit zdravější, budete rovněž zdravější.

Aktivita onemocnění a léčba mohou snížit chuť k jídlu a mohou vyvolávat pocit nevolnosti. Nemusíte mít potřebu jíst, což vede k poklesu hmotnosti, který zhoršuje mimo jiné obranyschopnost a působí pocit slabosti. Dobré je jíst častěji během dne malé porce jídla, odhadem každé 2-3 hodiny. Je vhodné dodržovat zvýšený příjem ovoce a zeleniny a mít dostatek tekutin.

Pravidelné cvičení, pohyb, chůze rovněž pomáhají odstranit řadu potíží včetně únavy. Extrémní únava je velmi častá v případě nádorových onemocnění i protinádorové léčby. U některých lidí může trvat velmi dlouhou dobu a nezlepší se odpočinkem, ale naopak pravidelným cvičením. Četné studie prokazují, že pacienti zapojení do odborně vedeného cvičebního programu, který je ušit na míru jejich aktuálnímu celkovému stavu, se cítí lépe fyzicky a také psychicky. Pokud jste velmi nemocní a nebudete fyzicky aktivní během léčby, dojde k prudkému poklesu vaší svalové síly. Nejlepší je začít s cvičením postupně a pozvolna a na dalším se radit s příslušným specialistou. Cvičení může zlepšit vaše fyzické a emoční zdraví, zlepšuje výkonnost kardiovaskulárního systému, pomáhá udržet správnou hmotnost, posilujete svaly, redukuje únavu a vede ke získání síly, snižuje se riziko úzkosti a depresí, zvyšuje pravděpodobnost pocitu štěstí. Z dlouhodobého hlediska dokonce pravidelná fyzická aktivita snižuje riziko rozvoje některých nádorových nemocí.

Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení

Léčba pacientů s CLL novými léčivými (například inhibitory signalizace B buněčného receptoru nebo Bcl-2) by měla být koncentrována do center specializované hematologické péče. Viz kapitola Nové látky (s. 62).

Doporučení pro zdravotní politiku

Léčiva uváděná v těchto KDP by měla být plně hrazena ze zdravotního pojištění, včetně nových léčiv. Viz kapitola Nové látky (s. 62).

Snížení indikací vyšetření nákladnými zobrazovacími metodami (PET). Viz kapitola Pozitronová emisní tomografie (s. 24).

Doporučení pro další výzkum

Autoři, kteří provedli adopci zdrojového KDP, deklarují silné doporučení PRO (GRADE ⊕⊕⊕⊕) další výzkum CLL. Ten by se měl týkat těchto hlavních oblastí:

- léčba relabované a refrakterní CLL
- léčba novými léky s cílem navození MRD negativity
- výzkum klonální evoluce a mechanismů progresu onemocnění
- výzkum porpurné terapie s cílem snížit především rizika infekčních komplikací
- výzkum v oblasti sekundárních malignit u CLL

Další doplňující informace

Autoři zdrojového KDP neuvádí žádné doplňující informace.

Seznam použité literatury a zdrojů

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 1.0, 2018, AWMF Register-nummer: 018-032OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chroni-sche-lymphatische-leukaemie-cll/> (navštíveno: 06.10.2018)
2. Hallek, M. 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(12): p. 5446-56.
3. Brouwers, M. et al. on behalf of the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J*. Dec 2010, 182:E839-842; doi: 10.1503/cmaj.090449
4. Líčeník, R., Kurfürst, P., & Ivanová, K. (2013). AGREE II: Nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci.
5. The ADAPTE Collaboration, T. A. (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Canada: Guidelines International Network.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>.
7. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook.
8. Klugar, M. Pokorná, A., Klugarová, J., Ličeník, R., Mužík, J., Dolanová, D. & Dušek, L. (2018). Metodické postupy pro vytvoření a posuzování nově vytvořených KDP. Retrieved from <https://kdp.uzis.cz/res/file/metodika/metodicke-postupy-vytvoreni-posuzovani-kdp.pdf>
9. Oken, M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 1982. 5(6): p. 649-55.
10. Swerdlow, S.H. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition. International Agency for Research on Cancer (IARC) Lyon 2008.
11. Costa, E.S. et al. Automated pattern-guided principal component analysis vs expert-based immunophenotypic classification of B-cell chronic lymphoproliferative disorders: a step forward in the standardization of clinical immunophenotyping. *Leukemia*, 2010. 24(11): p. 1927-33.
12. van Dongen, J.J. et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*, 2012. 26(9): p. 1908-75.
13. Matutes, E. et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia*, 1994. 8(10): p. 1640-5.
14. Moreau, E.J. et al. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am J Clin Pathol*, 1997. 108(4): p. 378-82.
15. Shanafelt, T.D. et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): biology, natural history and clinical management. *Leukemia*, 2010. 24(3): p. 512-20.
16. Crespo, M. et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2003. 348(18): p. 1764-75.
17. Damle, R.N. et al. IgV gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1999. 94(6): p. 1840-7.
18. (NCCN), N.C.C.N., Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas (Version 3.2014) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf.
19. Parikh, S.A. and T.D. Shanafelt. Prognostic factors and risk stratification in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*, 2016. 43(2): p. 233-40.
20. Haferlach, C. and U. Bacher. Cytogenetic methods in chronic lymphocytic leukemia. *Methods Mol Biol*, 2011. 730: p. 119-30.
21. Sanger, F. and A.R. Coulson. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol*, 1975. 94(3): p. 441-8.
22. Hamblin, T.J. et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1999. 94(6): p. 1848-54.

23. Gruber, M. and C.J. Wu. Evolving understanding of the CLL genome. *Semin Hematol*, 2014. 51(3): p. 177-87.
24. van Dongen, J.J. et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia*, 2003. 17(12): p. 2257-317.
25. Goldin, L.R. et al. Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*, 2009. 94(5): p. 647-53.
26. Speedy, H.E. et al. A genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet*, 2014. 46(1): p. 56-60.
27. Di Bernardo, M.C. et al. A genome-wide association study identifies six susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet*, 2008. 40(10): p. 1204-10.
28. Crowther-Swanepoel, D. et al. Common variants at 2q37.3, 8q24.21, 15q21.3 and 16q24.1 influence chronic lymphocytic leukemia risk. *Nat Genet*, 2010. 42(2): p. 132-6.
29. Slager, S.L. et al. Common variation at 6p21.31 (BAK1) influences the risk of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2012. 120(4): p. 843-6.
30. Berndt, S.I. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies discovers multiple loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun*, 2016. 7: p. 10933.
31. Falchi, L. et al. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia. *Blood*, 2014. 123(18): p. 2783-90.
32. Papajik, T. et al. 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography examination in patients with chronic lymphocytic leukemia may reveal Richter transformation. *Leuk Lymphoma*, 2014. 55(2): p. 314-9.
33. Binet, J.L. et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*, 1981. 48(1): p. 198-206.
34. Rai, K.R. et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-234. *Blood*, 2016. 128(17): p. 2109.
35. Rai, K.R. et al. A critical analysis of staging in CLL. In Gale RP, Rai KR (Eds): *Chronic Lymphocytic Leukemia: Recent Progress and Future Directions*. New York: Alan R. Liss 1987.
36. Byrd, J.C. et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 2016. 374(4): p. 323-32.
37. Montserrat, E. et al. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. *Br J Haematol*, 1986. 62(3): p. 567-75.
38. AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF) Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion, AWMF-Registernummer: 021/011 (Stand: Januar 2011). 2011.
39. Baliakas, P. et al. Chromosomal translocations and karyotype complexity in chronic lymphocytic leukemia: a systematic reappraisal of classic cytogenetic data. *Am J Hematol*, 2014. 89(3): p. 249-55.
40. Mayr, C. et al. Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2006. 107(2): p. 742-51.
41. Herling, C.D. et al. Complex karyotypes and KRAS and POT1 mutations impact outcome in CLL after chlorambucil-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. *Blood*, 2016. 128(3): p.395-404
42. Landau, D.A., et al., Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell*, 2013. 152(4): p. 714-26.
43. Fabbri, G, et al. Genetic lesions associated with chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. *J Exp Med*, 2013. 210(11): p. 2273-88.
44. Zenz, T. et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2010. 28(29): p. 4473-9.
45. Stilgenbauer, S. et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*, 2014. 123(21): p. 3247-54.
46. Pospisilova, S. et al. ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2012. 26(7): p. 1458-61.

47. Ghia, P. et al. ERIC recommendations on IGHV gene mutational status analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2007. 21(1): p. 1-3.
48. Pflug, N. et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2014. 124(1): p. 49-62.
49. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976. 16(1): p. 31-41.
50. Linn, B.S. et al. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*, 1968.16(5): p. 622-6.
51. Eichhorst, B. et al. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2009. 50(2): p. 171-8.
52. Goede, V. and M. Hallek. Optimal pharmacotherapeutic management of chronic lymphocytic leukaemia: considerations in the elderly. *Drugs Aging*, 2011. 28(3): p. 163-76.
53. Bottcher, S. 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(9): p. 980-8.
54. Strati, P. et al. Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL. *Blood*, 2014. 123(24): p. 3727-32.
55. Kovacs, G. et al. Minimal Residual Disease Assessment Improves Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Achieve Partial Response: Comprehensive Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study Group. *J Clin Oncol*, 2016.
56. Rawstron, A.C. et al. Improving efficiency and sensitivity: European Research Initiative in CLL (ERIC) update on the international harmonised approach for flow cytometric residual disease monitoring in CLL. *Leukemia*, 2013. 27(1): p. 142-9.
57. van der Velden, V.H. et al. Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. *Leukemia*, 2007. 21(4): p. 604-11.
58. Bottcher, S. et al. Standardized MRD flow and ASO IGH RQ-PCR for MRD quantification in CLL patients after rituximab-containing immunochemotherapy: a comparative analysis. *Leukemia*, 2009. 23(11): p. 2007-17.
59. Institute of Medicine (US) Committee on Psychosocial Services to Cancer Patients/Families in a Community Setting, A.N., Page AEK, editors, *Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs*. National Academies Press (US), Washington (DC), 2008.
60. AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF) S3-Leitlinie, Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, AWMF-Registernummer: 032/051OL (Stand: Januar 2014). 2014.
61. Kusch, M. et al. Integrierte Psychoonkologie am Centrum für Integrierte Onkologie Köln Bonn. *Dtsch Med Wochenschr*, 2014 Nov. 139(46): p. 2357-60.
62. Kusch, M. et al. *Klinische Psychoonkologie*. Springer, Heidelberg, 2013.
63. Pirl, W.F. et al. Recommendations for the implementation of distress screening programs in cancer centers: report from the American Psychosocial Oncology Society (APOS), Association of Oncology Social Work (AOSW), and Oncology Nursing Society (ONS) joint task force. *Cancer*, 2014. 120(19): p. 2946-54.
64. Andersen, B.L. et al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. *J Clin Oncol*, 2014. 32(15): p. 1605-19.
65. Donovan, K.A. et al. Validation of the distress thermometer worldwide: state of the science. *Psychooncology*, 2014. 23(3): p. 241-50.
66. Herrmann, C. et al. HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. *Testdokumentation und Handanweisung*. Huber, Bern, 1993.
67. Mitchell, A.J. Screening procedures for psychosocial distress. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Eds.) *Psycho-Oncology* (2nd ed.), Oxford University Press, New York 2010.
68. Carroll-Johnson, R.M. et al. *Psychosocial nursing care along the cancer continuum* (2nd ed.) Oncology Nursing Society, Pittsburgh, PA
69. Preyde, M. and E. Synnott. Psychosocial intervention for adults with cancer: a meta-analysis. *J Evid Based Soc Work*, 2009. 6(4): p. 321-47.

70. Proserpio, T. et al. Pastoral care in hospitals: a literature review. *Tumori*, 2011. 97(5): p. 666-71.
71. Zhang, J.M. et al. Music interventions for psychological and physical outcomes in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*, 2012. 20(12): p. 3043-53.
72. Wood, M.J. et al. What research evidence is there for the use of art therapy in the management of symptoms in adults with cancer? A systematic review. *Psychooncology*, 2011. 20(2): p. 135-45.
73. Buffart, L.M. et al. Evidence-based physical activity guidelines for cancer survivors: current guidelines, knowledge gaps and future research directions. *Cancer Treat Rev*, 2014. 40(2): p. 327-40.
74. Breitbart, W.S. Psychiatric disorders. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Eds.). *Psycho-Oncology* (2nd ed.), Oxford University Press, New York, 2010.
75. Brintzenhofe-Szoc, K.M. et al. Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: prevalence by cancer type. *Psychosomatics*, 2009. 50(4): p. 383-91.
76. Mitchell, A.J. et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol*, 2011. 12(2): p. 160-74.
77. Wise, T.N.B., M., Costantini, A. *Psycho-Oncology*. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
78. Holland, J.C., Weis, T.R. History of Psycho-Oncology. *Psycho-Oncology* (2nd ed.). New York: Oxford University Press, In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Eds.), 2010.
79. Lew, T.E. et al. Dose-reduced fludarabine, cyclophosphamide and rituximab is well tolerated in older patients with chronic lymphocytic leukemia and has preserved therapeutic efficacy. *Leuk Lymphoma*, 2016. 57(5): p. 1044-53.
80. Kovacs G, B.J. et al. Prognostic Impact and Risk Factors of Reducing Prescribed Doses of Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) during Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood*, 2015. 126:4156.
81. Gruber, M. et al. Prolonged progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving granulocyte colony-stimulating factor during treatment with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Ann Hematol*, 2011. 90(10): p. 1131-6.
82. Hallek, M. et al. Addition of Rituximab to Fludarabine and Cyclophosphamide in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: a Randomised, Open-label, Phase III Trial. *Lancet*, 2010. 376: p. 1164-1174.
83. Fischer, K. et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*, 2016. 127(2): p. 208-15.
84. Goede, V. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*, 2014. 370(12): p. 1101-10.
85. Goede, V. et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*, 2015. 29: p. 1602-4.
86. Hillmen, P. 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(9980): p. 1873-83.
87. Montserrat, E. et al. Treatment of chronic lymphocytic leukemia in advanced stages. A randomized trial comparing chlorambucil plus prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Cancer*, 1985. 56(10): p. 2369-75.
88. Hansen, M.M. et al. CHOP versus prednisolone + chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia (CLL): preliminary results of a randomized multicenter study. *Nouv Rev Fr Hematol*, 1988. 30(5-6): p. 433-6.
89. Jaksic, B. et al. High dose chlorambucil versus Binet's modified cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone regimen in the treatment of patients with advanced B-cell chronic lymphocytic leukemia. Results of an international multicenter randomized trial. *International Society for Chemo-Immunotherapy, Vienna. Cancer*, 1997. 79(11): p. 2107-14.
90. FrenchCooperativeGrouponCLL. Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL. *Lancet*, 1996.347(9013): p. 1432-8.
91. Eichhorst, B.F. et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2006. 107(3): p. 885-91.

92. Flinn, I.W. et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol*, 2007. 25(7): p. 793-8.
93. Catovsky, D. et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007. 370(9583): p. 230-9.
94. Robak, T. et al. Cladribine alone and in combination with cyclophosphamide or cyclophosphamide plus mitoxantrone in the treatment of progressive chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, multicenter, randomized trial of the Polish Adult Leukemia Group (PALG CLL2). *Blood*, 2006. 108(2): p. 473-9.
95. Geisler, C.H. et al. Frontline low-dose alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival in high-risk CLL. *Blood*, 2014. 123(21): p. 3255-62.
96. Bauer, K. et al. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 11: p. CD008079.
97. Skoetz, N. et al. Alemtuzumab for patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 2(2): p. CD008078.
98. Pettitt, A.R. et al. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial. *J Clin Oncol*, 2012. 30(14): p.1647-55.
99. Lepretre, S. et al. Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial. *Blood*, 2012. 119(22): p. 5104-10.
100. Burger, J.A. et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2014. 15(10): p. 1090-9.
101. Byrd, J.C. et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*, 2015. 125: p. 2497-506.
102. O'Brien, S. et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*, 2016. 17(10): p. 1409-1418.
103. Burger, J.A. et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 2015. 373(25): p. 2425-37.
104. Döhner, H. et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2000. 343(26): p. 1910-6.
105. Landau, D.A. et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature*, 2015. 526(7574): p. 525-30.
106. Zenz, T. et al. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood*, 2008. 112(8): p. 3322-9.
107. Stilgenbauer, S. et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*, 2014. 123(21): p. 3247-54.
108. Stilgenbauer, S. et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*, 2009. 27(24): p. 3994-4001.
109. GBA, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib 21.07.2016 07/2016.
110. GBA, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet) 15.12.2016.12/2016.
111. Eichhorst, B. 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.

112. Michallet, A.-S. et al. Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: Primary results from the randomised phase IIIb MABLE study. *Leukemia and Lymphoma*, 2015. Volume 56(Supplement 1): p. Abstract 88.
113. Fischer, K. et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*, 2012. 30(26): p. 3209-16.
114. Flinn, I.W. et al. A phase 2, multicenter study investigating ofatumumab and bendamustine combination in patients with untreated or relapsed CLL. *Am J Hematol*, 2016.
115. Stilgenbauer, S. et al. Safety and Efficacy of Obinutuzumab Plus Bendamustine in Previously Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Subgroup Analysis of the Green Study. *Blood* 2015. 126: p. 493.
116. Shvidel, L. et al. Conventional dose fludarabine-based regimens are effective but have excessive toxicity in elderly patients with refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2003. 44(11): p. 1947-50.
117. Wierda, W.G. et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2007. 109(11): p. 4679-85.
118. Haferlach, C. et al. Toward a comprehensive prognostic scoring system in chronic lymphocytic leukemia based on a combination of genetic parameters. *Genes Chromosomes Cancer*, 2010. 49(9): p. 851-9.
119. International, C.L.L.I.P.I.w.g. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*, 2016. 17(6): p. 779-90.
120. Kleeberg, U.R. et al. Bendamustin-Rituximab Combination Is a Safe and Effective, Ambulatory Treatment for Elderly Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Retrospective Real-world Analysis by Age from a German Registry and Review of the Literature. *Anticancer Res*, 2016.36(6): p. 2827-38.
121. Schweighofer, C. et al. Early Versus Deferred Treatment With Combined Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) Improves Event-Free Survival In Patients With High-Risk Binet Stage A Chronic Lymphocytic Leukemia – First Results Of a Randomized German-French Cooperative Phase III Trial. *Blood*, 2013. 122: p. Abstract 524.
122. Bergmann, M. et al. Overall Survival In Early Stage Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Treatment Indication Due To Disease Progression: Follow-Up Data Of The CLL1 Trial Of The German CLL Study Group (GCLLSG) *Blood*, 2013. 122: p. Abstract 4127.
123. Kovacs, G. et al. Value of Minimal Residual Disease (MRD) Negative Status at Response Evaluation in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Combined Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood*, 2014. 124: p. Abstract 23.
124. Dighiero, G. et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 1998. 338(21): p. 1506-14.
125. Montserrat, E. et al. Chronic lymphocytic leukemia treatment: An interim report of PETHEMA trials. *Leuk Lymphoma*, 1991. 5: p. 89-92.
126. Shustik, C. et al. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation. *Hematol Oncol*, 1988. 6(1): p. 7-12.
127. Del Poeta, G. et al. Consolidation and maintenance immunotherapy with rituximab improve clinical outcome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 2007.
128. Abrisqueta, P. et al. Rituximab maintenance after first-line therapy with rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) for chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2013. 122(24): p. 3951-9.
129. Foon, K.A. et al. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2009. 27(4): p. 498-503.
130. Foa, R. et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. *Am J Hematol*, 2014. 89(5): p.480-6.
131. Greil R. et al. Rituximab Maintenance after Chemoimmunotherapy Induction in 1st or 2nd Line Improves Progression-Free Survival : Planned Interim Analysis of the International Randomized AGMT-CLL/A Mabtenance Trial. *Blood*, 2014. 124(21): p. Abstract 20.

132. Foon, K.A. et al. Long-term results of chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine, cyclophosphamide and high-dose rituximab as initial treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2012. 119(13): p. 3184-5.
133. Steurer, M. et al. Single-agent purine analogues for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 2006. 32(5): p. 377-89.
134. van Oers, M.H. et al. Ofatumumab maintenance versus observation in relapsed chronic lymphocytic leukaemia (PROLONG): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015. 16(13): p. 1370-9.
135. Wendtner, C.M. et al. Consolidation with alemtuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in first remission--experience on safety and efficacy within a randomized multicenter phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Leukemia*, 2004. 18(6): p. 1093-101.
136. Schweighofer, C.D. et al. Consolidation with alemtuzumab improves progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in first remission: long-term follow-up of a randomized phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Br J Haematol*, 2009. 144(1): p. 95-8.
137. Shanafelt, T.D. et al. Long-term repair of T-cell synapse activity in a phase II trial of chemoimmunotherapy followed by lenalidomide consolidation in previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood*, 2013. 121(20): p. 4137-41.
138. Fink, A.M., et al. Prediction of poor outcome in CLL patients following first-line treatment with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab. *Leukemia*, 2013. 27(9): p. 1949-52.
139. Woyach, J.A., et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood*, 2014. 123(12): p. 1810-7.
140. Von Tresckow, J. et al. CLL2-BIG - a Novel Treatment Regimen of Bendamustine Followed By GA101 and Ibrutinib Followed By Ibrutinib and GA101 Maintenance in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Phase II-Trial. Abstract ASH 2016.
141. Fink, A.M. et al. Lenalidomide Maintenance after Front Line Therapy Substantially Prolongs Progression Free Survival in High Risk CLL: Interim Results of a Phase 3 Study (CLL M1 study of the German CLL Study Group). Abstract ASH 2016.
142. Gottlieb, D. et al. Interim Analysis of Lenalidomide Consolidation on Minimal Residual Disease in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Following Initial FCR Chemotherapy - CLL6 Residuum Study of the Australian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) and the French Innovative Leukemia Organization (FILO). Abstract ASH 2016.
143. Chanan-Khan, A. 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. *The Lancet Oncology*. 17(2): p. 200-211.
144. Zelenetz, A.D., et al. Idelalisib plus bendamustine and rituximab (BR) is superior to BR alone in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: Results of a phase 3 randomized double-blind placebo-controlled study. ASH Annual Meeting. Abstract LBA-5, 2015.
145. Zelenetz, A. et al. Updated Analysis of Overall Survival in Randomized Phase III Study of Idelalisib in Combination with Bendamustine and Rituximab in Patients with Relapsed/Refractory CLL. Abstract ASH 2016.
146. Brown, J.R. et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib with chemoimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2015. 125(19): p. 2915-22.
147. Jaglowski, S.M. et al. Safety and activity of BTK inhibitor ibrutinib combined with ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia: a phase 1b/2 study. *Blood*, 2015. 126(7): p. 842-50.
148. Jones, J.A. et al. Updated results of a phase III randomized, controlled study of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *ASCO Meeting Abstracts*, 2016. 34(15_suppl): p. 7515.
149. Jones, J.A. et al. Results of a phase III randomized, controlled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib (IDELA) in combination with ofatumumab (OFA) for previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Journal of Clinical Oncology*, 2015.
150. Jones, J.A. et al. Venetoclax (VEN) Monotherapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Relapsed after or Were Refractory to Ibrutinib or Idelalisib. Abstract ASH 2016.

151. Robak, T. et al. Ofatumumab plus fludarabine and cyclophosphamide in relapsed chronic lymphocytic leukemia: results from the COMPLEMENT 2 trial. *Leuk Lymphoma*, 2017. 58(5): p. 1084-93.
152. Awan, F.T. et al. Acabrutinib Monotherapy in Patients with Ibrutinib Intolerance: Results from the Phase 1/2 ACE-CL-001 Clinical Study. *Blood*, 2016. 128(22).
153. Walter, H.S. et al. A phase 1 clinical trial of the selective BTK inhibitor ONO/GS-4059 in relapsed and refractory mature B-cell malignancies. *Blood*, 2016. 127(4): p. 411-9.
154. Davids, M. et al. TGR-1202 in Combination with Ibrutinib in Patients with Relapsed or Refractory CLL or MCL: Preliminary Results of a Multicenter Phase I/Ib Study. Abstract ASH 2016.
155. Farooqui, M.Z. et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(2): p. 169-76.
156. Ding, W. et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Relapsed CLL Including Richter's Transformation: An Updated Report from a Phase 2 Trial (MC1485). Abstract ASH 2016.
157. Jain, N. et al. Nivolumab Combined with Ibrutinib for CLL and Richter Transformation: A Phase II Trial. Abstract ASH 2016.
158. Maurer, C. et al. Bendamustine and rituximab in combination with lenalidomide in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol*, 2016. 97(3): p. 253-60.
159. Buhler, A. et al. Lenalidomide treatment and prognostic markers in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: data from the prospective, multicenter phase-II CLL-009 trial. *Blood Cancer J*, 2016. 6: p. e404.
160. Chang, J.E. et al. Bendamustine + rituximab chemoimmunotherapy and maintenance lenalidomide in relapsed, refractory chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: A Wisconsin Oncology Network Study. *Br J Haematol*, 2016. 173(2): p. 283-91.
161. Foa, R. et al. Results of the Phase 3 Study of Lenalidomide Versus Placebo As Maintenance Therapy Following Second-Line Treatment for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (the CONTINUUM Trial). Abstract ASH 2016.
162. Blum, K.A. et al. Computed tomography scans do not improve the predictive power of 1996 national cancer institute sponsored working group chronic lymphocytic leukemia response criteria. *J Clin Oncol*, 2007. 25(35): p. 5624-9.
163. Pospisilova, S. et al. ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leukemia*, 2012. 26(7): p. 1458-61.
164. Byrd, J.C. et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med*, 2014. 371: p. 213-223.
165. Furman, R.R. et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2014. 370(11): p. 997-1007.
166. Stilgenbauer, S. et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2016.
167. Roberts, A.W. et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 2015.
168. Niederle, N. et al. Bendamustine compared to fludarabine as second-line treatment in chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol*, 2013. 92(5): p. 653-60.
169. Robak, T. 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(10): p. 1756-65.
170. Leblond, V. et al. Rituximab in Combination with Bendamustine or Chlorambucil for Treating Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Interim Results of a Phase IIIb Study (MaBLE). *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2012. 120(21): p. 2744-.
171. Fornecker, L.M. et al. Salvage outcomes in patients with first relapse after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for chronic lymphocytic leukemia: the French intergroup experience. *Am J Hematol*, 2015. 90(6): p. 511-4.
172. Fischer, K. et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*, 2011. 29(26): p. 3559-66.
173. Badoux, X.C. et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood*, 2011. 117(11): p. 3016-24.

174. Wierda, W. et al. A retrospective comparison of three sequential groups of patients with Recurrent/Refractory chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine-based regimens. *Cancer*, 2006. 106(2): p. 337-45.
175. Hillmen, P. et al. A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*, 2011. 152(5): p. 570-8.
176. Tonino, S.H. et al. R-DHAP is effective in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2010. 24(3): p. 652-4.
177. Langerbeins, P. et al. Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. *Am J Hematol*, 2014. 89(12): p. E239-43.
178. Brown, J.R. et al. Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Blood*, 2014. 124(21): p. 3331-3331.
179. Chanan-Khan, A. 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(2): p. 200-11.
180. GBA, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib. 2016.
181. DGHO, Stellungnahme zur erneuten Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet, nach Überschreiten der Umsatzgrenze 25.10.2016. 12/2016.
182. Sharman, J.P. et al. Second Interim Analysis of a Phase 3 Study of Idelalisib (ZYDELIG) Plus Rituximab (R) for Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Efficacy Analysis in Patient Subpopulations with Del(17p) and Other Adverse Prognostic Factors. *Blood*, 2014. 124(21): p. 330-330.
183. GBA, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib 2016.
184. Wierda, W.G. et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2010. 28(10): p. 1749-55.
185. Cartron, G. et al. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study. *Blood*, 2014. 124(14): p. 2196-202.
186. Chanan-Khan, A. et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol*, 2006. 24(34): p. 5343-9.
187. Ferrajoli, A. et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2008. 111(11): p. 5291-7.
188. Sher, T. et al. Efficacy of lenalidomide in patients with chronic lymphocytic leukemia with high-risk cytogenetics. *Leuk Lymphoma*, 2010. 51(1): p. 85-8.
189. Badoux, X.C. et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2013. 31(5): p. 584-91.
190. Brown, J.R. et al. A phase I study of lenalidomide in combination with fludarabine and rituximab in previously untreated CLL/SLL. *Leukemia*, 2010. 24(11): p. 1972-5.
191. Flinn, I.B. et al. Preliminary Results From a Phase I/II Study of Fludarabine, Rituximab, and Lenalidomide In Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *ASH Annu Meet Abstr* 2010. 116: p. 2461.
192. Egle, A.S. et al. The REVLIRIT CLL5 AGMT Study - a Phase I/II Trial Combining Fludarabine/Rituximab with Escalating Doses of Lenalidomide Followed by Rituximab/Lenalidomide in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Planned Interim Analysis. *ASH Annu Meet Abstr*, 2009. 114: p. 3453.
193. Osterborg, A. et al. Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol*, 1997. 15(4): p. 1567-74.
194. Rai, K.R. et al. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol*, 2002. 20(18): p. 3891-7.

195. Keating, M.J. et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*, 2002. 99(10): p. 3554-61.
196. Stilgenbauer, S. and H. Dohner. Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. *N Engl J Med*, 2002. 347(6): p. 452-3.
197. Lozanski, G. et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood*, 2004. 103(9): p. 3278-81.
198. Elter, T. et al. Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2011. 12(13): p. 1204-13.
199. Souers, A.J. et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med*, 2013. 19(2): p. 202-8.
200. O'Brien, S.M. et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2001. 19(8): p. 2165-70.
201. Byrd, J.C. et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol*, 2001. 19(8): p. 2153-64.
202. Greil, R. et al. Rituximab Maintenance after Chemoimmunotherapy Induction in 1st and 2nd Line Improves Progression Free Survival: Planned Interim Analysis of the International Randomized AGMT-CLL8/a Maintenance Trial. *Blood*, 2014. 124(21): p. 20-20.
203. van Oers, M.H.J. et al. Ofatumumab (OFA) Maintenance Prolongs PFS in Relapsed CLL: Prolong Study Interim Analysis Results. *Blood*, 2014. 124(21): p. 21-21.
204. Howlader, N. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2012. 2012.
205. Knauf, W. et al. Routine treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia by office-based haematologists in Germany-data from the Prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Hematological oncology*, 2014.
206. Reyes, C. et al. What Is the Impact of Comorbidity Burden On Treatment Patterns and Outcomes in Elderly Chronic Lymphocytic Leukemia Patients? *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2012. 120(21): p. 758.
207. Thurmes, P. et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma*, 2008. 49(1): p. 49-56.
208. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: geriatric assessment methods for clinical decision-making. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1988. 36(4): p. 342-7.
209. Charlson, M.E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*, 1987. 40(5): p. 373-83.
210. Linn, B.S., M.W. Linn, and L. Gurel. Cumulative illness rating scale. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1968. 16(5): p. 622-6.
211. Parmelee, P.A. et al. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1995. 43(2): p. 130-7.
212. Yancik, R. et al. Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: a population-based study. *Cancer*, 1998. 82(11): p. 2123-34.
213. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 1975. 12(3): p. 189-98.
214. Kalbe, E. et al. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *International journal of geriatric psychiatry*, 2004. 19(2): p. 136-43.
215. Yesavage, J.A. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research*, 1982. 17(1): p. 37-49.
216. Tinetti, M.E., T.F. Williams, and R. Mayewski. Fall risk index for elderly patients based on number of chronic disabilities. *The American journal of medicine*, 1986. 80(3): p. 429-34.
217. Podsiadlo, D. and S. Richardson. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1991. 39(2): p. 142-8.

218. Guigoz, Y. et al. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev*, 1996. 54(1 Pt 2): p. S59-65.
219. Katz, S. and C.A. Akpom, 12. Index of ADL. *Med Care*, 1976. 14(5 Suppl): p. 116-8.
220. Mahoney, F.I. and D.W. Barthel. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Maryland state medical journal*, 1965. 14: p. 61-5.
221. Lawton, M.P. and E.M. Brody. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 1969. 9(3): p. 179-86.
222. Reuben, D.B. et al. A hierarchical exercise scale to measure function at the Advanced Activities of Daily Living (AADL) level. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1990. 38(8): p. 855-61.
223. Bellera, C.A. et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 2012. 23(8): p. 2166-72.
224. Saliba, D. et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2001. 49(12): p. 1691-9.
225. Meldon, S.W. et al. A brief risk-stratification tool to predict repeat emergency department visits and hospitalizations in older patients discharged from the emergency department. *Acad Emerg Med*, 2003. 10(3): p. 224-32.
226. Steverink, N. et al. Measuring frailty: developing and testing the GFI (Groningen Frailty Indicator). *Gerontologist* 2001; 41 (Special Issue 1): 236 *Gerontologist*, 2001.
227. Overcash, J.A. et al. The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA): a retrospective analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005. 54(2): p. 129-36.
228. Extermann, M. et al. Validation of the Senior Adult Oncology Program (SAOP) 2 screening questionnaire. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 69:185 (abstrP24a). *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009.
229. Valéro, S. et al. Who needs a comprehensive geriatric assessment? A French Onco-Geriatric Screening tool (OGS). *J Geriatr Oncol* 2011;2:130-136. *J Geriatr Oncol* 2011.
230. Ensrud, K.E. et al. A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2009. 57(3): p. 492-8.
231. Ensrud, K.E. et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Archives of internal medicine*, 2008. 168(4): p. 382-9.
232. Fried, L.P. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 2001. 56(3): p. M146-56.
233. Barber, J.H., J.B. Wallis, and E. McKeating. A postal screening questionnaire in preventive geriatric care. *The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 1980. 30(210): p. 49-51.
234. McCusker, J. et al. Screening for geriatric problems in the emergency department: reliability and validity. Identification of Seniors at Risk (ISAR) Steering Committee. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 1998. 5(9): p. 883-93.
235. Fargeas, J.B. et al. Reproducibility of the screening tool GERHEMATOLIM in geriatric patients over 70 years with malignant haemopathy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 72 (suppl 1): S24 (abstr P14). *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009.
236. Goede, V. et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica*, 2014. 99(6): p. 1095-100.
237. Goede, V. et al. Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) is a valuable tool to assess and weigh comorbidity in patients with chronic lymphocytic leukemia: Results from the CLL8 trial of the German CLL Study Group. *Haematologica*, 2012. 97(S1): p. 0154.
238. Baumann, T. et al. Chronic lymphocytic leukemia in the elderly: clinico-biological features, outcomes, and proposal of a prognostic model. *Haematologica*, 2014. 99(10): p. 1599-604.
239. Manda, S. et al. Impact of Comorbidities on Treatment Outcomes in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Retrospective Analysis. Vol. 124. 2014. 1312-1312.
240. Mulligan, S.P. et al. Toxicity Is Not Associated with Age or Comorbidity Score in a Randomised Study of Oral Fludarabine and Cyclophosphamide and IV Rituximab (FCR) As First-Line Therapy of Fit, Elderly Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Vol. 124. 2014. 4695-4695.
241. Goede, V. et al. Evaluation of geriatric assessment in patients with chronic lymphocytic leukemia: Results of the CLL9 trial of the German CLL study group. *Leukemia & lymphoma*, 2016. 57(4): p. 789-96.

242. Extermann, M. et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Critical reviews in oncology/hematology*, 2005. 55(3): p. 241-52.
243. Wildiers, H. et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2014. 32(24): p. 2595-603.
244. Repetto, L. et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2002. 20(2): p. 494-502.
245. Karnofsky, D.A. and J.H. Burchenal, (1949). "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer." In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press. Page 196.
246. Oken, M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*, 1982. 5(6): p. 649-55.
247. Hurria, A. et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2011. 29(25): p. 3457-65.
248. Carey, E.C. et al. Development and validation of a functional morbidity index to predict mortality in community-dwelling elders. *Journal of general internal medicine*, 2004. 19(10): p. 1027-33.
249. Lee, S.J. et al. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 2006. 295(7): p. 801-8.
250. Decoster, L. et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 2014.
251. Hamaker, M.E., M.C. Prins, and R. Stauder. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy--a systematic review. *Leukemia research*, 2014. 38(3): p. 275-83.
252. Hamaker, M.E. et al. The value of geriatric assessments in predicting treatment tolerance and all-cause mortality in older patients with cancer. *The oncologist*, 2012. 17(11): p. 1439-49.
253. Puts, M.T. et al. Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*, 2012. 104(15): p. 1133-63.
254. Ramjaun, A. et al. Improved targeting of cancer care for older patients: a systematic review of the utility of comprehensive geriatric assessment. *Journal of geriatric oncology*, 2013. 4(3): p. 271-81.
255. Extermann, M. et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer*, 2012. 118(13): p. 3377-86.
256. Hamaker, M.E. et al. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions for older cancer patients--a systematic review. *Acta oncologica*, 2014. 53(3): p. 289-96.
257. Magnuson, A. et al. Geriatric assessment with management in cancer care: Current evidence and potential mechanisms for future research. *Journal of geriatric oncology*, 2016. 7(4): p.242-8.
258. Goede, V. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *The New England journal of medicine*, 2014. 370(12): p. 1101-10.
259. Hallek, M. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2010.376(9747): p. 1164-74.
260. Eichhorst, B. 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 Lymphocytic Leukemia.Vol. 124. 2014. 19-19.
261. Balducci, L. Cancer in the elderly: tailoring treatment. *Hosp Pract (1995)*, 2000. 35(3): p. 73-9; discussion 79-80; quiz 135.
262. Stauder, R. et al. Management of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in the Elderly: A Position Paper from an International Society of Geriatric Oncology (SIOG) Task Force. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2016.
263. Lichtman, S.M. et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of fludarabine phosphate in patients with renal impairment: a prospective dose adjustment study. *Cancer investigation*, 2002. 20(7-8): p. 904-13.

264. Martell, R.E. et al. Analysis of age, estimated creatinine clearance and pretreatment hematologic parameters as predictors of fludarabine toxicity in patients treated for chronic lymphocytic leukemia: a CALGB (9011) coordinated intergroup study. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2002. 50(1): p. 37-45.
265. Eichhorst, B. et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 2011. 22 Suppl 6: p. vi50-4.
266. Byrd, J.C. et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *The New England journal of medicine*, 2014. 371(3): p. 213-23.
267. Brion, A. et al. Autologous transplantation in CLL patients with B and C Binet stages: final results of the prospective randomized GOELAMS LLC 98 trial. *Bone Marrow Transplant*, 2012. 47(4): p. 542-8.
268. Sutton, L. et al. Autologous stem cell transplantation as a first-line treatment strategy for chronic lymphocytic leukemia: a multicenter, randomized, controlled trial from the SFGM-TC and GFLLC. *Blood*, 2011. 117(23): p. 6109-19.
269. de Wreede, L.C. et al. Improved relapse-free survival after autologous stem cell transplantation does not translate into better quality of life in chronic lymphocytic leukemia: lessons from the randomized European Society for Blood and Marrow Transplantation-Intergroup study. *Am J Hematol*, 2014. 89(2): p. 174-80.
270. Dreger, P. et al. Early autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of the German CLL Study Group CLL3 trial. *Blood*, 2012. 119(21): p. 4851-9.
271. Magni, M. et al. Results of a randomized trial comparing high-dose chemotherapy plus Auto-SCT and R-FC in CLL at diagnosis. *Bone Marrow Transplant*, 2014. 49(4): p. 485-91.
272. Milligan, D.W. et al. High incidence of myelodysplasia and secondary leukaemia in the UK Medical Research Council Pilot of autografting in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*, 2006. 133(2): p. 173-5.
273. Sorrow, M.L. et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol*, 2008. 26(30): p. 4912-20.
274. Dreger, P. et al. Reduced-intensity conditioning lowers treatment-related mortality of allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a population-matched analysis. *Leukemia*, 2005. 19(6): p. 1029-33.
275. Moreno, C. et al. Allogeneic stem-cell transplantation may overcome the adverse prognosis of unmutated VH gene in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2005. 23(15): p.3433-8.
276. Pavletic, S.Z. et al. Unrelated donor marrow transplantation for B-cell chronic lymphocytic leukemia after using myeloablative conditioning: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant research. *J Clin Oncol*, 2005. 23(24): p. 5788-94.
277. Schetelig, J. et al. Evidence of a graft-versus-leukemia effect in chronic lymphocytic leukemia after reduced-intensity conditioning and allogeneic stem-cell transplantation: the Cooperative German Transplant Study Group. *J Clin Oncol*, 2003. 21(14): p. 2747-53.
278. Michallet, M. et al. HLA-identical sibling bone marrow transplantation in younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *European Group for Blood and Marrow Transplantation and the International Bone Marrow Transplant Registry. Ann Intern Med*, 1996. 124(3): p. 311-5.
279. Farina, L. et al. Qualitative and quantitative polymerase chain reaction monitoring of minimal residual disease in relapsed chronic lymphocytic leukemia: early assessment can predict long-term outcome after reduced intensity allogeneic transplantation. *Haematologica*, 2009. 94(5): p.654-62.
280. Toze, C.L. et al. Myeloablative allografting for chronic lymphocytic leukemia: evidence for a potent graft-versus-leukemia effect associated with graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*, 2005. 36(9): p. 825-30.
281. Delgado, J. et al. Results of alemtuzumab-based reduced-intensity allogeneic transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a British Society of Blood and Marrow Transplantation Study. *Blood*, 2006. 107(4): p. 1724-30.
282. Gribben, J.G. et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantations for poor-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2005. 106(13): p. 4389-96.
283. Bottcher, S., M. Ritgen, and P. Dreger. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: lessons to be learned from minimal residual disease studies. *Blood Rev*, 2011. 25(2): p. 91-6.

284. Ritgen, M. et al. Quantitative MRD monitoring identifies distinct GVL response patterns after allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: results from the GCLLSG CLL3X trial. *Leukemia*, 2008. 22(7): p. 1377-86.
285. Moreno, C. et al. Clinical significance of minimal residual disease, as assessed by different techniques, after stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2006. 107(11): p. 4563-9.
286. Dreger, P. et al. TP53, SF3B1, and NOTCH1 mutations and outcome of allotransplantation for chronic lymphocytic leukemia: six-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood*, 2013.
287. Bashey, A. et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol*, 2013. 31(10): p. 1310-6.
288. Dreger, P. et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood*, 2010. 116(14): p. 2438-47.
289. Khouri, I.F. et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up, prognostic factors, and effect of human leukocyte histocompatibility antigen subtype on outcome. *Cancer*, 2011. 117(20): p. 4679-88.
290. Michallet, M. et al. Rituximab, fludarabine, and total body irradiation as conditioning regimen before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced chronic lymphocytic leukemia: long-term prospective multicenter study. *Exp Hematol*, 2013. 41(2): p. 127-33.
291. Khouri, I.F. et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood*, 2008. 111(12): p. 5530-6.
292. Pidala, J., C. Anasetti, and H. Jim. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2009. 114(1): p. 7-19.
293. Dreger, P. et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*, 2014. 124(26): p. 3841-9.
294. Cwynarski, K. et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): A retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*, 2012. 30(18): p. 2211-7.
295. Tsimberidou, A.M. et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 2006. 24(15): p. 2343-51.
296. Dreger, P. et al. Treatment-related mortality and graft-versus-leukemia activity after allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia using intensity-reduced conditioning. *Leukemia*, 2003. 17(5): p. 841-8.
297. Sorrow, M.L. et al. Hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for advanced chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2005. 23(16): p. 3819-29.
298. Brown, J.R. et al. Long-term follow-up of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: prognostic model to predict outcome. *Leukemia*, 2013. 27(2): p. 362-9.
299. Hahn, M. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for poor-risk CLL: dissecting immunomodulating strategies for disease eradication and treatment of relapse. *Bone Marrow Transplant*, 2015. 50(10): p. 1279-85.
300. Michallet, M. et al. The impact of HLA matching on long-term transplant outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for CLL: a retrospective study from the EBMT registry. *Leukemia*, 2010. 24(10): p. 1725-31.
301. Ottinger, H.D. et al. Second German consensus on immunogenetic donor search for allotransplantation of hematopoietic stem cells. *Ann Hematol*, 2001. 80(12): p. 706-14.
302. Tsimberidou, A.M. and M.J. Keating. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer*, 2005. 103(2): p. 216-28.
303. Tsimberidou, A.M. and M.J. Keating. Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*, 2006. 33(2): p. 250-6.

304. Yee, K.W., S.M. O'Brien, and F.J. Giles. Richter's syndrome: biology and therapy. *Cancer J*, 2005. 11(3): p. 161-74.
305. Vitale, C. and A. Ferrajoli. Richter Syndrome in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*, 2016. 11(1): p. 43-51.
306. Jamroziak, K. et al. Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia: updates on biology, clinical features and therapy. *Leuk Lymphoma*, 2015. 56(7): p. 1949-58.
307. Hossfeld, D.K., E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman (eds). World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *Annals of Oncology*, 2002. 13(3): p. 490-491.
308. Rossi, D. Richter's syndrome: Novel and promising therapeutic alternatives. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2016. 29(1): p. 30-39.
309. Bockorny, B., I. Codreanu, and C.A. Dasanu. Hodgkin lymphoma as Richter transformation in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective analysis of world literature. *Br J Haematol*, 2012. 156(1): p. 50-66.
310. Brecher, M. and P.M. Banks. Hodgkin's disease variant of Richter's syndrome. Report of eight cases. *Am J Clin Pathol*, 1990. 93(3): p. 333-9.
311. Mao, Z. et al. IgVH mutational status and clonality analysis of Richter's transformation: diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma in association with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) represent 2 different pathways of disease evolution. *Am J Surg Pathol*, 2007. 31(10): p. 1605-14.
312. Ohno, T. et al. Origin of the Hodgkin/Reed-Sternberg cells in chronic lymphocytic leukemia with "Hodgkin's transformation". *Blood*, 1998. 91(5): p. 1757-61.
313. Richter, M.N. Generalized Reticular Cell Sarcoma of Lymph Nodes Associated with Lymphatic Leukemia. *Am J Pathol*, 1928. 4(4): p. 285-292 7.
314. Lortholary, P. et al. [Chronic Lymphoid Leukemia Secondarily Associated with a Malignant Reticulopathy: Richter's Syndrome]. *Nouv Rev Fr Hematol*, 1964. 4: p. 621-44.
315. Stein, H. et al. Evidence for B-cell origin of reticulum cell sarcoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*, 1974. 364(1): p. 51-67.
316. Parikh, S.A. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a cohort study of newly diagnosed patients. *Br J Haematol*, 2013. 162(6): p. 774-82.
317. Rossi, D. et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *Br J Haematol*, 2008. 142(2): p. 202-15.
318. Ott, M.M. et al. Localized gastric non-Hodgkin's lymphoma of high-grade malignancy in patients with pre-existing chronic lymphocytic leukemia or immunocytoma. *Leukemia*, 1995.9(4): p. 609-14.
319. Omoti, C.E. and A.E. Omoti. Richter syndrome: a review of clinical, ocular, neurological and other manifestations. *Br J Haematol*, 2008. 142(5): p. 709-16.
320. Bruzzi, J.F. et al. Detection of Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia by PET/CT. *J Nucl Med*, 2006. 47(8): p. 1267-73.
321. Mauro, F.R. et al. Diagnostic and prognostic role of PET/CT in patients with chronic lymphocytic leukemia and progressive disease. *Leukemia*, 2015. 29(6): p. 1360-5.
322. Metzgeroth, G. et al. Fine needle aspiration and core needle biopsy in the diagnosis of lymphadenopathy of unknown aetiology. *Ann Hematol*, 2012. 91(9): p. 1477-84.
323. Chigrinova, E. et al. Two main genetic pathways lead to the transformation of chronic lymphocytic leukemia to Richter syndrome. *Blood*, 2013. 122(15): p. 2673-82.
324. Scandurra, M. et al. Genomic profiling of Richter's syndrome: recurrent lesions and differences with de novo diffuse large B-cell lymphomas. *Hematol Oncol*, 2010. 28(2): p. 62-7.
325. Rossi, D. et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood*, 2011. 117(12): p. 3391-401.
326. Momose, H. et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with Reed-Sternberg-like cells and possible transformation to Hodgkin's disease. Mediation by Epstein-Barr virus. *Am J Surg Pathol*, 1992. 16(9): p. 859-67.
327. Karlsson, C. et al. Alemtuzumab as first-line therapy for B-cell chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of clinical effects, infectious complications and risk of Richter transformation. *Leukemia*, 2006. 20(12): p. 2204-7.

328. Gotze, K.S. et al. Fatal Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder following treatment with a novel mTOR inhibitor for relapsed chronic lymphocytic leukemia cells. *Haematologica*, 2007. 92(9): p. 1282-3.
329. Jain, P. et al. Spontaneous remission of chemo-immunotherapy related, non-transplant Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2013. 54(11): p. 2540-2.
330. Parikh, S.A. et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: Incidence, outcomes, and comparison to de novo Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol*, 2015. 90(4): p. 334-8.
331. Parikh, S.A. and T.D. Shanafelt. Risk factors for Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*, 2014. 9(3): p. 294-9.
332. Rossi, D. et al. Stereotyped B-cell receptor is an independent risk factor of chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. *Clin Cancer Res*, 2009. 15(13): p. 4415-22.
333. Parikh, S.A., N.E. Kay, and T.D. Shanafelt. How we treat Richter syndrome. *Blood*, 2014.123(11): p. 1647-57.
334. Hamblin, T.J. Richter's syndrome--the downside of fludarabine? *Leuk Res*, 2005. 29(10): p. 1103-4.
335. Rossi, D. Richter syndrome and fludarabine: a controversial relationship. *Leuk Lymphoma*, 2013. 54(2): p. 213-4.
336. Strati, P. et al. Outcomes of first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion. *Haematologica*, 2014. 99(8): p. 1350-5.
337. Rossi, D. et al. Different impact of NOTCH1 and SF3B1 mutations on the risk of chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. *Br J Haematol*, 2012. 158(3): p.426-9.
338. Villamor, N. et al. NOTCH1 mutations identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome. *Leukemia*, 2013. 27(5): p. 1100-6.
339. Byrd, J.C. et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2013. 369(1): p. 32-42.
340. O'Brien, S. et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(1): p. 48-58.
341. Jain, P. et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood*, 2015. 125(13): p. 2062-7.
342. Maddocks, K.J. et al. Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol*, 2015. 1(1): p. 80-7.
343. Tadmor, T. et al. Richter's transformation to diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study reporting clinical data, outcome, and the benefit of adding rituximab to chemotherapy, from the Israeli CLL Study Group. *Am J Hematol*, 2014. 89(11): p. E218-22.
344. Tsimberidou, A.M. et al. Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2008. 26(2): p. 196-203.
345. Tsimberidou, A.M. et al. Phase I-II clinical trial of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab therapy in aggressive relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia or Richter syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2013. 13(5): p. 568-74.
346. Dabaja, B.S. et al. Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin (daunoXome), and dexamethasone (hyperCVXD) regimen in Richter's syndrome. *Leuk Lymphoma*, 2001. 42(3): p. 329-37.
347. Tsimberidou, A.M. et al. Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin, and dexamethasone plus rituximab and granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) alternating with methotrexate and cytarabine plus rituximab and GM-CSF in patients with Richter syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 2003. 97(7): p. 1711-20.
348. Younes, A. et al. Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for treatment-naive patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a non-randomised, phase 1b study. *Lancet Oncol*, 2014. 15(9): p.1019-26.
349. Tsang, M. et al. The efficacy of ibrutinib in the treatment of Richter syndrome. *Blood*, 2015. 125(10): p. 1676-8.

350. Roberts, A.W. et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 2016. 374(4): p. 311-22.
351. Ding, W. et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab (MK-3475) in Relapsed/Refractory CLL Including Richter Transformation: An Early Efficacy Report from a Phase 2 Trial (MC1485). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2015. 126(23).
352. Swerdlow, S.H. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition. 2008.
353. Kipps, T.J. and D.A. Carson. Autoantibodies in chronic lymphocytic leukemia and related systemic autoimmune diseases. *Blood*, 1993. 81(10): p. 2475-87.
354. Zenz, T. et al. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer*, 2010. 10(1): p. 37-50.
355. Rebmann, V. et al. HLA-G in B-chronic lymphocytic leukaemia: clinical relevance and functional implications. *Semin Cancer Biol*, 2007. 17(6): p. 430-5.
356. Hamblin, T.J., D.G. Oscier, and B.J. Young. Autoimmunity in chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Pathol*, 1986. 39(7): p. 713-6.
357. Barcellini, W. et al. Relationship between autoimmune phenomena and disease stage and therapy in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*, 2006. 91(12): p. 1689-92.
358. Mauro, F.R. et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood*, 2000. 95(9): p. 2786-92.
359. Dearden, C. et al. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood*, 2008. 111(4): p. 1820-6.
360. Zent, C.S. et al. The prognostic significance of cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. *Br J Haematol*, 2008. 141(5): p. 615-21.
361. Moreno, C. et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood*, 2010. 116(23): p. 4771-6.
362. Visco, C. et al. Un-mutated IgVH in chronic lymphocytic leukemia is associated with a higher risk of immune thrombocytopenia. *Leukemia*, 2007. 21(5): p. 1092-3.
363. Myint, H. et al. Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*, 1995. 91(2): p. 341-4.
364. Ding, W. and C.S. Zent. Diagnosis and management of autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2007. 5(4): p. 257-61.
365. Warkentin, T.E.. How I diagnose and manage HIT. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011. 2011: p. 143-9.
366. Fischbach, W. S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2016. 54.04 p. 327-363.
367. O'Brien, S., A. del Giglio, and M. Keating. Advances in the biology and treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1995. 85(2): p. 307-18.
368. D'Arena, G. et al. Rituximab therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia. *American Journal of Hematology*, 2006. 81(8): p. 598-602.
369. Cortes, J. et al. Cyclosporin A for the treatment of cytopenia associated with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 2001. 92(8): p. 2016-22.
370. Cheung, W.W. et al. Alemtuzumab induced complete remission of autoimmune hemolytic anemia refractory to corticosteroids, splenectomy and rituximab. *Haematologica*, 2006. 91(5 Suppl): p. ECR13.
371. Borthakur, G. et al. Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab--incidence and predictors. *Br J Haematol*, 2007. 136(6): p. 800-5.
372. Kaufman, M. et al. A combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone effectively treats immune cytopenias of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2009. 50(6): p. 892-9.
373. Bowen, D.A. et al. Treatment of autoimmune cytopenia complicating progressive chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Leukemia & Lymphoma*, 2010. 51(4): p. 620-7.
374. Neal, T.F., Jr. et al. Splenectomy in advanced chronic lymphocytic leukemia: a single institution experience with 50 patients. *Am J Med*, 1992. 93(4): p. 435-40.

375. Diehl, L.F. and L.H. Ketchum. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol*, 1998. 25(1): p. 80-97.
376. Hill, J. et al. Laparoscopic splenectomy for autoimmune hemolytic anemia in patients with chronic lymphocytic leukemia: a case series and review of the literature. *American Journal of Hematology*, 2004. 75(3): p. 134-8.
377. Emilia, G. et al. Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol*, 1996. 93(2): p. 341-4.
378. Rogers, K.A. and J.A. Woyach. Secondary autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*, 2016. 43(2): p. 300-10.
379. Sawada, K., N. Fujishima, and M. Hirokawa. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol*, 2008. 142(4): p. 505-14.
380. D'Arena, G. and N. Cascavilla. Chronic lymphocytic leukemia-associated pure red cell aplasia. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2009. 22(2): p. 279-86.
381. Aviv, A., E. Chubar, and M. Bennett. Successful treatment of pure red cell aplasia secondary to chronic lymphocytic leukemia using cyclosporine A. *Israel Medical Association Journal: Imaj*, 2014. 16(1): p. 63-5.
382. Zent, C.S. and N.E. Kay. Autoimmune complications in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Best Pract Res Clin Haematol*, 2010. 23(1): p. 47-59.
383. Quinquenel, A. et al. Bendamustine and rituximab combination in the management of chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia: a multicentric retrospective study of the French CLL intergroup (GCFLLC/MW and GOELAMS). *American Journal of Hematology*, 2015. 90(3): p. 204-7.
384. Raanani, P. et al. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(4): p. Cd006501.
385. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 1988. 319(14): p. 902-7.
386. Boughton, B.J. et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haematol*, 1995. 17(1): p. 75-80.
387. Chapel, H. et al. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes. *Br J Haematol*, 1994. 88(1): p. 209-12.
388. Sklenar, I. et al. Effect of various doses of intravenous polyclonal IgG on in vivo levels of 12 pneumococcal antibodies in patients with chronic lymphocytic leukaemia and multiple myeloma. *Oncology*, 1993. 50(6): p. 466-77.
389. Dhalla, F. et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: Should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? *J Clin Immunol*, 2014.34(3): p. 277-82.
390. AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF) S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patienten, AWMF-Registernummer: 032/054OL (Stand: November 2016). 2016.
391. Bergenthal, N. et al. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 11: p. CD009075.
392. Else, M. et al. Patients' experience of chronic lymphocytic leukaemia: baseline health-related quality of life results from the LRF CLL4 trial. *Br J Haematol*, 2008. 143(5): p. 690-7.
393. Else, M. et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leuk Lymphoma*, 2012. 53(7): p. 1289-98.
394. Courneya, K.S. et al. Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. *J Clin Oncol*, 2009. 27(27): p. 4605-12.
395. Courneya, K.S. et al. Effects of supervised exercise on progression-free survival in lymphoma patients: an exploratory follow-up of the HELP Trial. *Cancer Causes Control*, 2015. 26(2): p. 269-76.
396. Skoetz, N. et al. Physical exercise improves fatigue in patients with haematological malignancies: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Oncol Res Treat*, 2014.37((suppl 5)): p. 277.

397. Zimmer, P. et al. Impact of exercise on pro inflammatory cytokine levels and epigenetic modulations of tumor-competitive lymphocytes in Non-Hodgkin-Lymphoma patients-randomized controlled trial. *Eur J Haematol*, 2014. 93(6): p. 527-32.
398. Walsh, N.P. et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev*, 2011. 17: p. 6-63.
399. D'Arena, G. et al. Complementary and alternative medicine use in patients with chronic lymphocytic leukemia: an Italian multicentric survey. *Leuk Lymphoma*, 2014. 55(4): p. 841-7.
400. Shanafelt, T.D. et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *Br J Haematol*, 2007. 139(2): p. 255-64.
401. Frey, S. et al. Economic Burden and Quality-of-Life Effects of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review of the Literature. *Pharmacoeconomics*, 2016.34(5): p. 479-98.
402. Cannella, L. et al. Health-related quality of life and symptom assessment in randomized controlled trials of patients with leukemia and myelodysplastic syndromes: What have we learned? *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015. 96(3): p. 542-54.
403. Eichhorst, B.F. et al. Health-related quality of life in younger patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine plus cyclophosphamide or fludarabine alone for first-line therapy: a study by the German CLL Study Group. *J Clin Oncol*, 2007. 25(13): p. 1722-31.
404. Holtzer-Goor, K.M. et al. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study. *Qual Life Res*, 2015. 24(12): p. 2895-906.
405. Holzner, B. et al. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of a longitudinal investigation over 1 yr. *Eur J Haematol*, 2004. 72(6): p. 381-9.
406. Spector, D.J. et al. Are lifestyle behavioral factors associated with health-related quality of life in long-term survivors of non-Hodgkin lymphoma? *Cancer*, 2015. 121(18): p. 3343-51.
407. Bellizzi, K.M. et al. Physical activity and quality of life in adult survivors of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27(6): p. 960-6.
408. Shanafelt, T.D. et al. The physician-patient relationship and quality of life: lessons from chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res*, 2009. 33(2): p. 263-70.
409. AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF) S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, AWMF-Registernummer: 128/001OL (Stand: Mai 2015) 2015.
410. Strati, P. et al. Myelosuppression after frontline fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia: analysis of persistent and new-onset cytopenia. *Cancer*, 2013. 119(21): p. 3805-11.
411. Tsimberidou, A.M. et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27(6): p. 904-10.
412. Eichhorst, B.F. et al. Limited clinical relevance of imaging techniques in the follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: results of a meta-analysis. *Blood*, 2011. 117(6): p. 1817-21.
413. Schollkopf, C. et al. Risk of second cancer after chronic lymphocytic leukemia. *Int J Cancer*, 2007. 121(1): p. 151-6.
414. Ramsay, A.G. et al. Multiple inhibitory ligands induce impaired T-cell immunologic synapse function in chronic lymphocytic leukemia that can be blocked with lenalidomide: establishing a reversible immune evasion mechanism in human cancer. *Blood*, 2012. 120(7): p. 1412-21.
415. Frisch, M. et al. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA*, 2001. 285(13): p. 1736-45.
416. Gallagher, M.P. et al. Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2010. 21(5): p. 852-8.
417. Beiggi, S. et al. Increased risk of second malignancies in chronic lymphocytic leukaemia patients as compared with follicular lymphoma patients: a Canadian population-based study. *British Journal of Cancer*, 2013. 109(5): p. 1287-90.
418. Maurer, C. et al, Effect of first-line treatment on second primary malignancies and Richter's transformation in patients with CLL. *Leukemia*, 2016.
419. Brewer, J.D. et al. Increased incidence and recurrence rates of nonmelanoma skin cancer in patients with non-Hodgkin lymphoma: a Rochester Epidemiology Project population-based study in Minnesota. *J Am Acad Dermatol*, 2015. 72(2): p. 302-9.

420. Royle, J.A. et al. Second cancer incidence and cancer mortality among chronic lymphocytic leukaemia patients: a population-based study. *British Journal of Cancer*, 2011. 105(7): p. 1076-81.
421. Morrison, V.A. et al. Therapy-related myeloid leukemias are observed in patients with chronic lymphocytic leukemia after treatment with fludarabine and chlorambucil: results of an intergroup study, cancer and leukemia group B 9011. *J Clin Oncol*, 2002. 20(18): p. 3878-84.
422. Colovic, M. et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine and cyclophosphamide. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2011. 65(5): p. 319-21.
423. Zhou, Y. et al. Therapy-related myeloid neoplasms following fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Mod Pathol*, 2012. 25(2): p. 237-45.
424. Smith, M.R. et al. Incidence of therapy-related myeloid neoplasia after initial therapy for chronic lymphocytic leukemia with fludarabine-cyclophosphamide versus fludarabine: long-term follow-up of US Intergroup Study E2997. *Blood*, 2011. 3525-7 DOI: 10.1182/blood-2011-03-342485.
425. (ÄZQ), Ä.Z.f.Q.i.d.M. et al. Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung. 3. ed. 2008: Dt. Ärzte-Verl.
426. Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren. 3 ed, ed. Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin (ÄZQ). Vol. 36. 2009, Berlin: Schriftenreihe ÄZQ.
427. Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren. 3 ed, ed. Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin (ÄZQ). Vol. 36. 2009, Berlin: Schriftenreihe ÄZQ.
428. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren. 2009 [cited äzq Schriftenreihe: 36; Available from: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>.
429. Brychtová, Y., Panovská, A., Doubek, M. Chronická lamfocytární leukemie. Informace pro pacienty a jejich blízké. Nakladatelství Kmen a Česká leukemická skupina – pro život, Brno 2016, ISBN 978–80–906212–5–1, 40 s.

Přílohy

Příloha A: Hodnocení Doporučeného postupu „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie“ (AWMF-Registernummer: 018-032OL) standardizovaným nástrojem AGREE II (česká verze). (Líčeník et al., 2013).

Příloha B: Hodnocení Doporučeného postupu „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie“ (AWMF-Registernummer: 018-032OL): Hodnoticí tabulka – Přijatelnost/použitelnost (Collaboration, 2009; Líčeník et al., 2013)

Příloha C: Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Příloha A

Hodnocení Doporučeného postupu „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie“ (AWMF-Registernummer: 018-032OL) standardizovaným nástrojem AGREE II (česká verze). (Líčeník et al., 2013)

Hodnotitelé:

1. prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D. – člen pracovního týmu
2. Mgr. Jitka Klugarová, Ph.D. – hlavní metodik
3. PhDr. Petra Bůřilová, BBA – metodik
4. MUDr. Tomáš Nečas - metodik

Čtyři hodnotitelé přidělili v **1. doméně** (Rámec a účel) následující skóre:

	Položka 1	Položka 2	Položka 3	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	7	6	6	19
Hodnotitel 3	7	7	7	21
Hodnotitel 4	7	7	7	21
Celkem	28	27	27	82

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: 97,2 %

Čtyři hodnotitelé přidělili v **2. doméně** (Zapojení zainteresovaných osob) následující skóre:

	Položka 4	Položka 5	Položka 6	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	7	7	7	21
Hodnotitel 3	5	7	7	19
Hodnotitel 4	6	7	7	20
Celkem	25	28	28	81

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: 95,8 %

Čtyři hodnotitelé přidělili v **3. doméně** (Přísnost tvorby) následující skóre:

	Položka 7	Položka 8	Položka 9	Položka 10	Položka 11	Položka 12	Položka 13	Položka 14	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	7	7	7	7	7	56
Hodnotitel 2	7	7	6	7	7	7	7	5	53
Hodnotitel 3	7	7	7	7	6	7	6	6	53
Hodnotitel 4	7	7	7	7	7	7	7	7	56
Celkem	28	28	27	28	27	28	27	25	218

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 8 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 224

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 8 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 32

Celkové skóre pro doménu je: 96,9 %

Čtyři hodnotitelé přidělili v **4. doméně** (Srozumitelnost) následující skóre:

	Položka 15	Položka 16	Položka 17	Celkem
Hodnotitel 1	7	7	7	21
Hodnotitel 2	3	6	6	15
Hodnotitel 3	5	7	7	19
Hodnotitel 4	7	7	7	21
Celkem	22	27	27	76

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: 88,9 %

Čtyři hodnotitelé přidělili v **5. doméně** (Použitelnost) následující skóre:

	Položka 18	Položka 19	Položka 20	Položka 21	Celkem
Hodnotitel 1	6	6	6	1	19
Hodnotitel 2	3	6	6	1	16
Hodnotitel 3	5	5	5	1	16
Hodnotitel 4	5	7	6	7	25
Celkem	19	24	23	10	76

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 4 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 112

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 4 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 16

Celkové skóre pro doménu je: 62,5 %

Čtyři hodnotitelé přidělili v **6. doméně** (Ediční nezávislost) následující skóre:

	Položka 22	Položka 23	Celkem
Hodnotitel 1	7	5	12
Hodnotitel 2	7	7	14
Hodnotitel 3	7	7	14
Hodnotitel 4	5	7	14
Celkem	26	26	54

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 2 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 56

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 2 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 8

Celkové skóre pro doménu je: 95,8 %

Hodnocený klinický doporučený postup byl doporučen k používání v praxi a je vhodný k adaptaci pro používání v České republice.

Příloha B:

Hodnocení Doporučeného postupu „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie“ (AWMF-Registernummer: 018-032OL): Hodnoticí tabulka – Přijatelnost/použitelnost (Collaboration, 2009; Líčeník et al., 2013)

Guideline (klinická) otázka	Doporučený postup S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie		
	Ano	Nevím	Ne
Celkově vzato, doporučení je přijatelné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síla důkazů a velikost účinku odpovídajícím způsobem podporují stupeň doporučení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence je dostatečně prospěšná oproti jiným dostupným léčebným postupům	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doporučení je v souladu s kulturou a hodnotami prostředí, ve kterém se má používat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	V kontextu České republiky je německé KDP přijatelné a v souladu s českým prostředím.		
Celkově vzato, doporučení je použitelné	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence je použitelná u pacientů v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence/vybavení je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nezbytná kvalifikace je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neexistují omezení, legislativa, politika nebo zdroje v použitém prostředí zdravotní péče, které by bránily implementaci doporučení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Adoptované KDP je použitelné v kontextu České republiky.		

(Proces se podle potřeby opakuje pro další guideline/klinické otázky)

Příloha C.

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno: Jiří

Příjmení: Mayer

Tituly a akademické hodnosti: Prof. MUDr., CSc.

Pracoviště: Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Role v pracovní skupině: garant

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?

Ne

V Brně 7. 12. 2018

Dne.....

Podpis.....

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno: Michael

Příjmení: Doubek

Tituly a akademické hodnosti: Prof. MUDr., Ph.D.

Pracoviště: Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Role v pracovní skupině: autor

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?

Ano

Konzultační činnost pro firmy Janssen-Cilag, AbbVie a Gilead.

Popis možného konfliktu zájmů:¹

Jedná se o přednáškovou činnost a odborné konzultace. Není zde ale žádný přímý finanční konflikt zájmů (spolumajitel, vlastník akcií).

V Brně 7. 12. 2018

Dne.....

Podpis.....

¹ Zde by měly být deklarovány a popsány veškeré současné nebo minulé afiliace a/nebo jiná účast a spolupráce s organizací či subjektem, který má zájem na výsledcích přípravy Klinického doporučeného postupu, jež by mohly vést ke skutečnému nebo potenciálnímu střetu zájmů a ovlivnění klíčových doporučení formulovaných v doporučeném postupu (včetně působení jako řešitel ve studiích využitých jako důkazy využitelné při vytváření doporučení v Klinickém doporučeném postupu). Měly by být deklarovány potenciální konflikt.

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno: Petra

Příjmení: Šedová

Tituly a akademické hodnosti: MUDr., Ing., Mgr., Ph.D.

Pracoviště: Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Role v pracovní skupině: autor

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?

Ne

V Brně 7. 12. 2018

Dne.....

Podpis.....



Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno: Jitka

Příjmení: Klugarová

Tituly a akademické hodnosti: Mgr., Ph.D.

Pracoviště:

**Czech National Centre for Evidence-Based Healthcare and Knowledge Translation,
Cochrane Czech Republic, Czech EBHC JBI centre of excellence and Masaryk
University GRADE centre, IBA ČR, Lékařská fakulta, Masarykova Univerzita. Agentura
pro zdravotnický výzkum České republiky
ÚZIS ČR**

Role v pracovní skupině: hlavní metodik

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální
střet zájmů?

Ne

V Brně 7. 12. 2018

Dne.....

Podpis.....

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno: Miroslav

Příjmení: Klugar

Tituly a akademické hodnosti: PhDr., Ph.D.

Pracoviště:

**Czech National Centre for Evidence-Based Healthcare and Knowledge Translation,
Cochrane Czech Republic, Czech EBHC JBI centre of excellence and Masaryk
University GRADE centre, IBA ČR, Lékařská fakulta, Masarykova Univerzita. Agentura
pro zdravotnický výzkum České republiky
ÚZIS ČR**

Role v pracovní skupině: metodik

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální
střet zájmů?

Ne

V Brně 7. 12. 2018

Dne.....

Podpis.....

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno: Petra

Příjmení: Búřilová

Tituly a akademické hodnosti: PhDr.

Pracoviště:

ÚZIS ČR

Role v pracovní skupině: metodik

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?

Ne

V Brně 7. 12. 2018

Dne.....

Podpis.....
