Evropská unie
Evropský sociální fond
Operační program Zaměstnanost

AZV ČR
AGENTURA PRO ZDRAVOTNICKÝ VÝZKUM ČESKÉ REPUBLIKY

MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

ÚZIS

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

Klinický souhrn

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.;
(pracovní tým)	prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.
(metodický tým)	Mgr. Jitka Klugarová, Ph.D.; PhDr. Petra Búřilová; PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D.
Verze:	3.0
Datum:	12. 06. 2019

Národní portál klinických doporučených postupů

Projekt: Klinické doporučené postupy
Registrační číslo: CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0008221

Úvod

UPOZORNĚNÍ:
TENTO MATERIÁL JE KLINICKÝM SOUHRNEM KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU, KTERÝ MÁ SLOUŽIT ZDRAVOTNÍKŮM JAKO PODKLAD PRO RYCHLÉ KLINICKÉ ROZHODOVÁNÍ. VŠECHNA DOPORUČENÍ JSOU VYTVOŘENA NA ZÁKLADĚ NEJLEPŠÍCH DOSTUPNÝCH VĚDECKÝCH DŮKAZŮ V DANÉM ČASE PODLE NÁRODNÍ METODIKY TVORBY KDP. Kompletní klinický doporučený postup pro diagnostiku, terapii a následnou péči u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL) je dostupný na:
https://kdp.uzis.cz/res/guideline/kdp-pro-diagnostiku-terapii-naslednou-peci-u-pacientu-s-chronickou-lymfocytarni-leukemii-cll-final.pdf

Chronická lymfocytární leukémie (CLL) 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 leukemií v západním světě, tvoří přes 30 % všech případů onemocnění. Jde o nejčastější leukemii dospělých v České republice.

Medián celkového přežití pacientů je přibližně 10 let, 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).

Původ CLL buněk je odvozován od vývojových stadií 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 x 10^9/l) a analýzu průtokovou cytometrií. Buňky CLL mají charakteristický imunofenotyp.

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.

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.

Metodologie tvorby zdrojového KDP

Metodika je podrobně popsána v „reportu“ zdrojového KDP, který je spolu se zdrojovým KDP k dispozici zde.

Detailnější vysvětlení klasifikace vědeckých důkazů je uvedeno v plné verzi KDP.

Ke zhodnocení rizika zkreslení a zmatení výsledků identifikovaných studií byl v tomto Klinickém doporučeném postupu použit systém Oxford Centre for Evidence-based Medicine ve verzi z roku 2009 (Oxford CEBM) (Oxfordské centrum pro medicínu založenou na důkazech) (Tabulka 1). Doporučení byla klasifikována a formulována dle metodiky AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V, která vychází z metodiky GRADE a používá odlišné symboly (viz Tabulka 2).

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

Úroveň	Léčba/prevence, etiologie/riziko	Prognóza	Diagnóza	Diferenciální diagnóza/studie prevalence příznaků	Ekonomické analýzy a analýzy rozhodnutí
1a	SR (s homogenitou) z RCT studií	SR (s homogenitou), incepční kohortové studie; CDR validované pro vice populací	SR (s homogenitou) diagnostických studií první úrovně, CDR s 1b studiemi z různých klinických center	SR (s homogenitou) prospektivních kohortových studií	SR (s homogenitou) ekonomických studií úrovně 1
1b	Jednotlivé RCT studie (s úzkým intervalem spolehlivosti)	Jednotlivé incepční kohortové studie s > 80 % follow-up; CDR validované pro jedinou populaci	Validační kohortové studie s dobrými referenčními standardy; nebo testované CDR v rámci jednoho klinického centra	Prospektivní kohortové studie s dobrým follow-up	Analýza založená na klinicky senzibilních nákladech nebo alternativy; systematická review důkazů; a včetně vícecestných analýz citlivosti
2a	SR (s homogenitou) kohortových studií	SR (s homogenitou) retrospektivních kohortových studií nebo neléčených kontrol v rámci RCT studií	SR (s homogenitou) diagnostických studií úrovně > 2	SR (s homogenitou) studií úrovně 2 a lepších	SR (s homogenitou) ekonomických studií úrovně > 2
2b	Jednotlivé kohortové studie (včetně RCT studie s nízkou kvalitou, např. < 80 % follow-up)	Retrospektivní kohortové studie nebo follow-up neléčených pacientů v kontrolních skupinách RCT studií; derivace CDR nebo CDR validované jen na části výzkumného vzorku	Explorační kohortová studie s dobrými referenčními standardy; derivace CDR, nebo CDR validované jen na části výzkumného vzorku či databází	Retrospektivní kohortová studie nebo slabý follow-up	Analýza založená na klinicky senzibilních nákladech nebo alternativy; omezená review důkazů, nebo jediná studie, a včetně vícecestných analýz citlivosti

2c	Výzkum o „výstupech“, ekologické studie	Výzkum o „výstupech“		Ekologické studie	Audit nebo výzkum o výstupech
3a	SR (s homogenitou) studií případů a kontrol		SR (s homogenitou) ze studií 3b nebo lepších	SR (s homogenitou) ze studií 3b nebo lepších	SR (s homogenitou) ze studií 3b nebo lepších
3b	Jednotlivé studie případů a kontrol		Nekonsekutivní studie; nebo studie se nekonzistentně aplikovanými referenčními standardy	Nekonsekutivní kohortové studie; nebo velmi malá populace	Analýza založená na omezených alternativách nebo nákladech, slabá kvalita odhadů dat, ale včetně analýz citlivosti obsahujících klinicky senzibilní variace
4	Série případů (a slabší kohortové studie a studie případů a kontrol)	Série případů (a slabší prognostické kohortové studie)	Série případů, slabší nebo ne nezávislý referenční standard	Série případů nebo náhradní/zastaralé referenční standardy	Analyzováno bez analýzy citlivosti
5	Názory expert bez vyjádřeného kritického hodnocení nebo založené na fyziologii, základní výzkum nebo „prvotní principy“	Názory expert bez vyjádřeného kritického hodnocení nebo založené na fyziologii, základní výzkum nebo „prvotní principy“	Názory expert bez vyjádřeného kritického hodnocení nebo založené na fyziologii, základní výzkum nebo „prvotní principy“	Názory expert bez vyjádřeného kritického hodnocení nebo založené na fyziologii, základní výzkum nebo „prvotní principy“	Názory expert bez vyjádřeného kritického hodnocení nebo založené na fyziologii, základní výzkum nebo „prvotní principy“

CDR – „clinical decision rule“, pravidlo klinického rozhodování (Algoritmy nebo skórovací systémy pro určování prognostického odhadu nebo diagnostické kategorie.)

Tabulka 2. Síla a formulace doporučení dle AWMF

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

Česká národní metodika tvorby KDP je založena na celosvětově uznávaném přístupu GRADEworking group. Klasifikační systém Oxford CEBM z roku 2009, který byl použit ke zhodnocení kvality a úrovně vědeckých důkazů lze s jistou rezervou a přijatelnou mírou rizika zkreslení transformovat na GRADE (viz Tabulka 3). Sílu a formulaci doporučení dle AWMF metodiky vycházející z GRADE lze transformovat na GRADE (viz Tabulka 4).

Tabulka 3. Transformace stupně důkazu dle Oxford CEBM na GRADE

Oxford	GRADE		
Úroveň důkazu	**Jistota důkazů**	**Symbol**	**Vysvětlení**
1a	Vysoká kvalita/high	⨁⨁⨁⨁	Další výzkum **velmi nepravděpodobně** změní spolehlivost odhadu účinnosti.
1b			
1c		⨁⨁⨁⊖	

2a	Střední kvalita/moderate		Další výzkum **pravděpodobně** může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.
2b	Nízká kvalita/low	⊕⊕⊖⊖	Další výzkum **velmi pravděpodobně** má důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.
2c			
3a			
3b	Velmi nízká kvalita/very low	⊕⊖⊖⊖	Jakýkoliv odhad účinnosti je **velmi nespolehlivý**
4			
5	**EK**	**EK**	

Tabulka 4. Transformace modifikované verze GRADE do aktuální verze GRADE

AWMF		**GRADE**	
Síla doporučení	**Vysvětlení**	**Síla doporučení**	**Symbol**
A	Silné doporučení	Silné doporučení PRO	↑↑
B	Doporučení	Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?
0	Otevřené doporučení	Bez doporučení	?
B	Doporučení	Slabé/podmíněné PROTI	↓?
A	Silné doporučení	Silné doporučení PROTI	↓↓

Konsensus expertů (EK)

Stanoviska/doporučení, u nichž bylo posouzení založeno na konsenzu skupiny odborníků připravujících tyto doporučené postupy, byla označena jako expertní konsenzus. Expertního konsenzu (EK) bylo dosaženo na základě metody DELBI. V rámci formálního konsenzu se vyjádřili nominovaní zástupci všech zúčastněných organizací a následně proběhlo hlasování. 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: je doporučeno / navrženo / mohlo by se.

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 (ST)

Stanoviska (ST) jsou dodatečná vysvětlení specifických faktů relevantních pro dané téma bez specifikace konkrétního postupu. Byla přijímaná buď na základě důkazů nebo expertních názorů. ST tedy může být uváděno spolu s úrovní důkazů v případě, že se zakládá na důkazech, nebo spolu se zkratkou EK v případě, že bylo založeno na expertním konsenzu.

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

Doporučení

Klinická otázka č. 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.

1.1. Vstupní diagnostika a potvrzení diagnostiky CLL

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
CLL diagnostika se má udělat 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.	**EK** > 95 %		**EK**	
Následující vyšetření se mají udělat při vstupní diagnostice CLL: - 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.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Následující vyšetření by se měla provést při vstupní diagnostice CLL: - biochemické vyšetření krve, - přímý antiglobulinový test, - ultrazvuk břicha.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Následující vyšetření mohou být provedena při vstupní diagnostice CLL:	**EK** > 95 %		**EK**	

Národní portál klinických doporučených postupů
Projekt: Klinické doporučené postupy
Registrační číslo: CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0008221

- 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.		

1.2. Průběžná diagnostická vyšetření u CLL nevyžadující léčbu

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Pokud pacient s CLL v době počáteční diagnózy nevyžaduje léčbu, měla by 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, mohou být tyto intervaly zkráceny.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Následující vyšetření by měla být provedena u pacientů s CLL, kteří nevyžadují léčbu: - 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) - diferenciální rozpočet leukocytů (přístrojový nebo mikroskopický) - určení aktuálního klinického stadia	**EK** > 95 %		**EK**	
Následující dodatečná vyšetření mohou být provedena u pacientů s CLL, kteří nevyžadují léčbu: - biochemické vyšetření - retikulocyty a haptoglobin - zobrazovací metody – RTG, UZ nebo CT/MRI	**EK** > 95 %		**EK**	

1.3. Diagnostika v případě klinické progrese nebo relapsu s indikací terapie

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
V případě klinické progrese nebo relapsu s indikací terapie, stejně jako před každým začátkem léčby nebo změnou léčby, má se provést komplexní diagnostika.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Následující vyšetření se mají provést v případě klinické progrese nebo relapsu s indikací terapie, stejně jako před každým začátkem léčby nebo změnou léčby: - anamnéza - fyzikální vyšetření s kompletním posouzením stavu periferních lymfatických uzlin a odhad velikosti jater a sleziny - stanovení komorbidity a celkového zdravotního stavu - strojový krevní obraz - mikroskopický diferenciální krevní obraz - klinická biochemie - serologie virů (CMV, HBV, HCV, HIV, VZV) - určení TP53-delece a mutačního statusu (FISH ohledně del (17) (p13) a TP53-mutační analýzy) - určení aktuálního klinického stádia	**EK** > 95 %		**EK**	

Následující vyšetření by se měla provést v případě klinické progrese nebo relapsu s indikací terapie, stejně jako před každým začátkem léčby nebo změnou léčby: - FISH vyšetření ohledně del (11) (q22.3) - zjištění mutačního statusu IGHV - stanovení sérových markerů (β2-mikroglobulin, tymidinkináza) - ultrazvukové vyšetření břicha	**EK** > 75–95 %	**EK**
Následující vyšetření mohou být provedena v případě klinické progrese nebo relapsu s indikací terapie: - 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) - zobrazení pomocí RTG nebo CT/MRI - výpočet skóre CLL-IPI - přímý antiglobulinový test	**EK** > 95 %	**EK**

1.4. Průběžná diagnostika po zahájení léčby a jejím dokončení

Doporučení/Prohlášení	**GRADE**	**AWMF**	**GRADE**	
	Úroveň	**Síla**	**Úroveň**	**Síla**
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.	**EK** > 95 %		**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 stádia	**EK** > 95 %		**EK**	
Po dokončení léčby by se měl provést ultrazvuk břicha s cílem zhodnotit úspěšnost léčby (restaging).	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Po dokončení léčby by se mohlo použít k posouzení výsledku léčby (restaging) rentgenové vyšetření, CT nebo MRI.	**EK** > 95 %		**EK**	
Po dokončení léčby by se mělo provést flowcytometrické vyšetření k detekci minimální reziduální nemoci (MRD), pokud je dosaženo klinicky alespoň parciální remise.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Molekulárně genetické vyšetření MRD by se mělo v současné době provádět pouze v rámci klinických studií.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Po odeznění nežádoucích účinků terapie a regeneraci krvetvorby by se měly provést v prvním roce kontroly nejméně v 3 až 6měsíčních intervalech s následujícími vyšetřeními: - anamnéza	**EK** > 95 %		**EK**	

- 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		

1.5. Psychoonkologická diagnostika

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Při počáteční diagnóze CLL se má provést screening psychické zátěže pomocí vhodných nástrojů s platnými prahovými hodnotami.	EK > 95 %		EK	

Klinická otázka č. 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.

2.1. Stanovení stádia CLL (staging)

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Po potvrzení diagnózy CLL se má stanovit klinické stadium (staging) podle Bineta nebo Raie.	EK > 95 %		EK	
CLL prognostický index				
Individuální odhad prognózy může být proveden pomocí prognostických skóre.	1a	0	⊕⊕⊕⊕	?

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
B2-mikroglobulin	> 3,5 mg/L	2
Klinické stádium	Rai I-IV nebo Binet B-C	1
Věk	> 65 let	1

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

2.2. Cytogenetika

Pokud je diagnóza CLL potvrzena, jsou počáteční cytogenetická vyšetření indikována pouze v klinicky odůvodněných případech a/nebo v případě potřeby terapie.

2.3. Molekulárně genetické vyšetření

Pokud se má analyzovat prognóza individuálního pacienta, 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.

2.4. Krevní obraz

Při podezření na CLL se má provádět vyšetření krevního obrazu, které zahrnuje minimálně následující parametry: počet bílých krvinek, hemoglobin, počet krevních destiček. Dále má následovat vyšetření diferenciálního počtu leukocytů analyzátorem s absolutní a relativní kvantifikací počtu lymfocytů. Je třeba provést mikroskopické stanovení diferenciálního rozpočtu leukocytů z krevních nátěrů, pomocí něhož je stanovena v rámci popisu lymfocytů zejména diagnosticky relevantní část prolymfocytů. Retikulocyty musí být stanoveny automatem nebo mikroskopicky k posouzení rezervy kostní dřeně, zejména v případech anémií.

Klinická otázka č. 3: Volba terapie první line

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 měřená procentem celkových léčebných odpovědí, dobou do progrese a celkovým přežitím osob s CLL.

3.1. Výběr terapie první linie a počet cyklů

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Indikace k léčbě				
Indikace k léčbě závisí na celkových příznacích nebo na progresi nemoci do stádia Binet C. Ve stádiu Binet A a B je považována za indikaci k léčbě přítomnost alespoň jednoho z následujících kritérií: - 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	**EK** > 75–95 %		**EK**	

Národní portál klinických doporučených postupů
Projekt: Klinické doporučené postupy
Registrační číslo: CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0008221

dobu kratší 6 měsíců, měřeno podle absolutního počtu lymfocytů > 30 x 109/l				
Intenzita dávky a dodržování intervalů léčby				
Při podávání režimu s fludarabinem a cyklofosfamidem plus anti-CD20 protilátkou nebo bendamustinu s anti-CD20 protilátkou nebo chlorambucilu s anti-CD20 protilátkou by se mělo podat 6 cyklů, pokud je terapie pacientem tolerována.	**EK** > 95 %		**EK**	
Před začátkem každého léčebného cyklu by neměly být žádné známky aktivní a nekontrolované infekce.	**EK** > 95 %		**EK**	
V případě nástupu závažných infekcí nebo cytopenie způsobené terapií, která kvůli zpomalené obnově krvetvorby vede k oddálení dalšího cyklu podle výše uvedených kritérií, se má v dalším cyklu snížit dávka chemoterapie o nejméně 25 %.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
V průběhu léčby může dojít k dalšímu snížení dávky, přičemž ale snížení dávky chemoterapie pod 50 % není smysluplné a léčba se má v tomto případě ukončit.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Postavení monochemoterapie				
Chemoimmunoterapie (s ohledem na kontraindikace terapie protilátkami) má být upřednostňována před samotnou chemoterapií. Výstupy: - OS (overall survival, celkové přežití) - PFS (progression free survival, přežití bez progrese) - TRM (treatment related mortality, s terapií spojená mortalita) - Nežádoucí účinky	⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	**A**	⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	↑↑
Postavení chemoimunoterapie				
Chemoimunoterapie se má zakládat na podání anti-CD20 protilátky (81–85). Výstupy: - OS (overall survival, celkové přežití) - PFS (progression free survival, přežití bez progrese) - TRM (treatment related mortality, s terapií spojená mortalita) - Nežádoucí účinky	⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	**A**	⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	↑↑

3.2. Terapie CLL s del (17p)/TP53 mutací

Doporučení/Prohlášení	**GRADE**	**AWMF**	**GRADE**	
	Úroveň	**Síla**	**Úroveň**	**Síla**
Všem pacientům s CLL a del (17p)/TP53 mutací se má nabídnout účast v klinické studii, pokud je studie dostupná a účasti nebrání žádná vstupní a vylučovací kritéria.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Pacientům s del (17p)/TP53 mutací by se měl, 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. - OS (*overall survival*, celkové přežití) - PFS (*progression free survival*, přežití bez progrese) - TRM (*treatment related mortality*, s terapií spojená mortalita) - Nežádoucí účinky	⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	**B**	⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	↑?

3.3. Terapie asymptomatických pacientů versus pacientů se symptomy

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Speciální indikace pro asymptomatické vysoce rizikové pacienty				
U asymptomatických vysoce rizikových pacientů by měla pokračovat strategie watch & wait (sledování a čekání) (121, 122). - OS (*overall survival*, celkové přežití) - PFS (*progression free survival*, přežití bez progrese) - Nežádoucí účinky	⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖	**B**	⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖	**↑?**
Symptomy				
Insuficience kostní dřeně				
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.	**EK** > 95 %		**EK**	
Hepatosplenomegalie				
Zatímco samotná hepatomegalie není terapeutickou indikací, výrazná splenomegalie se zvětšením sleziny > 6 cm pod žeberní oblouk by se měla za terapeutickou indikaci považovat.	**EK** > 95 %		**EK**	
B symptomy				
Pokud jsou u pacienta s CLL přítomny pouze B symptomy, mají se vyloučit jiné příčiny potíží, zejména infekce nebo gastrointestinální, endokrinologická a metabolická onemocnění, než je pro B symptomy zahájena terapie.	**EK** > 95 %		**EK**	
Léčba by se měla zahájit, pokud noční pocení trvá déle než jeden měsíc a pacientovi způsobuje potíže.	**EK** > 95 %		**EK**	
Lymfadenopatie				
Po nedostatečně úspěšné systémové terapii by se měla lokální radioterapie zvětšených lymfatických uzlin v jednotlivých případech považovat za možnou paliativní léčbu.	**EK** > 95 %		**EK**	

3.3.1. Asymptomatičtí pacienty 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. Podobná data jsou k dispozici pro léčbu fludarabinem nebo FCR. Zda je časný začátek léčby novějšími látkami užitečný, je nejasné a v současné době se zkoumá v klinických studiích.

3.4. Význam udržovací terapie

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
U CLL není udržovací nebo konsolidační léčba rituximabem standardní terapií. Udržovací léčba rituximabem by se neměla provádět mimo klinické studie.	**EK** > 95 %		**EK**	

3.5. Význam terapie zahájení při vzestupu MRD (MRD-trigged)

V současnosti studie fáze II zkoumají koncept konsolidační terapie řízené dle MRD. Použití nových látek by však mohlo změnit pojem dosažení hluboké remisie jako cíle léčby, neboť během léčby inhibitory kináz není přítomnost reziduálních lymfocytů v krvi spojena s horší prognózou. 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.

Klinická otázka č. 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 léčivy (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 měřená procentem celkových léčebných odpovědí, dobou do progrese a celkovým přežitím osob s CLL. Rovněž analýza postupů založených na chemoimunoterapii i nových léčivech. Analyzuje indikace ve vztahu k věku a komorbiditám.

4.1. Relabované a refrakterní onemocnění

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Pacientům s relapsem onemocnění se má nabídnout terapie v rámci klinické studie, pokud je vhodná klinická studie k dispozici a účasti nebrání žádná vylučovací kritéria.	EK	> 95 %	EK	
Posouzení odpovědi by se mělo provést nejdříve 2 měsíce po ukončení léčby.	EK	> 95 %	EK	
Diagnostická vyšetření mají zahrnovat podrobné fyzikální vyšetření a diferenciální krevní obraz.	EK	> 95 %	EK	
V běžné praxi by se mělo upustit od biopsie kostní dřeně.	EK	> 95 %	EK	
Biopsie kostní dřeně se má provést při klinické indikaci (např. transformace, přetrvávající cytopenie).	EK	> 95 %	EK	
Při relapsu CLL by se měla provést zobrazovací vyšetření (sonografie nebo CT či MRI) na začátku léčby a po jejím ukončení k posouzení léčebné odpovědi.	EK	> 95 %	EK	
Pravidelné CT/MRI vyšetření v průběhu léčby k detekci asymptomatické progrese by se neměla provádět (162).	EK	> 75–95 %	EK	
Při relapsu nemoci se má provést FISH vyšetření del (17p) a vyšetření mutace TP53.	EK	> 95 %	EK	

4.2. Terapie relapsu

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Indikace k zahájení terapie relapsu				
Jako v případě první linie by se pacientovi měla nabídnout terapie relapsu.	EK		EK	

Národní portál klinických doporučených postupů
Projekt: Klinické doporučené postupy
Registrační číslo: CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0008221

	> 95 %			
Volba terapie relapsu				
Chemoimunoterapie se má upřednostnit před chemoterapií (96). - OS (*overall survival*, celkové přežití) - PFS (*progression free survival*, přežití bez progrese) - TRM (*treatment related mortality*, s terapií spojená mortalita) - Nežádoucí účinky	⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	**A**	⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	↑↑
V případě pozdního relapsu vyžadujícího léčbu (více než jeden rok po ukončení chemoterapie nebo více než dva roky po ukončení chemoimunoterapie) by se měla zopakovat léčba první linie.	**EK** > 95 %		**EK**	
Jako alternativa k chemoimmunoterapii by se měla zvažovat léčba novými látkami (např. ibrutinibem).	**EK** > 95 %		**EK**	
V případě pozdního relapsu vyžadujícího léčbu a přítomnosti del (17p) a/nebo TP53 mutace se má nabídnout terapie ibrutinibem nebo kombinovaná terapie s idelalisibem (s rituximabem nebo ofatumumabem) nebo venetoklax (102, 163–167). - OS (*overall survival*, celkové přežití) - PFS (*progression free survival*, přežití bez progrese) - TRM (*treatment related mortality*, s terapií spojená mortalita) - Nežádoucí účinky	⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	**A**	⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	↑↑
V případě časného relapsu nebo refrakterního onemocnění bez del (17p) nebo TP53 mutace by se měla nemocnému nabídnout léčba ibrutinibem nebo kombinovaná terapie s idelalisibem (s rituximabem nebo ofatumumabem).	**EK** > 95 %		**EK**	
V případě časného relapsu/refrakterního onemocnění a detekce del (17p) nebo TP53 mutace, se má pacientovi nabídnout léčba ibrutinibem, kombinovaná léčba idelalisib s rituximabem nebo ofatumumabem nebo léčba jinou novou látkou, např. venetoklaxem (102, 163–167). - OS (*overall survival*, celkové přežití) - PFS (*progression free survival*, přežití bez progrese) - TRM (*treatment related mortality*, s terapií spojená mortalita) - Nežádoucí účinky	⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ---------- ⊕⊕⊖⊖	**A**	⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ---------- ⊕⊕⊖⊖	↑↑
Při progresi během probíhající léčby inhibitorem kinázy (ibrutinib, idelalisib) má následovat, v případě indikace terapie, léčba venetoklaxem. V případě intolerance ibrutinibu či idelalisibu měla by být léčba převedena na jiný inhibitor kinázy.	**EK** > 95 %		**EK**	
Možnost alogenní transplantace krvetvorných buněk by se měla prodiskutovat s pacienty s CLL, kteří vyžadují léčbu, splňují kritéria pro vysoce rizikové onemocnění (refrakterní onemocnění/časná progrese 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 látku, jako je např. venetoklax. Jiné indikace pro transplantaci kostní dřeně zahrnují selhání léčby inhibitory kináz v relapsu, nesnášenlivost dvou nebo více	**EK** > 95 %		**EK**	

inhibitorů kináz a Richterovu transformaci. Viz. kapitola Transplantace kmenových buněk.		
Léčba ibrutinibem nebo idelalisibem nebo venetoklaxem se má ukončit pouze tehdy, pokud se vyskytnou nežádoucí účinky nebo progrese.	**EK** > 95 %	**EK**
Terapie starších/komorbidních pacientů/pacientů s významnými přidruženými onemocněními		
V případě relabované/refrakterní CLL u starších/komorbidních pacientů se má zvážit s přihlédnutím k charakteristice onemocnění (del (17p); TP53 mutace; čas bez progrese onemocnění; typ předchozích terapií) léčba idelalisibem s rituximabem nebo s ofatumumabem či ibrutinib.	**EK** > 95 %	**EK**
Kromě již zmíněných možností léčby by se měla v závislosti na povaze a závažnosti komorbidit nabídnout nemocnému monoterapie monoklonální protilátkou.	**EK** > 95 %	**EK**
Při volbě inhibitoru kinázy se mají posoudit komorbidity (přidružená onemocnění) a souběžně užívaná medikace.	**EK** > 95 %	**EK**

4.2.1. 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 progrese 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. Obě studie prokázaly zlepšení v přežití bez progrese 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.

Klinická otázka č. 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 měřená procentem celkových léčebných odpovědí, dobou do progrese a celkovým přežitím osob s CLL.

Doporučení/Prohlášení	**GRADE**	**AWMF**	**GRADE**	
	Úroveň	**Síla**	**Úroveň**	**Síla**
Všem pacientům se má 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.	**EK** > 75–95 %		**EK**	

Klinická otázka č. 6: Léčba starších pacientů

P: Všichni starší a komorbidní (CIRS skóre 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 progrese a celkovým přežitím osob s CLL.

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

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Pacientům v dobrém stavu s minimem komorbidit (bez významných přidružených onemocnění) bez del (17p) a/nebo TP53 mutace do věku 65 let se má nabídnout jako léčba první linie intenzivnější chemoimunoterapie sestávající z purinového analoga fludarabinu, alkylační látky cyklofosfamidu a anti-CD20 protilátky rituximabu (FCR). Pacientům v dobrém stavu s minimem komorbidit (bez významných přidružených onemocnění) bez del (17p) a/nebo TP53 mutace starších 65 let se má nabídnout jako léčba první linie chemoimunoterapie sestávající z bendamustinu a anti-CD20 protilátky rituximabu (BR) (81–83, 111). - OS (*overall survival*, celkové přežití) - PFS (*progression free survival*, přežití bez progrese) - TRM (*treatment related mortality*, s terapií spojená mortalita) - Nežádoucí účinky	⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	A	⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	↑↑
Pacientům starším nebo komorbidním (s významnými přidruženými onemocněními) se má nabídnout méně intenzivní chemoimunoterapie sestávající z chlorambucilu v kombinaci s anti-CD20 protilátkou (rituximab, ofatumumab nebo obinutuzumab) nebo alternativně bendamustin s anti-CD20 (84–86, 112, 113). - OS (*overall survival*, celkové přežití) - PFS (*progression free survival*, přežití bez progrese) - TRM (*treatment related mortality*, s terapií spojená mortalita) - Nežádoucí účinky	⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	A	⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	↑↑

6.2. Geriatrické hodnocení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
U starších pacientů s CLL (≥ 65 let) by se mělo před zahájením léčby provést geriatrické hodnocení s cílem rozšířit podklady pro výběr vhodné antileukemické terapie.	EK > 95 %		EK	
Geriatrické hodnocení před léčbou by mělo specificky kvantifikovat komorbidity, kognitivní, pohybový a nutriční deficit, stejně jako autonomní deficity pomocí vhodných testovacích nástrojů.	EK > 95 %		EK	

6.3. Další laboratorní a přístrojová vyšetření u starších pacientů

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
U starších pacientů s CLL (≥ 65 let) by se měla provést další laboratorní a přístrojová vyšetření k odhalení orgánových dysfunkcí pouze tehdy, jsou-li přítomny klinicky relevantní komorbidity; vyšetření by se neměla indikovat před léčbou paušálně.	EK > 95 %		EK	

Klinická otázka č. 7: Význam transplantace krvetvorných kmenových buněk

P: Všichni pacienti s CLL (bez ohledu na pohlaví či etnikum), u nichž je transplantace zvažována.
I: Alogenní transplantace krvetvorných 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 krvetvorných kmenových buněk po myeloablativním režimu.
O: Účinnost transplantace, která je měřená mírou celkových léčebných odpovědí, dobou do progrese a celkovým přežitím osob s CLL.

7.1. Indikace k alogenní transplantaci krvetvorných kmenových buněk u CLL

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
U refrakterního onemocnění a u geneticky definované vysoce rizikové CLL by se mělo uvažovat o alogenní transplantaci krvetvorných kmenových buněk.	EK > 95 %		EK	
U pacientů s dokumentovaným selháním léčby ibrutinibem nebo idelalisibem (s rituximabem nebo ofatumumabem) v situaci relapsu by se mělo uvažovat po nasazení záchranné (salvage) terapie o následné alogenní transplantaci kmenových buněk.	EK > 95 %		EK	

7.2. Provedení transplantace krvetvorných buněk

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Transplanatační příprava pacientů s CLL, kteří odpovídají na léčbu, by se měla provést režimem s redukovanou intenzitou (reduced intensity conditioning, RIC).	EK > 95 %		EK	

Transplantační příprava pacientů s refrakterní CLL by mohla být provedena myeloablativním režimem.	**EK** > 95 %	**EK**
Přípravný režim		
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 by se měla upřednostnit.	**EK** > 95 %	**EK**
Typ dárce: HLA-identický sourozenec versus shodný nepříbuzný dárce		
HLA-identický sourozenec by se měl vždy preferovat jako dárce u alogenní transplantace kmenových buněk u CLL.	**EK** > 95 %	**EK**

Klinická otázka č. 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 progrese a celkovým přežitím osob s CLL.

8.1. Diagnostika

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Symptomy a laboratorní nálezy				
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 by se měly použít jako kontrolní léze pro následné hodnocení průběhu onemocnění.	**EK** > 95 %		**EK**	
Zobrazovací diagnostika				
Pro přesné stanovení rozsahu nemoci a určení místa vhodného pro biopsii se má provést CT/MRI.	**EK** > 95 %		**EK**	
Během biopsie by se mohl použít ultrazvuk a/nebo CT jako užitečné metody kontroly místa odběru.	**EK** > 95 %		**EK**	
FDG-PET/CT má vysokou negativní prediktivní hodnotu. Pokud je obtížné vybrat optimální lézi pro biopsii pro multifokální postižení, mělo by se použít FDG-PET/CT jako vodítko.	**EK** > 95 %		**EK**	
Histologická diagnostika				
Richterova transformace se má histologicky potvrdit. Histopatologická diagnóza by měla být provedena biopsií lymfatické uzliny nebo jiného postiženého orgánu. Pokud je to možné, má biopsie zahrnovat celou lymfatickou uzlinu nebo dostatečný tkáňový materiál (například biopsie větší jehlou). Aspirace tenkou jehlou (cytologie) není dostatečná.	**EK** > 95 %		**EK**	

Primární stanovení diagnózy Richterovy transformace by se mělo provést nebo potvrdit patologem s prokazatelnými zkušenostmi s diagnostikou lymfomů.	**EK** > 95 %	**EK**
Imunhistochemie		
Imunohistochemický panel by měl v případě Richterova syndromu zahrnovat testování CD20 antigenu (terapeutická cílová struktura).	**EK** > 95 %	**EK**
Molekulární patologie		
Klinický význam má zjištění, zda je Richterova transformace klonálně odvozena z CLL. Diagnostika má proto zahrnovat molekulární analýzu klonálního vztahu, pokud je přítomen vstupní vzorek CLL z doby diagnózy nemoci. Je to důležité diferenciálně diagnosticky i prognosticky.	**EK** > 95 %	**EK**

8.2. Terapie

Doporučení/Prohlášení	**Oxford**	**AWMF**	**GRADE**	
	Úroveň	**Síla**	**Úroveň**	**Síla**
Léčba RT má vycházet z principů léčby agresivního non-Hodgkinova lymfomu z B-buněk.	**4**	**A**	⊕⊖⊖⊖	↑↑
V závislosti na předchozích terapiích a profilu nežádoucích účinků by měly být používány režimy s antracyklinem (např. R-CHOP) nebo platinou (např. OFAR).	**2b**	**B**	⊕⊕⊖⊖	↑?
Alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk může prodloužit trvání remisie a přežití v souvislosti s RT a má se nabídnout vhodným pacientům.	**2b až 3b**	**A**	⊕⊕⊖⊖ až ⊕⊖⊖⊖	↑↑
Alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk by se měla provést u RT jako konsolidace.	**2b**	**B**	⊕⊕⊖⊖	↑?
Při nevhodnosti alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk nebo chybějícím dárci by se mohla podávat vysoko-dávková chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných kmenových buněk.	**3b**	**0**	⊕⊖⊖⊖	?
Pokud jde o další léčebné modality, 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 vylučovací kritéria nebrání pacientovi v účasti.	**EK** > 95 %		**EK**	

Klinická otázka č. 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 progrese a celkovým přežitím osob s CLL.

Národní portál klinických doporučených postupů
Projekt: Klinické doporučené postupy
Registrační číslo: CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0008221

9.1. Autoimunitní hemolytická anémie (AHA)

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Diagnostika				
V případě nevysvětleného snížení hemoglobinu, zejména u pacientů s indolentním průběhem CLL, by se měla zvážit diagnóza AIHA s ohledem na ostatní možné diferenciální diagnózy.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
V případě podezření na AIHA by se měl provést Coombsův test a dále laboratorní biochemické vyšetření (nekonjugovaný bilirubin, LDH, haptoglobin) a určení počtu retikulocytů a erytrocytárních fragmentů.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Při etiologicky nejasné anemii by se měl provést nátěr periferní krve a aspirace nebo biopsie kostní dřeně.	**EK** > 75–95 %		**EK**	

9.2. Imunitní trombocytopenie

9.2.1. Diagnostika

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Diagnostika				
U pacientů s CLL by se měla při každém izolovaném snížení počtu trombocytů o polovinu ve srovnání s výchozí hodnotou nebo pod 100 x 10^9/l v krevním obrazu zvážit přítomnost imunitní trombocytopenie.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Před provedením další diagnostiky by se měla vyloučit pseudotrombocytopenie způsobená odběrem do heparinové nebo citrátové krve.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Diferenciální diagnózy se mají vyloučit podrobnou anamnézou, fyzikálním a sonografickým vyšetřením, biochemickým krevním testem, nátěrem periferní krve, aspirací nebo biopsií kostní dřeně, virologickými testy a bakteriologickým vyšetřením.	**EK** > 75–95 %		**EK**	

9.3. Terapie autoimunitní cytopenie

Doporučení/Prohlášení	Oxford	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Terapie autoimunitní hemolytické anémie a imunitní trombocytopenie				
Pacienti se symptomatickou autoimunitní cytopenií asociovanou s CLL (známky krvácení, symptomatická anémie) by se měli nejdříve léčit prednisonem v dávce 1–1,5 mg/kg tělesné hmotnosti.	**4**	**B**	⊕⊖⊖⊖	**↑?**
U imunitní trombocytopenie s krvácením stupně III-IV by se měl 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.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
U pacientů se steroidrezistentní symptomatickou autoimunitní cytopenií by se měla zvážit léčba polyvalentními imunoglobuliny nebo rituximabem v dávce 375 mg/m^2 podávaným v týdenních intervalech.	**4**	**0**	⊕⊖⊖⊖	**?**
Cyklospori A (CsA) v dávce 5–8 mg/kg/den s cílovou plazmatickou hladinou 100–150 ng/ml, stejně jako mykofenolát	**2b**	**0**	⊕⊕⊖⊖	**?**

Národní portál klinických doporučených postupů
Projekt: Klinické doporučené postupy
Registrační číslo: CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0008221

mofetil (MMF), azathioprin a cyklofosfamid by se měl zvažovat pro léčbu autoimunitní cytopenie.				
Terapie refrakterní autoimunitní hemolytické anémie a imunitní trombocytopenie				
V léčbě refrakterní autoimunitní cytopenie by se měla použít anti-CD52 protilátka alemtuzumab nebo režimy s kortikoidy (RCD, RCVP, R-CHOP).	**2b až 3b**	**0**	⊕⊕⊖⊖ až ⊕⊖⊖⊖	**?**
U pacientů se steroidrezistentní autoimunitní hemolytickou anémií nebo imunitní trombocytopenie by se mělo uvažovat o splenektomii, pokud všechna ostatní výše uvedená terapeutická doporučení selhala nebo nejsou vhodná.	**3b**	**0**	⊕⊖⊖⊖	**?**
Purinová analoga by se neměla používat jako monoterapie autoimunitní hemolytické anémie a imunitní trombocytopenie.	**EK** > 75–95 %		**EK**	

9.4. 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.

9.5. Čistá aplázie erytropoézy (PRCA; pure red cell anaemia)

Doporučení/Prohlášení	**Oxford**	**AWMF**	**GRADE**	
	Úroveň	**Síla**	**Úroveň**	**Síla**
Diagnostika PRCA				
Na diagnózu PRCA by se mělo pomýšlet u každého pacienta s CLL s anémií a sníženým počtem retikulocytů.	**EK** > 75–95 %		**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.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Terapie PRCA				
Pokud je PRCA asociovaná s CLL přítomna bez dalších příznaků CLL a vyžaduje léčbu, měla by se nejdříve zahájit léčba prednisonem (1 mg/kg/den).	**4**	**B**	⊕⊖⊖⊖	**↑?**
Cyklosporin A se může použít k léčbě PRCA asociované s CLL.	**4**	**0**	⊕⊖⊖⊖	**?**
Cyklosfamid, antithymocytární globulin (ATG), rituximab, alemtuzumab, intravenózní imunoglobuliny nebo kombinace těchto léků by se měla zvažovat při léčbě PRCA asociované s CLL.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Purinová analoga jako monoterapie PRCA by se neměla používat.	**EK** > 75–95 %		**EK**	

9.6. Terapie cytopenie při aktivní CLL

Doporučení/Prohlášení	**Oxford**	**AWMF**	**GRADE**	
	Úroveň	**Síla**	**Úroveň**	**Síla**
Pokud autoimunitní cytopenie u aktivní CLL vyžaduje léčbu, má se léčit i základní onemocnění.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Kombinace bendamustinu a rituximabu (BR) a jiných chemoimunoterapií se může použít k léčbě autoimunitních cytopenií u CLL vyžadující léčbu.	**3b**	**0**	⊕⊖⊖⊖	**?**

Klinická otázka č. 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.

10.1. Význam imunoglobulinů

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Profylaktické podání intravenózního imunoglobulinu by se mělo použít u vybraných pacientů s CLL s předchozími bakteriálními život ohrožujícími infekcemi a hladinou IgG v séru nežší než 3 g/l. Dávkování se řídí účinností a hladinami IgG a nemělo by být nižší než 250 mg/kg podávaných každé 3–4 týdny (384). - Infekce - Nežádoucí účinky	⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	B	⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	↑?

10.2. Profylaxe infekce v rámci specifické léčby CLL

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
V profylaxi infekce při terapii konkrétními léčivy (např. idelalisib, alemtuzumab) se má důsledně dodržovat doporučení týkající se těchto léčiv.	EK > 95 %		EK	
Kvantifikace CD4+ T lymfocytů průtokovou cytometrií při a po léčbě látkami způsobujícími výraznou lymfopenii by se měla použít k odhadu délky profylaktické terapie.	EK > 95 %		EK	

10.3. Sport

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
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 onemocnění starších pacientů, kde nehybnost může rychle vést ke ztrátě svalové hmoty, mělo by se těmto pacientům dát odpovídající doporučení týkající se fyzické aktivity (391). - Mortallita - Kvalita života - Únava - Nežádoucí účinky	⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖	B	⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖	↑?

10.4. Doplňkové a alternativní léčebné postupy a výživa

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Doplňkové a alternativní léčebné postupy				
Lékař během konzultace s pacientem by se měl cíleně ptát na téma doplňkových a alternativních léčebných postupů.	EK > 95 %		EK	

Ošetřující lékař se má cíleně ptát na současně užívané léky (včetně léků bez předpisu a doplňků stravy) a na stravovací návyky.	**EK** > 95 %	**EK**
Od alternativních lékařských přístupů se má pacient odrazovat kvůli nedostatku důkazů o účinnosti těchto postupů.	**EK** > 95 %	**EK**
Nebyl prokázán terapeutický přínos výživových doplňků, imunostimulačních přípravků, fytoterapeutik, tradiční čínské medicíny, homeopatie, hypnózy, vizualizace, akupunktury nebo hojivých doteků (healing touch).	**EK** > 95 %	**EK**
Zvláště kvůli imunomodulačnímu účinku a nemožnosti posoudit riziko léčby se nemá u pacientů s CLL provádět léčba jmelím (Viscum album).	**EK** > 95 %	**EK**
Výživa		
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.	**EK** > 95 %	**EK**
Zjištěné deficity vitamínů (např. nedostatek vitamínu D) by se měly substituovat.	**EK** > 95 %	**EK**
Pokud se vyskytne podezření na podvýživu (je nutný pravidelný screening), mělo by se 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).	**EK** > 95 %	**EK**
Nemocným se má nabízet výživové poradenství k zajištění co nejpřirozenější a vyvážené stravy zabraňující vzniku podvýživy.	**EK** > 95 %	**EK**
Nutriční stav by se měl pravidelně zaznamenávat.	**EK** > 95 %	**EK**

10.5. Faktory ovlivňující kvalitu života

Doporučení/Prohlášení	**GRADE**	**AWMF**	**GRADE**	
	Úroveň	**Síla**	**Úroveň**	**Síla**
Pokud jde o kvalitu života, měly by se systematicky sledovat nežádoucí účinky terapie a hledat řešení, jak je zmírnit.	**EK** > 95 %		**EK**	
Odborníci na psychosociální nebo psychoonkologické a geriatrické poradenství a podporu by mohli pomoct při zjištění problémů a jejich řešení.	**EK** > 95 %		**EK**	

10.6. Význam paliativních opatření

Doporučení/Prohlášení	**GRADE**	**AWMF**	**GRADE**	
	Úroveň	**Síla**	**Úroveň**	**Síla**
Všichni pacienti s pokročilou a symptomatickou CLL se mají informovat o paliativní péči.	**EK** > 95 %		**EK**	

Klinická otázka č. 11: Časový plán a rozsah

P: Všichni pacienti s CLL (bez ohledu na věk, pohlaví či etnikum).
I: Tříměsíční intervaly kontrol krevního obrazu a klinických vyšetření.
C: Šestiměsíční 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.

11.1. Následná péče

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
Kontroly po protinádorové terapii				
V prvním roce po chemoterapii/chemoimunoterapii se mají všichni pacienti sledovati každé 3 měsíce.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Při výskytu toxicity po protinádorové terapii se mají intervaly kontrol individuálně upravit.	**EK** > 95 %		**EK**	
Během léčby inhibitory kináz by se měly provádět pravidelné a trvalé kontroly, aby se včas zachytila případná progrese, ale i obtíže pacienta při užívání léků.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Případná úprava intervalu kontrol a vyšetření by měla odrážet stav remise, prognostické faktory a potřeby pacienta.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Následná péče při dosažení kompletní remise (CR)				
U pacientů s klinickou CR, zejména při současně příznivých prognostických faktorech (mutovaný IGHV, nepřítomná TP53 mutace/delece, nepřítomná del (11q)), by se mohla, po častějších tříměsíčních kontrolách v prvním roce pro možné komplikace, provádět následná vyšetření od druhého roku v intervalech po 6 měsících.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Následná péče při parciální remisi (PR)				
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 IGHV, TP53 mutace/deletace) dosáhli pouze parciální remise, a tím vyšší pravděpodobnosti relapsu, by se měli sledovat častěji. Doporučují se kontroly trvale ve tříměsíčních intervalech.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Diagnostika v rámci následné péče				
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.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Fyzikální vyšetření by mělo zahrnovat hodnocení všech lokalizací lymfatických uzlin a vyšetření jater a sleziny.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Pravidelné zobrazení CT/MRI by se nemělo provádět, pokud nedošlo k Richterově transformaci.	**EK** > 95 %		**EK**	
Podle potřeby by se mělo použít ultrazvukové vyšetření břicha k posouzení velikosti jater, sleziny a břišních lymfatických uzlin.	**EK** > 95 %		**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.	**EK** > 75–95 %	**EK**

11.2. Prevence, incidence a včasná detekce sekundárních malignit

Doporučení/Prohlášení	**GRADE**	**AWMF**	**GRADE**	
	Úroveň	**Síla**	**Úroveň**	**Síla**
Vzhledem ke zvýšenému riziku sekundárních malignit mají všichni pacienti s CLL využívat nabízených a věku odpovídajících screeningových programů.	**EK** > 95 %		**EK**	
Pacientům s CLL se má doporučovat pravidelná návštěva u dermatologa a pravidelné samovyšetření kůže.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Všem pacientům se má doporučit, aby se zdrželi užívání nikotinu.	**EK** > 75–95 %		**EK**	
Příčina déletrvající myelosuprese (> 8 týdnů) po léčbě FCR nebo po dalších intenzivních chemoimunoterapiích by se měla objasnit punkcí kostí dřeně.	**EK** > 75–95 %		**EK**	

11.3. Vakcinace

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.

Kompletní klinický doporučený postup pro diagnostiku, terapii a následnou péči u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL) je dostupný na:
https://kdp.uzis.cz/res/guideline/kdp-pro-diagnostiku-terapii-naslednou-peci-u-pacientu-s-chronickou-lymfocytarni-leukemii-cll-final.pdf