

## **Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukémie (verze 28. 4. 2026)**

Špaček M<sup>1</sup>, Šimkovič M<sup>2</sup>, Pospíšilová Š<sup>3,4</sup>, Lysák D<sup>5</sup>, Papajík T<sup>6</sup>, Urbanová R<sup>6</sup>, Brejcha M<sup>7</sup>, Móciková H<sup>8</sup>, Smolej L<sup>2</sup> a Doubek M<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>3</sup>Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>4</sup>Ústav lékařské genetiky a genomiky LF MU a FN Brno

<sup>5</sup>Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

<sup>6</sup>Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

<sup>7</sup>Hematologické oddělení, Nemocnice AGEL Nový Jičín, a.s.

<sup>8</sup>Hematologická klinika 3. LF UK a FNKV Praha

### **Konflikt zájmů**

MŠp – AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, Johnson&Johnson, Eli Lilly, Swixx Biopharma (honoráře za přednáškovou činnost a konzultace, cestovní granty).

MŠi – honoráře za přednáškovou činnost, konzultace, členství v odborných poradních sborech a/nebo úhradu cestovních nákladů od společností AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, Eli Lilly, Johnson&Johnson a Swixx Biopharma. Zkoušející v klinických studiích s podporou společností AbbVie, Ascentage Pharma, AstraZeneca, BeiGene, Janssen, Loxo Oncology, Merck Sharp & Dohme a Eli Lilly.

DL – AstraZeneca, AbbVie, BeiGene, Johnson&Johnson, Eli Lilly, Swixx Biopharma (honoráře za přednáškovou činnost a konzultace, cestovní granty).

TP – AstraZeneca, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Johnson&Johnson, Novartis, Swixx Biopharma (honoráře za přednáškovou činnost a konzultace, cestovní granty).

MB – AstraZeneca, AbbVie, Johnson&Johnson (honoráře za přednáškovou činnost a konzultace, cestovní granty).

HM – AstraZeneca, AbbVie, Johnson&Johnson, Lilly, Takeda, Roche, BMS, (honoráře za přednáškovou činnost a konzultace, cestovní granty).

LS – AbbVie, Eli Lilly, Johnson&Johnson (honoráře za přednáškovou činnost, cestovní granty).

MD – AOP Orphan, Amgen, AstraZeneca, AbbVie, BeiGene, Johnson&Johnson, Lilly, Swixx Biopharma (honoráře za přednáškovou činnost a konzultace, cestovní granty).

Další autoři (ŠP, RU) prohlašují, že nemají žádný relevantní konflikt zájmů.

## 1. Stanovení diagnózy CLL

Diagnóza chronické lymfocytární leukémie je stanovena dle doporučení *International Workshop on CLL* (IWCLL) na základě **vyšetření krevního obrazu s mikroskopickým rozpočtem a průtokové cytometrie** periferní krve [1]. Diagnostika vyžaduje přítomnost minimálně  $5 \times 10^9/l$  B lymfocytů v periferní krvi s průkazem charakteristického imunofenotypu a klonality průtokovou cytometrií. V krevním nátěru jsou nacházeny převážně malé, zralé lymfocyty s úzkým lemlem cytoplazmy a kondenzovaným jádrem bez jadérka; může se vyskytovat příměs větších, atypických lymfocytů s naštipnutým jádrem nebo prolymfocytů (tabulka 1). Vzhledem k tomu, že maligní klon je možno jednoznačně identifikovat v periferní krvi, není pro stanovení diagnózy CLL nutné vyšetření kostní dřeně či mízní uzliny. Vyšetření kostní dřeně je zpravidla prováděno k objasnění etiologie anémie či trombocytopenie – odlišení infiltrace při CLL, autoimunitní příčiny apod. Exstirpace a histologické vyšetření mízní uzliny je indikováno v případě, kdy není diagnóza CLL jednoznačná (např. netypický imunofenotyp) či při podezření na transformaci do jiné lymfoproliferace (Richterův syndrom) [1].

Buňky CLL mají charakteristický imunofenotyp definovaný koexpresí znaků CD5, CD19 a CD23. K cytometrické diagnóze CLL a diferenciální diagnostice je možno využít skórovací systém *Royal Marsden* založený na expresi pěti povrchových znaků nádorových lymfocytů (tabulka 2) [2]. Většina případů CLL má vysoké skóre (4–5 bodů), ostatní B-lymfoproliferace mají skóre nízké (0–2 body). Diferenciálně diagnosticky je třeba od CLL odlišit zejména leukemizovaný lymfom z plášťových buněk, případně další CD5 pozitivní B-lymfoproliferace. K odlišení CLL od ostatních lymfoidních malignit může dobře posloužit znak CD200, který je u CLL silně exprimován, znak CD20, který je exprimován slabě, a dále znaky CD43, CD79b, CD81, CD10 a ROR1 [3].

Lymfom z malých lymfocytů (*small lymphocytic lymphoma*, SLL) má identický imunofenotyp jako CLL; nejzásadnějším rozdílem vůči CLL je nesplnění kritéria periferní lymfocytózy. Aktuální klasifikace Světové zdravotnické organizace uvádí CLL a SLL jako společnou jednotku CLL/SLL [4]. Diagnóza SLL by v případě nepřítomnosti klonu v periferní krvi či kostní dřeni měla být potvrzena histologickým vyšetřením mízní uzliny, pokud je to možné. Pokud je v rámci SLL přítomna cytopenie způsobená infiltrací kostní dřeně, mělo by onemocnění být podle doporučení IWCLL 2018 považováno za CLL bez ohledu na počet lymfocytů v periferní krvi [1].

Nález klonální B lymfocytózy  $<5 \times 10^9/l$  s imunofenotypem typickým pro CLL, ale bez současné lymfadenomegalie a organomegalie, cytopenie nebo B-příznaků definuje monoklonální B

lymfocytózu (MBL), která je prekancerózou CLL. V 1–2 % případů ročně může MBL progredovat do CLL, která vyžaduje léčbu. Jde o případy MBL s vysokými počty lymfocytů (nad  $0,5 \times 10^9/l$ ; tzv. *high-count* MBL) [5].

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

Při diagnóze onemocnění se stanovuje na základě fyzikálního vyšetření a vyšetření krevního obrazu klinické stádium dle Raie nebo Bineta (tabulka 3) [6 7]. Minimální sadu vyšetření doporučených v době diagnózy CLL shrnuje tabulka 4 [8].

## 3. Prognostická vyšetření u CLL

Vzhledem k mimořádné klinické variabilitě nemocných s CLL, a to i v rámci jednoho klinického stádia, je doporučeno u nemocných, kteří jsou kandidáty intenzivní/cílené léčby, zvážit vyšetření umožňující individuální prognózu zpřesnit. Mezi ně patří zejména: vyšetření genetických aberací **fluorescenční *in situ* hybridizací** (FISH – delece 13q, 11q, 17p, trisomie 12), stanovení **mutačního stavu genů pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (IGHV)** a vyšetření **mutací genu *TP53*** [8 9 10 11 12]. Tyto prognostické faktory mají zásadní vliv na délku období bez léčby, období do progresu a celkové přežití. V současné době je proto u nemocných s CLL doporučeno provést vyšetření chromozomálních abnormalit pomocí FISH, zejména deleci 17p a analýzu mutací *TP53* před zahájením 1. linie léčby a také před každou novou linií léčby [1]. Prognostický význam minoritních klonů s mutacemi *TP53*, které jsou zjištěné metodou sekvenování nové generace (Next Generation Sequencing, NGS), není v éře cílené léčby jednoznačný, nicméně v některých případech mohou být jedním z faktorů ovlivňujících výběr terapie. Klasické Sangerovo sekvenování proto lze nadále v běžné praxi využít pro vyšetřování mutací *TP53*, ale pokud je to možné, mělo by být již preferováno NGS, které má vyšší citlivost a umožňuje detekci minoritních mutovaných klonů [13].

Význam mutací genů *BIRC3*, *NOTCH1*, *SF3B1*, *MYD88* a dalších, je v současné době intenzivně zkoumán; vyšetření těchto mutací není v současné době vyžadováno pro běžnou praxi [1 8]. V posledních letech byla publikována data poukazující na negativní prognostický a prediktivní význam **komplexního karyotypu** (definovaného jako 3 a více chromozomových změn), proto je vhodné u nemocných s CLL provádět kromě FISH rovněž vyšetření karyotypu periferní krve po stimulaci mitogeny (např. CpG oligonukleotidy a interleukinem-2) a výsledky vyhodnotit podle doporučení a platné cytogenetické nomenklatury [14 15 16 17]. Význam prognostických (ovlivňujících celkové přežití) a prediktivních (predikujících výsledky terapie) genetických faktorů u pacientů s CLL shrnuje tabulka 5.

Za účelem definování nejvýznamnějších faktorů bylo pro CLL pacienty vytvořeno několik prognostických skórovacích systémů. Mezinárodní tým vedený prof. Hallekem publikoval metaanalýzu zahrnující data z 8 randomizovaných klinických studií, která identifikovala 5 nezávislých prognostických faktorů: delece a/nebo mutace *TP53* genu, přítomnost somatických hypermutací IGHV, hladina sérového  $\beta_2$ -mikroglobulinu, klinické stádium a věk [18]. Tento **Mezinárodní prognostický index (IPI, International Prognostic Index)** tak zahrnuje klinické, biochemické i genetické faktory. Původní CLL-IPI bylo vytvořeno v éře chemoimunoterapie a dobře odlišovalo čtyři skupiny podle přežití v 5 letech. I při použití cílených léků si CLL-IPI udrželo svůj význam v predikci PFS, nicméně jeho dopad na predikci celkového přežití se zdá být omezený (tabulka 6) [19]. Pro nemocné diagnostikované v časném stádiu Binet A lze využít k odhadu výše rizika progresu k léčbě prognostický index IPS-E, který využívá jako prognostické faktory mutační stav IGHV, přítomnost hmatných uzlin a absolutní počet lymfocytů  $> 15 \times 10^9/l$ , či upravenou verzi AIPS-E (Adjusted IPS-E) využívající kombinaci mutačního stavu IGHV, přítomnosti delece 11q / delece 17p při vyšetření FISH a absolutní počet lymfocytů  $> 15 \times 10^9/l$  [20]. Prognostické indexy pro nemocné v časném stádiu jsou shrnuty v tabulce 7.

#### **4. Vyšetření zobrazovacími metodami u CLL**

Zobrazovací vyšetření u CLL mají velký význam nejen vzhledem k častému výskytu nitrobřišní lymfadenopatie. Je vhodné v rámci stanovení rozsahu onemocnění před léčbou a při hodnocení léčebné odpovědi provádět CT hrudníku a břicha, eventuálně v některých případech alespoň ultrasonografii břicha a RTG hrudníku [1 21 22 23]. Zobrazovací vyšetření při stanovení diagnózy není obecně vyžadováno, ale je vhodné provést, pokud je to klinicky indikované. Vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET, PET/CT, PET/MR) je u CLL indikováno jen v případě podezření na Richterovu transformaci (viz kapitolu 8).

#### **5. Léčba CLL**

Léčba nemocných s CLL mimo klinické studie je individuální s přihlédnutím ke všem okolnostem aktuálního stavu nemocného, přidruženým onemocněním, přáním apod. Vzhledem k tomu, že pouze klinický výzkum vede ke zlepšování výsledků léčby, měla by být každému vhodnému nemocnému s CLL nabídnuta účast v některé z klinických hodnocení probíhajících v České republice. Zásadní je dobrá komunikace mezi regionálními hematologickými pracovišti a centry vysoce specializované hematologické péče pro dospělé. Velice důležité

je do těchto center včas odeslat mladší nemocné s vysoce nepříznivým průběhem CLL ke zvážení alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk.

### 5.1. Indikace k léčbě CLL

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

K definici **aktivního onemocnění** a zahájení léčby je nutné splnit nejméně jedno z následujících kritérií:

1. Průkaz progresivního selhání kostní dřeně, které se projevuje rozvojem nebo zhoršením anémie a/nebo trombocytopenie.
2. Masivní (tj. >6 cm pod levým žeberním obloukem) nebo progresivní nebo symptomatická splenomegalie.
3. Masivní lymfadenopatie (tj. >10 cm v nejdelším průměru) nebo progresivní nebo symptomatická lymfadenopatie.
4. Progresivní lymfocytóza se vzestupem >50 % během 2 měsíců nebo doba zdvojnásobení počtu lymfocytů (LDT) kratší než 6 měsíců. Zejména u nemocných s úvodní lymfocytózou pod  $50 \times 10^9/l$  je třeba vyloučit jiné faktory, které mohou přispívat k lymfocytóze nebo lymfadenopatii, např. infekce. Progrese lymfocytózy se může u některých nemocných zpomalit, proto je vhodné zejména při absenci ostatních známek aktivity CLL pečlivě sledovat klinický vývoj.
5. Autoimunitní anémie a/nebo trombocytopenie špatně odpovídající na kortikosteroidy nebo jinou standardní léčbu.
6. Nejméně jeden z následujících systémových příznaků souvisejících s onemocněním:
  - a. Nechtěný úbytek hmotnosti  $\geq 10\%$  v průběhu předchozích 6 měsíců
  - b. Významná únava (tj. výkonnostní stav dle ECOG 2 nebo horší, nemožnost pracovat nebo provádět obvyklé činnosti)
  - c. Horečky nad  $38\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 2 nebo více týdnů bez průkazu infekce
  - d. Noční pocení po dobu delší než 1 měsíc bez průkazu infekce

**Autoimunní hemolytická anémie a autoimunní trombocytopenie** nejsou indikací k cytoredukční léčbě, nejsou-li současně splněna jiná kritéria aktivity CLL. Nemocní s

autoimunními cytopeniemi by měli být léčeni imunosupresivní léčbou, např. kortikoterapií. **Hypogamaglobulinémie nebo monoklonální/oligoklonální paraproteinémie** není sama o sobě důvodem zahájení léčby. U nemocných s CLL může být značně zvýšený počet leukocytů, avšak u CLL jsou příznaky z leukostázy velmi vzácné. Proto by neměl být absolutní počet leukocytů používán jako samostatný indikátor léčby u asymptomatických nemocných. Samotná přítomnost nepříznivých prognostických faktorů (nemutované IGHV geny, delece 17p/mutace *TP53* apod.) bez klinické aktivity CLL není indikací k zahájení léčby [1 21].

## 5.2. Vyšetření před léčbou

Před zahájením léčby je vhodné provést tato vyšetření:

1) **Stanovení rozsahu onemocnění:** fyzikální vyšetření a CT hrudníku a břicha. Vyšetření CT je nezbytné zejména před terapií BCL2 inhibitory k posouzení rizika syndromu z rozpadu nádoru (*tumor lysis syndrome*, TLS). V některých případech lze eventuálně provést alespoň ultrasonografii břicha a RTG hrudníku. Vyšetření kostní dřeně je vhodné zejména u nemocných s anémií či trombocytopenií k posouzení etiologie, pokud není jasná souvislost s progresí CLL. Dále je doporučeno provést vyšetření FISH, zejména delece 17p a mutační analýzu *TP53*, jejichž přítomnost může ovlivnit volbu léčby [1].

2) **Vyšetření nutná ke stanovení bezpečnosti léčby:** kromě základních biochemických ukazatelů zejména Coombsův (antiglobulinový) test + ukazatele hemolýzy (bilirubin, laktátdehydrogenáza, retikuloocyty, haptoglobin) [1 8]. Dále vyšetřujeme sérologie virových hepatitid k vyloučení chronické hepatitidy B a C (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total a IgM, anti-HCV); v některých případech také sérologii cytomegaloviru (CMV), eventuálně sérologii HIV [8]. Velmi důležité je stanovení funkce ledvin, zejména vzhledem k riziku TLS, použít lze např. vypočtenou clearance kreatininu dle Cockcroftovy a Gaultovy rovnice [24].

3) **Posouzení celkového stavu a přidružených onemocnění** je velice důležité pro stanovení cílů léčby [25]. Významná část nemocných s CLL má již v době diagnózy významná přidružená onemocnění, jejichž počet či závažnost ovlivňují celkové přežití [25 26 27]. Důležitější než kalendářní je biologický věk. Stanovujeme výkonnostní stav dle ECOG, vhodné je však také posoudit počet a závažnost přidružených onemocnění. Je možno využít např. systém *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) [28 29]. Zejména v éře chemoimunoterapie nebo v rámci klinických studií byli rozlišováni nemocní v dobrém stavu bez závažných přidružených onemocnění („*fit*“) s CIRS  $\leq 6$  bodů a nemocní s významnými přidruženými onemocněními s CIRS  $> 6$  bodů. V současné době při převažující cílené terapii již nemá toto rozlišování zpravidla význam.

4) Zásadní je také vzít v úvahu **preferenci nemocného**. Cíle a představy lékaře a nemocného se nemusí vždy shodovat, proto je důležité s nemocným prodiskutovat všechny vhodné možnosti léčby a podrobně vysvětlit výhody a nevýhody jednotlivých postupů.

### 5.3. Hodnocení léčebné odpovědi

Řídí se doporučeními IWCLL [1]. V případě kontinuálně podávané terapie je zapotřebí opakované posouzení léčebné odpovědi během léčby. Hodnocení léčebné odpovědi se opírá o fyzikální vyšetření a vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů. Tato vyšetření mohou být doplněna o vyšetření kostní dřeně a vyšetření zobrazovacími metodami. Ideálním cílem léčby je dosažení kompletní remise (CR). Jednotlivé kategorie **léčebné odpovědi** a jejich definice jsou shrnuty v tabulce 8. Vzhledem k tomu, že preparáty zasahující do signalizace B-buněčného receptoru způsobují redistribuci maligních lymfocytů z mízních uzlin do periferní krve s následnou lymfocytózou, která může být přechodná v úvodu léčby, ale také může trvat i řadu měsíců, byla navržena nová kategorie „částečná odpověď s lymfocytózou“ (PR-L) [30]. Jde o případ, kdy nemocný nesplní kritérium PR z důvodu lymfocytózy vyvolané léčbou. Tato kategorie slouží zejména k tomu, aby nemocným v léčbě inhibitory BCR nebyla předčasně ukončena léčba; PR s lymfocytózou by neměla být považována za progresi CLL [30].

**Definice kompletní remise (CR):** splněna veškerá kritéria skupiny A i B a nemocný nesmí mít systémové příznaky spojené s CLL. Vyšetření kostní dřeně není nezbytně nutné pro hodnocení kompletní remise mimo klinické studie.

**Definice parciální remise (PR):** splněna nejméně 2 kritéria ze skupiny A + nejméně jedno kritérium ze skupiny B.

**Definice stabilní choroby (SD):** nedosažení léčebné odpovědi (tedy CR či PR), zároveň nejsou splněna kritéria progresivní choroby.

**Definice progresivní choroby (PD):** splněno nejméně jedno z kritérií skupiny A či B.

Pro splnění definice CR a PR musí být hodnocené parametry stabilní nejméně 2 měsíce.

**Kompletní remise s neúplnou restitucí krevního obrazu (CRi)** je definována stejně jako CR, je však přítomna reziduální cytopenie po léčbě (snížený ANC a/nebo hemoglobin a/nebo trombocyty).

Pokud bylo dosaženo PR na základě hodnocení krevního obrazu a organomegalie, je vyšetření kostní dřeně irelevantní, neboť nezmění kategorii léčebné odpovědi.

Do kategorie „progresivní choroba“ se řadí také transformace do lymfoproliferace vyšší malignity (Richterův syndrom).

**Relaps** je stav, kdy u nemocného, jenž dosáhl po léčbě CR nebo PR, dojde za  $\geq 6$  měsíců od skončení léčby k progresi nemoci (viz definice PD). **Refrakterní** onemocnění je definováno jako nedosažení CR nebo PR či relaps/progrese do 6 měsíců od ukončení léčby.

#### 5.4. Léčba 1. linie

Léčebná doporučení zahrnují léky registrované v ČR pro léčbu CLL (pokud není výslovně uvedeno jinak), ale bez ohledu na úhradové podmínky v ČR. Omezení úhrady ze zdravotního pojištění uvádíme v poznámkách, ale doporučujeme vždy zkontrolovat aktuální stav úhrady na stránkách SÚKL (<https://sukl.gov.cz>). Volba vhodného léčebného režimu je dána celkovým stavem, komorbiditami, věkem pacienta, přítomností delece 17p/mutace *TP53*, mutačním stavem IGHV, pacientovými preferencemi či dostupností léčby. Přehled hlavních možností pro 1. linii léčby je uveden v tabulce 9.

#### Pacienti bez delece/mutace *TP53* genu

Zejména v první linii léčby je vždy vhodné nejdříve zvážit časově omezenou cílenou terapii, která proti kontinuální terapii má řadu výhod, vyplývajících z fixní délky léčby (nízké riziko vzniku rezistentních klonů, bez dlouhodobé kumulace nežádoucích účinků apod.). Publikovaná data ze studie CLL17 navíc poprvé prokázala v přímém srovnání v první linii non-inferioritu v PFS časově omezené terapie (ibrutinib + venetoklax nebo venetoklax + obinutuzumab) proti kontinuální léčbě ibrutinibem [31].

Kombinace ibrutinib + venetoklax<sup>a</sup> (3 cykly ibrutinib, poté 12 cyklů ibrutinib + venetoklax) byla schválena pro léčbu CLL na základě studie fáze III GLOW (starší/komorbidní pacienti) a kohorty s fixní délkou léčby ve studii fáze II CAPTIVATE (mladší pacienti) [32 33]. Jednou z výhod tohoto režimu je plně perorální aplikace zpravidla bez nutnosti hospitalizace, na druhou stranu je potřeba opatrně zvažovat indikaci zejména u starších pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem.

Venetoklax + obinutuzumab<sup>b</sup> je dalším časově omezeným režimem (venetoklax po dobu 12 cyklů) který lze na základě randomizovaných studií CLL14 a GAIA-CLL13 použít jak u starších/komorbidních pacientů, tak u mladších nemocných [34 35].

---

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

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

Recentně byla schválena pro léčbu CLL v první linii kombinace akalabrutinib + venetoklax ± obinutuzumab<sup>c</sup>, a to podle výsledků randomizované studie AMPLIFY (2 cykly akalabrutinib, poté 12 cyklů akalabrutinib + venetoklax) [36].

Na základě výsledků randomizovaných studií RESONATE-2, ELEVATE-TN a SEQUOIA je v léčbě první linie možno použít rovněž akalabrutinib ± obinutuzumab, ibrutinib a zanubrutinib také u nemocných bez defektu *TP53*, v tomto případě je však nutno žádat o schválení revizního lékaře [37 38 39 40].

Chemoimunoterapie FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab) by již neměla být používána při vědomí nižší účinnosti proti cílené léčbě a signifikantní toxicity, včetně vyššího rizika vzniku sekundárních malignit [41 42]. Zcela výjimečně lze zvážit pouze při nedostupnosti cílené léčby, a to jen u nemocných s prognosticky příznivým genetickým profilem (mutovaný stav IGHV, bez dysfunkce *TP53*) [43].

U významně starších pacientů s výraznými komorbiditami, lze při nevhodnosti cílené léčby použít obinutuzumab + chlorambucil, a to především v případě mutovaného stavu IGHV [44 45]. Mezi další léčebné možnosti patří režim RCD (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy, zejména pokud je progresse CLL provázena autoimunitní cytopenií (autoimunitní hemolytická anémie, imunitní trombocytopenie) [46 47 48]. U těžce komorbidních nemocných, u kterých lze očekávat krátké přežití z důvodu přidružených onemocnění, je cílem léčby ovlivnění symptomů CLL s minimem nežádoucích účinků. Lze využít např. rituximab + chlorambucil [49], nízkodávkovaný chlorambucil v monoterapii, nízkodávkovaný cyklofosfamid v monoterapii či nízkodávkovanou kortikoterapii.

### **Pacienti s delecí 17p/mutací *TP53***

V současné době nejsou k dispozici dostačující data z randomizovaných studií přímo porovnávající kontinuální a časově omezenou terapii u nemocných s aberací *TP53*, nicméně převládá konsenzus, že kontinuální léčba BTK inhibitory může u těchto pacientů poskytnout delší kontrolu nemoci [43]. V případě přítomnosti delece 17p a/nebo mutace *TP53* je proto preferována kontinuální léčba BTK inhibitory, tj. akalabrutinib, ibrutinib nebo zanubrutinib [37 38 40 50 51]. Zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib). Další možností jsou časově omezené kombinace ibrutinib + venetoklax<sup>d</sup> nebo venetoklax + obinutuzumab [34 32 33].

---

<sup>c</sup> T.č. nemá úhradu ze zdravotního pojištění.

<sup>d</sup> Úhrada t.č. pouze pro nemocné, kteří nemají zjištěnou del(17p) ani mutaci *TP53*.

## 5.5. Léčba relapsu/refrakterní CLL

Hlavní léčebné možnosti (řazené dle abecedy):

- akalabrutinib [52 53]
- ibrutinib [54 55]
- idelalisib + rituximab [56 57]
- pirtobrutinib [58]
- venetoklax + rituximab [59 60]
- zanubrutinib [61]

Kombinace venetoklax + rituximab představuje v současnosti v relapsech jedinou dostupnou možnost časově omezené terapie (venetoklax se podává po dobu 24 měsíců). BTK inhibitory (akalabrutinib, ibrutinib, pirtobrutinib, zanubrutinib), PI3K $\delta$  inhibitor (idelalisib) a venetoklax v monoterapii se podávají kontinuálně do progresu či neakceptovatelné toxicity. Přehled hlavních možností pro léčbu relapsu/refrakterní CLL je uveden v tabulce 10.

Volba vhodného léčebného režimu je podobně jako v první linii dána celkovým stavem, komorbiditami, preferencemi nemocného atd. Navíc je také zásadní, jakou měl pacient předchozí terapii, jaká byla léčebná odpověď a délka jejího trvání. V případě časově omezené cílené terapie, tj. u režimů s venetoklaxem, není v současné době jednoznačně stanovena minimální délka trvání odpovědi, po které lze léčbu s venetoklaxem zopakovat. Lze předpokládat, že by trvání odpovědi mělo být alespoň 2-3 roky. V případě krátkého trvání odpovědi po terapii režimem s venetoklaxem, progresu na této terapii, nebo ukončení léčby venetoklaxem z důvodu toxicity, jsou hlavní možností léčby kovalentní BTK inhibitory (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib).

V případě předchozí terapie BTK inhibitory je rozhodující, z jakého důvodu byla terapie ukončena. Pokud byl kovalentní BTK inhibitor vysazen pro nežádoucí účinky, potom lze zvážit terapii alternativním kovalentním BTK inhibitorem. Pokud se jednalo o progresi na kovalentním BTK inhibitoru, potom je hlavní léčebnou možností venetoklax + rituximab nebo pirtobrutinib<sup>e</sup> [58 62]. Kontinuální terapii venetoklaxem<sup>f</sup> v monoterapii lze zvážit u pacientů po selhání léčby BCR inhibitory, a to zejména v případě přítomnosti delece 17p a/nebo mutace *TP53* [63].

---

<sup>e</sup> Léčba nemá t.č. v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.

<sup>f</sup> Venetoklax v monoterapii nemá t.č. stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.

Novou léčebnou možností jsou nekovalentní BTK inhibitory, které mají významnou účinnost i v případě selhání předchozího kovalentního BTK inhibitoru. Pirtobrutinib byl recentně schválen pro léčbu pacientů s CLL, kteří podstoupili předchozí léčbu inhibitorem BTK [58]. V případě progresu na terapii BTK inhibitory může být v některých případech užitečné vyšetření BTK a PLCG2 mutací, v současné době se ale nejedná o standardní vyšetření a není v běžné praxi vyžadováno [64].

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

Mezi další možnosti léčby patří v některých případech režim RCD (zejména při současné autoimunitní cytopenii), případně alemtuzumab<sup>g</sup> [65].

Nemocní s refrakterní CLL by měli být včas konzultováni v některém z center vysoce specializované hematologické péče pro dospělé, které by mělo řídit další strategii léčby, indikovat případně léčbu v rámci klinických studií, a také zvážit provedení alogenní transplantace krvetvorných buněk.

## 6. Měřitelná (minimální) reziduální nemoc

Moderní léčebné protokoly vedou u významné části nemocných ke snížení leukemického klonu pod úroveň detekce běžnými metodami; zbytkové leukemické elementy (měřitelná reziduální nemoc, MRN) mohou být zjistitelné pouze velmi citlivými metodami. V literatuře přibývá důkazů o prodloužení přežití bez progresu a celkového přežití u nemocných, u kterých bylo dosaženo nedetekovatelné MRN [59 66 67 68]. Prognostický dopad MRN navíc není závislý na podané léčbě či na jiných rizikových faktorech (mutační stav IGHV, chromozomové aberace apod.). Vyšetření MRN v periferní krvi či kostní dřeni metodami s citlivostí minimálně  $10^{-4}$  (pomocí vícebarevné průtokové cytometrie, PCR s individuálně připravenými primery či pomocí sekvenování nové generace) je proto vhodné zvážit u nemocných po léčbě, která nabízí vysokou pravděpodobnost dosažení nedetekovatelné MRN (zejména režimy s venetoklaxem; specificky po alogenní transplantaci). Dosud se nejedná o vyšetření povinné, ale význam analýz MRN v budoucnu pravděpodobně dále poroste s rozvojem nových léčebných kombinací i s příchodem terapeutických strategií řízených podle monitorace MRN.

## 7. Transplantace krvetvorných buněk

---

<sup>g</sup> Alemtuzumab není pro léčbu CLL registrován, je dostupný v ČR v rámci specifického léčebného programu.

Nové molekuly (inhibitory BCR/BCL-2) změnily doporučení pro indikaci a zejména pro načasování alogenní transplantace krvetvorných buněk [8 69]. Alogenní transplantace má sice u CLL kurativní potenciál a nabízí dlouhodobou kontrolu nemoci, ale je zatížena cca 15–30% mortalitou v důsledku infekcí nebo toxicity v prvních dvou letech a až u 25 % pacientů omezuje jejich kvalitu života chronická reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) [70].

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

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

Transformace CLL do jiné lymfoproliferace, nejčastěji **difúzního velkobuněčného lymfomu** (DLBCL), vzácně Hodgkinova lymfomu, je prognosticky vysoce nepříznivý jev [71]. K transformaci dochází u 2–10 % pacientů v průběhu jejich onemocnění, s pravděpodobností 0,5–1 % za rok [72]. Na transformaci CLL je nutno pomýšlet při následujících nálezech: významné zvýšení LDH, progresse lymfadenopatie, zejména asymetrické v jedné oblasti, rozvoj B-příznaků, progresse při terapii. Při podezření na Richterův syndrom je možné využít vyšetření PET/CT, které pomůže při výběru vhodné uzliny k exstirpaci. Hodnota maximální SUV (*standardized uptake volume*) <5 má vysokou negativní prediktivní hodnotu, avšak význam SUV je omezený při probíhající léčbě cílenými inhibitory [73 74 75]. K potvrzení Richterovy transformace je rozhodující exstirpace mizní uzliny s histologickým vyšetřením. Hlavním faktorem, který určuje prognózu pacienta s RS, je klonální příslušnost DLBCL k přítomné CLL. Na základě sekvenování IGHV genů lze odlišit, že kolem 20 % případů transformace představuje nově vzniklý DLBCL, bez klonálního vztahu k CLL [76]. Prognóza tohoto RS je stejná jako u *de novo* vzniklého DLBCL, léčí se proto podle doporučení pro léčbu DLBCL. V 80 % případů Richterovy transformace do DLBCL jde o onemocnění vzniklé klonálně z původní CLL s výrazně nepříznivou prognózou (medián přežití 8-14 měsíců) [77]. Jako úvodní léčba byla historickým standardem chemoimunoterapie (např. R-CHOP, R-EPOCH). Avšak vzhledem k obecně nedostatečné účinnosti této terapie je vhodné vždy zvážit novější terapeutické možnosti zejména v rámci klinických studií, kombinace s cílenými léky (např. R-CHOP s venetoklaxem; BTK inhibitory), bispecifické protilátky, CAR-T terapie apod. [78 79 80]

<sup>81</sup>]. V případě dosažení odpovědi je vhodné zvážit následnou alogenní transplantaci, a to u mladších nemocných v dobrém celkovém stavu a dostupným vhodným dárce [82 83].

V **případě transformace do Hodgkinova lymfomu** se použije terapie určená k léčbě tohoto onemocnění [82].

## 9. Podpůrná léčba

Nemocní s CLL mají vysoké riziko **infekčních komplikací**, které souvisí jak s defekty imunity v důsledku působení choroby samotné, tak i v důsledku imunosuprese navozené léčbou [84 85].

Podpůrná léčba je tedy cílena zejména na prevenci a včasnou léčbu širokého spektra infekcí včetně oportunních nákaz.

Při léčbě BTK a BCL-2 inhibitory není zpravidla protiinfekční profylaxe nutná a její indikace se posuzuje individuálně podle linie léčby, prodělaných infekčních komplikací, výskytu neutropenie apod. Při léčbě idelalisibem je nutná prevence pneumocystové pneumonie pomocí kombinace sulfametoxazol/trimetoprim či vhodné alternativy a pravidelná klinická a laboratorní monitorace CMV reaktivace [86 87]. Protiinfekční profylaxe (sulfametoxazol/trimetoprim, antivirotika, event. antimykotika) je také doporučena u terapie obsahující fludarabin nebo vysokodávkované kortikoidy [86 87].

U nemocných s opakovanými bakteriálními infekcemi a sníženou sérovou koncentrací IgG pod 4 g/l by měla být vedle antimikrobiální profylaxe dále individuálně zvážena i substituce **nitrožilními či podkožními imunoglobuliny** [8 88 89].

U pacientů s CLL je dále doporučováno i každoroční **očkování proti chřipce a pravidelné očkování proti pneumokokům** (upřednostňována je konjugovaná vakcína) [90]. Vhodná jsou i další očkování, např. proti onemocnění covid-19 nebo rekombinantní vakcína proti herpes zoster či RS viru. Je nutné mít na paměti, že pacienti s CLL mají nižší odpověď na očkování a v době chřipkové sezóny se doporučuje zvýšená pozornost i u těch nemocných, kteří očkování podstoupili. Pacienti léčení monoklonálními protilátkami by měli být očkovaní před zahájením terapie, nebo až po regeneraci B lymfocytů, tj. přibližně >6 měsíců po ukončení léčby. Pacientům s CLL se nesmí podávat živé vakcíny.

Imunosupresivní terapie může vést také k reaktivaci hepatitidy B nebo C, proto by pacienti před léčbou CLL měli být vyšetřeni na hepatitidy B a C (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total a IgM, anti-HCV) a v případě průkazu proběhlé infekce je vhodné pacienta dále konzultovat s hepatologem či infektologem, v některých případech je nutná antivirotická profylaxe nebo terapie [8].

Podpůrná terapie při léčbě venetoklaxem: použití venetoklaxu bylo v časných klinických studiích spojeno s rozvojem TLS. Proto je nutné dodržet dávkovací schéma podle doporučení pro venetoklax, dle kterých je první dávka 20 mg a postupně se dávka postupně zvyšuje v týdenních intervalech na 50, 100, 200 až na cílových 400 mg denně [91 92]. Během tohoto období je nutné pečlivé monitorování biochemických parametrů zaměřených na známky TLS a vyšetřování krevního obrazu. Před zahájením léčby venetoklaxem by měl být nemocný dostatečně hydratován, podán alopurinol (případně rasburikáza). Doporučeno je zahájení léčby venetoklaxem za hospitalizace, zejména u nemocných s vysokou nádorovou náloží [91 92].

U pacientů s CLL léčených chemoterapií, imunoterapií či imunochemoterapií, u kterých dojde k rozvoji anémie, je vhodná léčba erytropoézu-stimulujícími proteiny (erythropoetin, darbepoetin) v souladu s mezinárodními doporučeními [93].

U nemocných, kteří mají těžký imunodeficit, nebo u kterých se uvažuje o provedení alogenní transplantace v budoucnu, by měly být používány **ozářené transfúzní přípravky** vzhledem ke zvýšenému riziku rozvoje reakce štěpu proti hostiteli spojené s transfúzí [88].

Nemocní s CLL mají 2–5krát vyšší **riziko vzniku dalších malignit** [42]. Časté jsou zejména kožní nádory, dále karcinom prostaty, plicní a kolorektální karcinom [94 95]. Proto je vhodné myslet u těchto nemocných ve spolupráci s praktickým lékařem na pravidelný onkologický screening: 1) vyšetření stolice na okultní krvácení, 2) kontroly PSA u mužů, 3) gynekologické vyšetření a mamografie u žen a 4) dermatologické vyšetření [88].

***Upozornění:** Tato doporučení jsou pouze návodem, jak je možno u nemocných s CLL postupovat. Autoři nenesou žádnou právní zodpovědnost za obsah těchto doporučení ani volbu konkrétního postupu u konkrétního nemocného – ta je plně zodpovědností ošetřujícího lékaře.*

## Literatura

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-2760. doi:10.1182/blood-2017-09-806398
2. Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, et al. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am J Clin Pathol*. 1997;108(4):378-382. doi:10.1093/AJCP/108.4.378
3. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018;94(1):121-128. doi:10.1002/cyto.b.21595

4. *Haematolymphoid Tumours / Edited by WHO Classification of Tumours Editorial Board. 5th Ed.* 5th ed. International Agency for Research on Cancer; 2024.
5. Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: Diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood*. 2015;126(4):454-462. doi:10.1182/blood-2015-02-585059
6. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-234. *Blood*. 2016;128(17):2109. doi:10.1182/blood-2016-08-737650
7. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206. doi:10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::AID-CNCR2820480131>3.0.CO;2-V
8. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(1):23-33. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.019
9. Agathangelidis A, Chatzidimitriou A, Chatzikonstantinou T, et al. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: the 2022 update of the recommendations by ERIC, the European Research Initiative on CLL. *Leukemia*. 2022;36(8):1961-1968. doi:10.1038/s41375-022-01604-2
10. Chatzikonstantinou T, Agathangelidis A, Chatzidimitriou A, et al. Updates of the ERIC recommendations on how to report the results from immunoglobulin heavy variable gene analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2024;38(3):679-680. doi:10.1038/s41375-024-02163-4
11. Malcikova J, Pavlova S, Baliakas P, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-2024 update. *Leukemia*. 2024;38(7):1455-1468. doi:10.1038/S41375-024-02267-X
12. Krůzová L, Papjík T, Urbánková H. Chromozomové změny u chronické lymfocytární leukemie, jejich prognostický a prediktivní význam. *Transfuze Hematol dnes*. 2020;26(1):19-28.
13. Malcikova J, Pavlova S, Barbara KV, et al. Low-burden TP53 mutations in CLL: clinical impact and clonal evolution within the context of different treatment options. *Blood*. 2021;138(25):2670-2685. doi:10.1182/BLOOD.2020009530
14. Baliakas P, Iskas M, Gardiner A, et al. Chromosomal translocations and karyotype complexity in chronic lymphocytic leukemia: a systematic reappraisal of classic cytogenetic data. *Am J Hematol*. 2014;89(3):249-255. doi:10.1002/AJH.23618
15. Stevens-Kroef M, Simons A, Rack K, Hastings RJ. Cytogenetic Nomenclature and Reporting. *Methods Mol Biol*. 2017;1541:303-309. doi:10.1007/978-1-4939-6703-2\_24
16. Hastings RJ, Cavani S, Bricarelli FD, Patsalis PC, Kristoffersson U. Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance: a common European framework for quality assessment for constitutional and acquired cytogenetic investigations. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(5):525-527. doi:10.1038/SJ.EJHG.5201809
17. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019;133(11):1205-1216. doi:10.1182/BLOOD-2018-09-873083
18. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):779-790. doi:10.1016/S1470-2045(16)30029-8
19. Langerbeins P, Giza A, Robrecht S, et al. Reassessing the chronic lymphocytic leukemia International Prognostic Index in the era of targeted therapies. *Blood*. 2024;143(25):2588-2598. doi:10.1182/BLOOD.2023022564,

20. Smolej L, Turcsányi P, Kubová Z, et al. External validation of International Prognostic Score for asymptomatic early stage chronic lymphocytic leukaemia and proposal of an alternative score. *Br J Haematol*. 2021;193(1):133-137. doi:10.1111/bjh.17074
21. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*. 2021;96(12):1679-1705. doi:10.1002/AJH.26367
22. Fürstenau M, Bahlo J, Fink AM, et al. Residual abdominal lymphadenopathy after intensive frontline chemoimmunotherapy is associated with inferior outcome independently of minimal residual disease status in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2020;34(3):924-928. doi:10.1038/S41375-019-0597-3
23. Al-Sawaf O, Bazeos A, Robrecht S, et al. Mode of progression after first line treatment correlates with outcome of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Am J Hematol*. 2019;94(9):1002-1006. doi:10.1002/AJH.25561
24. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. doi:10.1159/000180580
25. Thurmes P, Call T, Slager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(1):49-56. doi:10.1080/10428190701724785
26. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1582-1587. doi:10.1200/JCO.1998.16.4.1582
27. Goede V, Cramer P, Busch R, et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica*. 2014;99(6):1095-1100. doi:10.3324/HAEMATOL.2013.096792
28. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43(2):130-137. doi:10.1111/J.1532-5415.1995.TB06377.X
29. Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1926-1931. doi:10.1111/J.1532-5415.2008.01935.X
30. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(23):2820-2822. doi:10.1200/JCO.2012.43.3748
31. Al-Sawaf O, Stumpf J, Zhang C, et al. Fixed-Duration versus Continuous Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. Published online December 6, 2025. doi:10.1056/nejmoa2515458
32. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evidence*. 2022;1(7). doi:10.1056/evidoa2200006
33. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood*. 2022;139(22):3278-3289. doi:10.1182/BLOOD.2021014488
34. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(9):1188-1200. doi:10.1016/S1470-2045(20)30443-5

35. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023;388(19):1739-1754. doi:10.1056/NEJMOA2213093
36. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, et al. Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2025;392(8):748-762. doi:10.1056/NEJMOA2409804,
37. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10232):1278-1291. doi:10.1016/S0140-6736(20)30262-2
38. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2022;36(4):1171-1175. doi:10.1038/S41375-021-01485-X
39. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020;34(3):787-798. doi:10.1038/S41375-019-0602-X
40. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1031-1043. doi:10.1016/S1470-2045(22)00293-5
41. Benjamini O, Jain P, Trinh L, et al. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(6):1643-1650. doi:10.3109/10428194.2014.957203
42. Chatzikonstantinou T, Scarfò L, Karakatsoulis G, et al. Other malignancies in the history of CLL: an international multicenter study conducted by ERIC, the European Research Initiative on CLL, in HARMONY. *EClinicalMedicine.* 2023;65:102307. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102307
43. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first-line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Annals of Oncology.* 2024;35(9):762-768. doi:10.1016/j.annonc.2024.06.016
44. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: Updated results of the CLL11 study. *Leukemia.* 2015;29(7):1602-1604. doi:10.1038/leu.2015.14
45. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New England Journal of Medicine.* 2014;370(12):1101-1110. doi:10.1056/NEJMoa1313984
46. Rossignol J, Michallet AS, Oberic L, et al. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2011;25(3):473-478. doi:10.1038/LEU.2010.278
47. Šimkovič M, Motyčková M, Belada D, et al. Five years of experience with rituximab plus high-dose dexamethasone for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Archives of Medical Science.* 2016;2(2):421-427. doi:10.5114/aoms.2016.55425
48. Smolej L, Doubek M, Panovská A, et al. Rituximab in combination with high-dose dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res.* 2012;36(10):1278-1282. doi:10.1016/J.LEUKRES.2012.07.005

49. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol.* 2014;32(12):1236-1241. doi:10.1200/JCO.2013.49.6547
50. Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):169-176. doi:10.1016/S1470-2045(14)71182-9
51. Tam CS, Robak T, Ghia P, et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment naïve chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. *Haematologica.* 2020;106(9):2354-2363. doi:10.3324/HAEMATOL.2020.259432
52. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2849-2861. doi:10.1200/JCO.19.03355
53. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(31):3441-3452. doi:10.1200/JCO.21.01210
54. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2014;371(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa1400376
55. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood.* 2019;133(19):2031-2042. doi:10.1182/BLOOD-2018-08-870238
56. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2014;370(11):997-1007. doi:10.1056/NEJMoa1315226
57. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, et al. Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(16):1391-1402. doi:10.1200/JCO.18.01460
58. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023;389(1):33-44. doi:10.1056/NEJMOA2300696
59. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(4):269-277. doi:10.1200/JCO.18.01580
60. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4-year results and evaluation of impact of genomic complexity and gene mutations from the MURANO phase III study. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(34):4042-4054. doi:10.1200/JCO.20.00948
61. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023;388(4):319-332. doi:10.1056/NEJMOA2211582
62. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):65-75. doi:10.1016/S1470-2045(17)30909-9
63. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):768-778. doi:10.1016/S1470-2045(16)30019-5

64. Molica S, Allsup D, Giannarelli D. Prevalence of BTK and PLCG2 Mutations in CLL Patients With Disease Progression on BTK Inhibitor Therapy: A Meta-Analysis. *Am J Hematol*. 2025;100(2):334-337. doi:10.1002/ajh.27544
65. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(24):3994-4001. doi:10.1200/JCO.2008.21.1128
66. Munir T, Moreno C, Owen C, et al. Impact of Minimal Residual Disease on Progression-Free Survival Outcomes After Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax Versus Chlorambucil-Obinutuzumab in the GLOW Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(21):3689-3699. doi:10.1200/JCO.22.02283
67. Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(34):3853-3865. doi:10.1200/JCO.21.00807
68. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, et al. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun*. 2023;14(1):2147. doi:10.1038/s41467-023-37648-w
69. Kater AP, Siddiqi T. Relapsed/refractory CLL: the role of allo-SCT, CAR-T, and T-cell engagers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024;2024(1):474-481. doi:10.1182/HEMATOLOGY.2024000570
70. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. 2014;124(26):3841-3849. doi:10.1182/BLOOD-2014-07-586826
71. Špaček M. Richterova transformace chronické lymfocytární leukemie v éře léčby inhibitory buněčných drah. *Transfuze Hematol dnes*. 2020;26(1):9-17.
72. Rossi D, Gaidano G. Richter syndrome: molecular insights and clinical perspectives. *Hematol Oncol*. 2009;27(1):1-10. doi:10.1002/HON.880
73. Mauro FR, Chauvie S, Paoloni F, et al. Diagnostic and prognostic role of PET/CT in patients with chronic lymphocytic leukemia and progressive disease. *Leukemia*. 2015;29(6):1360-1365. doi:10.1038/leu.2015.21
74. Rhodes JM, Mato AR. PET/Computed Tomography in Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter Transformation. *PET Clin*. 2019;14(3):405-410. doi:10.1016/j.cpet.2019.03.007
75. Wang Y, Rabe KG, Bold MS, et al. The role of 18F-FDG-PET in detecting Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia in patients receiving therapy with a B-cell receptor inhibitor. *Haematologica*. 2020;105(11):2675-2678. doi:10.3324/HAEMATOL.2019.240564
76. Rossi D, Spina V, Gaidano G. Biology and treatment of Richter syndrome. *Blood*. 2018;131(25):2761-2772. doi:10.1182/BLOOD-2018-01-791376
77. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood*. 2011;117(12):3391-3401. doi:10.1182/blood-2010-09-302174
78. Davids MS, Rogers KA, Tyekuceva S, et al. Venetoclax plus dose-adjusted R-EPOCH for Richter syndrome. *Blood*. 2022;139(5):686-689. doi:10.1182/BLOOD.2021011386,
79. Eyre TA, Schuh A, Wierda WG, et al. Acalabrutinib monotherapy for treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ACE-CL-001): analysis of the Richter transformation

- cohort of an open-label, single-arm, phase 1–2 study. *Lancet Haematol.* 2021;8(12):e912-e921. doi:10.1016/S2352-3026(21)00305-7,
80. Wierda WG, Shah NN, Cheah CY, et al. Pirtobrutinib, a highly selective, non-covalent (reversible) BTK inhibitor in patients with B-cell malignancies: analysis of the Richter transformation subgroup from the multicentre, open-label, phase 1/2 BRUIN study. *Lancet Haematol.* 2024;11(9):e682-e692. doi:10.1016/S2352-3026(24)00172-8,
  81. Winter AM, Bharadwaj S, Herrera AF, et al. Real-world outcomes of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in patients (pt) with Richter transformation (RT) from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *Journal of Clinical Oncology.* 2024;42(16\_suppl):7010-7010. doi:10.1200/JCO.2024.42.16\_SUPPL.7010
  82. Thompson PA, Siddiqi T. Treatment of Richter's syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022;2022(1):329-336. doi:10.1182/HEMATOLOGY.2022000345
  83. Guièze R, Eikema DJ, Koster L, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients with Richter transformation: a retrospective study on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2024;59(7):950-956. doi:10.1038/S41409-024-02256-9,
  84. Vodárek P, Smolej L, Belada D, Šimkovič M, Écsiová D, Žák P. Změny v imunitním systému u neléčených nemocných s chronickou lymfocytární leukémií – část 1: specifická imunita. *Transfúze Hematol dnes.* 2021;27(2):128-136.
  85. Vodárek P, Smolej L, Belada D, Šimkovič M, Écsiová D, Žák P. Změny v imunitním systému u neléčených nemocných s chronickou lymfocytární leukémií – část 2: nespecifická imunita. *Transfúze Hematol dnes.* 2021;27(3):218-225.
  86. Österborg A, Foà R, Bezares RF, et al. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2009;23(11):1980-1988. doi:10.1038/leu.2009.146
  87. Smolej L, Procházka V, Špaček M, et al. Doporučení pro léčbu alemtuzumabem u chronické lymfocytární leukémie (CLL). *Vnitr Lek.* 2012;58(3):232-236.
  88. Oscier D, Dearden C, Erem E, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2012;159(5):541-564. doi:10.1111/bjh.12067
  89. Dhalla F, Lucas MM, Schuh AA, et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: Should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? *J Clin Immunol.* 2014;34(3):277-282. doi:10.1007/S10875-014-9995-5
  90. Wang KY, Shah P, Skavla B, Fayaaz F, Chi J, Rhodes JM. Vaccination efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2023;64(1):42-56. doi:10.1080/10428194.2022.2133538
  91. Gribben JG. Practical management of tumour lysis syndrome in venetoclax-treated patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2020;188(6):844-851. doi:10.1111/BJH.16345
  92. Tambaro FP, Wierda WG. Tumour lysis syndrome in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with BCL-2 inhibitors: risk factors, prophylaxis, and treatment recommendations. *Lancet Haematol.* 2020;7(2):e168-e176. doi:10.1016/S2352-3026(19)30253-4
  93. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer.* 2007;43(2):258-270. doi:10.1016/J.EJCA.2006.10.014

94. Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):904-910. doi:10.1200/JCO.2008.17.5398
95. Kumar V, Ailawadhi S, Bojanini L, et al. Trends in the risk of second primary malignancies among survivors of chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cancer J*. 2019;9(10):75. doi:10.1038/s41408-019-0237-1
96. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-234. *Blood*. 2016;128(17):2109. doi:10.1182/blood-2016-08-737650
97. Pospíšilová Š, Jarošová M, Doubek M. Chronická lymfocytární leukemie – současné využití moderních prognostických a prediktivních faktorů v diagnostice. *Transfuze Hematol dnes*. 2019;25(1):66-71.

**Tabulka 1.** Diagnostická kritéria CLL dle *International Workshop on CLL (IWCLL)* [1].

---

B-lymfocyty v periferní krvi  $>5 \times 10^9/l$

Morfologicky  $\leq 55$  % atypických buněk (např. prolymfocyty) v periferní krvi

Typický imunofenotyp

---

**Tabulka 2.** Skóre pro stanovení diagnózy CLL průtokovou cytometrií [2].

Ukazatel	Body	
	1	0
<b>CD5</b>	Pozitivní	Negativní
<b>CD23</b>	Pozitivní	Negativní
<b>sIg</b>	Slabě	Silně
<b>CD79b</b>	Slabě	Silně
<b>FMC7</b>	Negativní	Pozitivní

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

**Tabulka 3.** Klinická stádia dle Raie a Bineta [<sup>3 4</sup>].

<b>Stádia dle Raie</b>	
<b>0</b>	Lymfocytóza
<b>I</b>	Lymfocytóza + lymfadenopatie
<b>II</b>	Lymfocytóza + spleno – nebo hepatomegalie
<b>III</b>	Lymfocytóza + anémie (hemoglobin <110 g/l)
<b>IV</b>	Lymfocytóza + trombocytopenie (<100×10 <sup>9</sup> /l)
<b>Stádia dle Bineta</b>	
<b>A</b>	<3 postižené skupiny uzlin*
<b>B</b>	≥3 postižené skupiny uzlin*
<b>C</b>	Anémie – hemoglobin <100 g/l a/nebo trombocytopenie <100×10 <sup>9</sup> /l

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

**Tabulka 4.** Minimální doporučený rozsah vyšetření u nemocných s nově zjištěnou CLL [1 5].

---

Krevní obraz + mikroskopický rozpočet leukocytů, retikulocyty
Minerály, dusíkaté katabolity, jaterní testy, elektroforéza bílkovin, LDH, B2M
Kvantita sérových imunoglobulinů
Přímý antiglobulinový test (Coombsův test)

---

Vysvětlivky: LDH – laktátdehydrogenáza; B2M – beta 2-mikroglobulin.

**Tabulka 5.** Význam prognostických a prediktivních genetických faktorů u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií, upraveno podle [6].

	Karyotyp (posouzení komplexních změn)	Chromozomální aberace (FISH; cytogenetika)				TP53 mutace	Mutační stav IGHV
		del(11)	trizomie 12	del(13)	del(17)		
<b>Při stanovení diagnózy</b>	Může být provedeno	Ano	Ano	Ano	Ano	Může být provedeno	Ano
<b>Progrese onemocnění / před 1. terapií</b>	Ano	Může být provedeno	Může být provedeno	Může být provedeno	Ano	Ano	Ano, pokud nebylo analyzováno dříve
<b>Relaps onemocnění / před další terapií</b>	Ano	Může být provedeno	Může být provedeno	Může být provedeno	Ano	Ano	Ano, pokud nebylo analyzováno dříve
<b>Prognostický význam</b>	Ano	Ano, u starších pacientů	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano
<b>Prediktivní význam</b>	Ano (BCR inhibitory)	Ano	?	Ano	Ano	Ano	Ano (FCR, BCR inhibitory, BCL-2 inhibitory)

Vysvětlivky: BCR – B-buněčný receptor; FCR – fludarabine, cyklofosfamid, rituximab; IGHV – gen pro těžký řetězec imunoglobulinu.

**Tabulka 6.** Mezinárodní prognostický index (IPI, *International Prognostic Index*) chronické lymfocytární leukémie [7,8].

<b>Parametr</b>	<b>Bodová hodnota</b>	
Přítomnost 17p delece a/nebo <i>TP53</i> mutace	4	
Nemutovaný IGHV mutační stav	2	
Koncentrace $\beta$ 2-mikroglobulinu v séru nad 3,5 mg/l	2	
Klinické stádium (Rai I-IV / Binet B a C)	1	
Věk nad 65 let	1	
<b>Rizikové skupiny</b>	<b>Chemoimunoterapie: 3leté PFS / OS (%)</b>	<b>Cílená léčba: 3leté PFS / OS (%)</b>
Nízké riziko (0-1 bodů)	78,1 / 97,4	96,5 / 100
Střední riziko (2-3 body)	51,4 / 93,1	87,6 / 96
Vysoké riziko (4-6 bodů)	40,1 / 81,8	82,4 / 93,9
Velmi vysoké riziko (7-10 bodů)	16,5 / 57,3	78,7 / 89,4

Vysvětlivky: IGHV – gen pro těžký řetězec imunoglobulinu.

**Tabulka 7.** Prognostický index IPS-E pro nemocné diagnostikované v časném stádiu Binet A [9].

<b>Parametr</b>	<b>Bodová hodnota</b>
Absolutní počet lymfocytů > 15x10 <sup>9</sup> /l	1
Nemutovaný IGHV gen	1
Hmatná lymfadenopatie	1
<b>Rizikové skupiny</b>	
Nízké riziko	0 (odhadovaný podíl nemocných bez léčby v 5 letech: 91,6 %)
Střední riziko	1-2 (odhadovaný podíl nemocných bez léčby v 5 letech: 71,6 %)
Vysoké riziko	3 (odhadovaný podíl nemocných bez léčby v 5 letech: 38,8 %)

Vysvětlivky: IGHV – gen pro těžký řetězec imunoglobulinu.

**Tabulka 8.** Hodnocení léčebné odpovědi u CLL, upraveno podle [1].

Parametr	Kompletní remise (CR)	Parciální remise (PR)	Progresivní choroba (PD)
<b>Skupina A</b>			
Lymfadenopatie	Žádná >1,5 cm	Snížení o $\geq 50$ %*, ***	Zvýšení o $\geq 50$ %
Hepatomegalie	Není	Snížení o $\geq 50$ %*	Zvýšení o $\geq 50$ %
Splenomegalie	Není	Snížení o $\geq 50$ %*	Zvýšení o $\geq 50$ %
ALC	$< 4 \times 10^9/l$	Snížení o $\geq 50$ %*	Zvýšení o $\geq 50$ %*
<b>Skupina B</b>			
Počet destiček	$>100 \times 10^9/l$	$>100 \times 10^9/l$ nebo zvýšení o $\geq 50$ %*	Snížení o $\geq 50$ %**
Hemoglobin	$>110$ g/l	$>110$ g/l nebo zvýšení o $\geq 50$ %*	Snížení o $\geq 20$ g/l %**
ANC	$>1,5 \times 10^9/l$	$>1,5 \times 10^9/l$ nebo zlepšení o $\geq 50$ %*	
Kostní dřeň	Normocelulární s $< 30$ % lymfocytů, bez B-lymfocytárních infiltrátů	Snížení infiltrace dřeně o $\geq 50$ % nebo B-lymfocytární infiltráty	Zvýšení infiltrace dřeně o $\geq 50$ %

Vysvětlivky: \* oproti vstupnímu stavu před léčbou; \*\* v důsledku CLL; \*\*\* aniž by se některá z uzlin zvětšila (povolenou výjimkou je zvětšení u malých uzlin do průměru 2 cm o maximálně 25 %). ALC – absolutní počet lymfocytů; ANC – absolutní počet neutrofilů.

**Tabulka 9.** Přehled možností pro 1. linii léčby CLL.

	<b>Hlavní léčebné možnosti (dle abecedy)</b>	<b>Další léčebné možnosti (dle abecedy)</b>
<b>Nepřítomnost delece 17p / mutace <i>TP53</i></b>	Akalabrutinib + venetoklax ± obinutuzumab* Ibrutinib + venetoklax** Venetoklax + obinutuzumab**	Akalabrutinib ± obinutuzumab* Ibrutinib* Obinutuzumab + chlorambucil Zanubrutinib*
<b>Přítomnost delece 17p / mutace <i>TP53</i></b>	Kovalentní BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) <sup>§</sup>	Ibrutinib + venetoklax <sup>#</sup> Idelalisib + rituximab*** Venetoklax + obinutuzumab**

Vysvětlivky:

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

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

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

<sup>#</sup> Léčba nemá t.č. v ČR stanovenou úhradu pro pacienty se zjištěnou aberací genu *TP53*

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

**Tabulka 10.** Možnosti léčby relapsu/refrakterní CLL podle předchozí léčby

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

Vysvětlivky:

\* Pozdní relaps není po léčbě venetoklaxem v současné době jasně definován, předpokládá se trvání předchozí remise minimálně 1-2 roky po dokončení léčby.

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

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

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