

Chronická lymfocytová leukémia (CLL v 1.2018)

Mistrič M, Drgoňa E, Hudeček J, Lazúr J, Mikušková E, Štecová N, Wild A

Kľúčové slová: chronická lymfocytová leukémia, klinické štádium, internacionálny prognostický index CLL-IPI, hodnotenie liečebnej odpovede, minimálna reziduálna choroba, chemoimunoterapia, inhibítory BCR

Zoznam skratiek

B2M = beta 2-mikroglobulín
BCR = B-bunkový receptor
BO = bendamustin + ofatumumab
BR = bendamustin + rituximab
CIRS = Cumulative Illness Rating Scale
CLL = chronická lymfocytová leukémia
KR = kompletná remisia
CT = počítačová tomografia
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group
FCR = fludarabín, cyklofosfamid, rituximab
FISH = fluorescenčná in situ hybridizácia
IGHV = variabilná časť ťažkého reťazca imunoglobulínu
LDH = laktátdehydrogenáza
MBL = monoklonálna B-bunková lymfocytóza
MRD = minimálna reziduálna choroba
iwCLL = International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
PD = progresívna choroba
PR = parciálna remisia
PR-L = parciálna remisia s lymfocytózou
rrCLL = relapsovaná/ refraktérna CLL
R = rituximab
R-CHOP = rituximab, cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín, prednizon
R-DHAP = rituximab, dexametazon, cytosínarabinosid, cisplatina
RCD = rituximab, cyklofosfamid, dexametazon
SD = stabilná choroba
SLL = lymfóm z malých lymfocytov

Kompetencie: AK JE TO MOŽNÉ PACIENTI SA MAJÚ PODROBIŤ VYŠETRENIU A PRÍPADNE AJ TERAPII V ŠPECIALIZOVANÝCH CENTRÁCH (NOÚ BA, Univerzitné a Fakultné nemocnice)

Úvod

Chronická lymfocytová leukémia je lymfoproliferatívne ochorenie, ktoré charakterizuje klonová expanzia a akumulácia malých zrelo – vyzerajúcich lymfocytov v krvi, kostnej dreni a lymfatických tkanivách. Všeobecne neoplastické lymfocyty sú B bunkového radu.

Prevenia: nie je známa

Epidemiológia: Incidencia CLL je približne 3 - 4 prípady na 100 000 obyvateľov ročne. Vyskytuje sa častejšie vo vyššom veku, väčšina pacientov má viac ako 60 rokov (median 72 rokov), je extrémne vzácna u detí, častejšia je u mužov ako u žien (pomer 2:1), a u bielych

ako u čiernych. Je najčastejšou leukémiou v západných krajinách, predstavuje približne 30% všetkých leukémií.

Patofyziológia: Genetické faktory prispievajú k rozvoju CLL. CLL bunky exprimujú vysoké hladiny anti-apoptického proteínu bcl-2 a sú rezistentné na apoptózu. Poznáme dve odlišné biologické a prognostické formy B-CLL. Približne polovica CLL prípadov vykazuje hypermutáciu V génu, čo poukazuje na pôvod z postgerminálnych pamäťových B buniek. Agresívnejší priebeh má B-CLL, ktorá vzniká z naivnej pregerminálnej CD5+ bunky. Väčšina pacientov s CLL má získaný imunodeficit. Dominuje hypogamaglobulinémia, nízka hladina komplementu a funkčný defekt T buniek. Navyše, leukemické B bunky produkujú imunosupresívne cytokíny (TGF-beta). Častý je rozvoj systémovej autoimunity namierenej proti krvotvorným bunkám a krvinkám (AIHA, AITP). Zriedkavejšie sa vyskytuje izolovaný útlm erytropoézy alebo neutropénia. Patogenetické autoprotiilátky všeobecne netvorí malígnu B bunkovú klonu.

Klasifikácia: Poznáme dve odlišné biologické a prognostické formy B-CLL. Približne polovica CLL prípadov vykazuje hypermutáciu V génu, čo poukazuje na pôvod z postgerminálnych pamäťových B buniek. Agresívnejší priebeh má B-CLL, ktorá vzniká z naivnej pregerminálnej CD5+ bunky.

Klinický obraz: Viac ako 40% pacientov nemá žiadne príznaky a choroba sa zistí náhodne, alebo v rámci vyšetrenia nebolestivej lymfadenopatie alebo absolútnej lymfocytózy. Pacienti môžu mať mierne príznaky ako únava, slabosť a zhoršenie kondície, a to aj bez orgánového postihnutia a anémie. Niekedy sa CLL prejaví exacerbáciou pľúcneho, cerebrovaskulárneho ochorenia alebo ochorenia koronárnych artérií. Chorí s pokročilejšou chorobou chudnú, majú rekurentné infekcie, krvácanie alebo anemický syndróm. Asi 80% chorých má nebolestivú lymfadenopatiu, najčastejšie sú postihnuté krčné, supraklavikulárne, axilárne a inguinálne uzliny. Približne polovica chorých má splenomegaliu mierneho stuňa. Prvým príznakom môže byť autoimúna hemolytická anémia, autoimúna trombocytopenia alebo izolovaný útlm erytropoézy.

Diagnostika a postup určenia diagnózy

Vo väčšine prípadov sa diagnóza CLL stanoví na základe vyšetrenia krvného obrazu, mikroskopického diferenciálneho rozpočtu z krvného náteru a prietokovej cytometrie krvi (Hallek et al. Blood. 2008). Diagnóza CLL vyžaduje prítomnosť $\geq 5 \times 10^9$ B lymfocytov/l v periférnej krvi počas najmenej 3 mesiacov (tabuľka 1) (Hallek et al. Blood. 2008). Avšak, prítomnosť cytopénie spôsobenej typickými dreňovými infiltrátmi definuje diagnózu CLL bez ohľadu na množstvo B lymfocytov v periférnej krvi alebo postihnutie lymfatických uzlín.

Tabuľka 1. Diagnostické kritéria CLL (iwCLL) (Hallek et al. Blood. 2008).

1. B-lymfocyty v krvi $\geq 5 \times 10^9/l$ počas najmenej 3 mesiacov
2. Morfológicky ≤ 55 % atypických lymfocytov alebo prolymfocytov v krvnom nátere
3. Typický imunofenotyp
4. Leukemické bunky v krvnom nátere sú typicky malé zrelé lymfocyty s úzkym lemom cytoplazmy a kondenzovaným jadrom bez jadriok, a s čiastočne agregovaným chromatinom. Môže sa vyskytovať prímes väčších alebo atypických lymfocytov s naštiepeným jadrom, alebo prolymfocytov, ktoré môžu tvoriť až 55% všetkých

leukemických buniek (Melo et al. BJH 1986). Gumprechtove tiene jadriera alebo rozmazané bunky sú ďalšie charakteristické morfológické črty CLL.

5. Dôkaz charakteristického fenotypu a klonality prietokovou cytometriou. Charakteristický imufenotyp definuje koexpresia znakov CD5, CD19 a CD23. Pri diagnóze a diferenciálnej diagnóze CLL je možné využiť skórovací systém Royal Marsden založený na expresii povrchových znakov lymfocytov (tabuľka 2) (Moreau et al. Am J Clin Pathol. 1997). Väčšina prípadov CLL má vysoké skóre (4–5 bodov), ostatné lymfoproliferácie majú nízke skóre (0–2 body).

Tabuľka 2. Skóre pre určenie diagnózy CLL prietokovou cytometriou (Moreau et al. Am J Clin Pathol. 1997).

| Marker | Bod 1 | Žiaden bod |
|--------|-------|------------|
| CD5 | Pozit | Negat |
| CD23 | Pozit | Negat |
| sIg | Slabo | Silno |
| CD79c | Slabo | Silno |
| FMC7 | Negat | Pozit |

Malígný klon sa dá spoľahlivo identifikovať v periférnej krvi a nie je potrebné robiť vyšetrenie kostnej drene alebo lymfatickej uzliny. Avšak, vyšetrenie kostnej drene sa robí pri cytopénii na objasnenie príčiny. Biopsia lymfatickej uzliny sa odporúča pri nejednoznačnej diagnóze CLL alebo pri podozrení na transformáciu do inej lymfoproliferácie (Hallek et al. Blood. 2008).

Monoklonálna B lymfocytóza. (Hallek et al. Blood. 2008) Nález klonálnej B lymfocytózy $< 5 \times 10^9/l$ v periférnej krvi s imunofenotypom typickým pre CLL, ale bez súčasnej lymfadenopatie a hepatosplenomegalie (definovaná fyzikálnym vyšetrením alebo CT), cytopénie alebo B-príznakov sa nazýva „monoklonová B-lymfocytóza“ (MBL), ktorá je prekancerózou CLL (Rawstron et al. NEJM 2008). MBL progreduje do zrejmej CLL v 1%-2% ročne (Strati a Shanafelt, Blood 2015).

Diferenciálne diagnosticky je potrebné odlíšiť leukemizovaný lymfóm z plášťových buniek, kde leukemické bunky exprimujú B bunkové povrchové antigény a CD5, ale všeobecne neexprimujú CD23. Vyšší podiel prolymfocytov ako 55 % vedie spoločne s nálezom v prietokovej cytometrii k diagnóze B-prolymfocytovej leukémie (B-bunkovej PLL) (Hallek et al. Blood. 2008; Dearden. Hematology ASH Educ Program. 2012).

Iniciálne vyšetrenie

Pri diagnóze CLL sa odporúča vyšetriť krvný obraz, diferenciálny rozpočet leukocytov, mikroskopické vyšetrenie krvného náteru, retikulocyty, ionogram, urea, kyselina močová, kreatinín, hepatálne testy, elektroforéza bielkovín, laktikodehydrogenáza, beta 2-mikroglobulín, imunoglobulíny kvantitatívne a priamy Coombsov test (Eichhorst et al. Ann Oncol. 2015). Súčasťou iniciálneho vyšetrenia chorého je určenie klinického štádia podľa Raia alebo Bineta (tabuľka 3) (Rai et al. Blood. 1975; Rai 1987; Binet et al. Cancer. 1981).

Tabuľka 3. Určenie štádia CLL.

| Rai Riziko a štádium | Črty pri diagnóze | Median prežívania (mesiace) |
|--|---|--------------------------------|
| Nízke Štádium 0 | Lymfocytóza; Ly v krvi > 5x10 ⁹ /l a >40% v kostnej dreni | > 120 |
| Stredné Štádium I Štádium II | Lymfocytóza a lymfadenopatia Štádium 0-I, so splenomegaliou a/ alebo hepatomegaliou | 108 94 |
| Vysoké Štádium III Štádium IV | Štádium 0-II s anémiou (Hb<110g/l) Štádium 0-III s trombocytopéniou (Tr<100x10 ⁹ /l) | 60 60 |
| | | |
| Binet štádium | Črty pri diagnóze | Median prežívania (mesiace) |
| A | Lymfocytóza v periférnej krvi a kostnej dreni, < 3 oblasti s lymfadenopatiou | > 120 |
| B | Lymfocytóza, 3 a viac oblastí s lymfadenopatiou | 84 |
| C | Rovnako ako štádium B, plus anémia (muži Hb < 110g/l, ženy Hb < 100g/l), alebo Tr-pénia (Tr<100x10 ⁹ /l) | 60 |

Oblasti uzlín: krčná, axilárna, ingvinálna, slezina a pečeň. Obojstranné postihnutie sa počíta za jednu oblasť.

V súčasnosti pri významnom pokroku v terapii CLL nie sú vyššie uvedené dva klinické systémy dostatočné na odlíšenie prognostických podskupín (Pflug et al. Blood. 2014). Ostatné dve dekády vyprodukovali záplavu potenciálnych prognostických ukazovateľov, ktoré poskytujú prognostickú informáciu nezávisle od klinického štádia (Cramer a Hallek. Nat Rev Clin Oncol. 2011). Obzvlášť genetické a chromozomálne aberácie ukázali prognostický význam. Medzinárodná pracovná skupina vypracovala prognostický systém, ktorý kombinuje klinické, biologické a genetické informácie (Wierda et al. Blood 2007; Shanafelt et al. Cancer 2009; Pflug et al. Blood. 2014; Cortese et al. Leukemia 2014) a nazýva sa „CLL Internacionálny Prognostický Index“ (CLL International Prognostic Index = CLL-IPI) (International C. L. L. I. P. I. working group. Lancet Oncol. 2016). CLL-IPI používa 5 nezávislých prognostických faktorov: a) TP53 status (žiadne abnormality vs delécia 17p/ mutácia TP53, ktoré sa spolu nazývajú TP53 dysfunkcia), b) IGHV mutačný status (mutovaný vs nemutovaný), c) β 2-mikroglobulín (≤ 3.5 mg/l vs > 3.5 mg/l), d) klinické štádium (Binet A/ Rai 0 vs Binet B-C/ Rai I-IV) a e) vek (≤ 65 r vs > 65 r). CLL-IPI definuje 4 rizikové skupiny so signifikantne odlišným 5 ročným prežívaním (tabuľka 4), pričom príslušná kategória pre konkrétneho chorého sa dá zistiť online na https://qxmd.com/calculate/calculator_375/ctl-ipi. CLL-IPI umožňuje vo väčšej miere individualizovaný manažment pacientov s CLL v klinickej praxi. Je potrebné zdôrazniť, že pacienti s včasnými štádiami, s nízkym CLL-IPI alebo asymptomatickí nevyžadujú liečbu ani v ére nových liekov.

Tabuľka 4. CLL-IPI kategórie (https://qxmd.com/calculate/calculator_375/cll-ipi)

| CLL-IPI kategória | 5 ročné prežívanie (%) | Potenciálne klinické dôsledky |
|---------------------|------------------------|---|
| Nízke riziko | 93.2 | Neliečiť |
| Stredné riziko | 79.3 | Neliečiť, okrem skutočne symptomatickej choroby |
| Vysoké riziko | 63.3 | Liečiť, okrem asymptomatickej choroby |
| Veľmi vysoké riziko | 23.3 | Liečiť novými liekmi alebo v rámci klinickej štúdie |

Liečba CLL

Indikácia na liečbu

Pacienti s pokročilou chorobou (štádium III a IV podľa Raia alebo štádium C podľa Bineta) sú indikovaní na liečbu. Avšak, niektorí chorí so stabilizovanou miernou anémiou alebo trombocytopéniou sa môžu iba monitorovať. Pri stredne pokročilej CLL (Rai I/II alebo Binet B) sa prikróčí k liečba výhradne pri dôkaze aktivity choroby (Hallek et al. Blood. 2008; Eichhorst et al. Ann Oncol. 2015; Hallek et al. AJH 2017), ktorú charakterizuje:

- Dôkaz progresívneho zlyhanie krvotvorby – rozvoj alebo zhoršenie anémie a/ alebo trombocytopénie.
- Masívna (> 6 cm pod ľavým rebrovým oblúkom), progredujúca alebo symptomatická splenomegalia.
- Masívna lymfadenopatia (> 10 cm v najdlhšom priemere), progresívna alebo symptomatická lymfadenopatia.
- Lymfocytóza so zvýšením o > 50 % za 2 mesiace, alebo zdvojnásobenie počtu lymfocytov (LDT) do 6 mesiacov. Pri lymfocytóze $<50 \times 10^9/l$ je potrebné vylúčiť iné potencujúce faktory lymfocytózy alebo lymfadenopatie, napr. infekcie. Progresia lymfocytózy sa môže u niektorých chorých spomaliť, preto pri chýbaní iných známk aktivity choroby sa odporúča odsledovanie vývoja.
- Autoimunitná anémia a/alebo trombocytopénia zle odpovedajúca na kortikosteroidy alebo inú štandardnú liečbu.
- Najmenej jeden zo systémových príznakov súvisiacich s chorobou:
 - strata hmotnosti $\geq 10\%$ za 6 mesiacov
 - výrazná únava (ECOG ≥ 2 , nemožnosť pracovať alebo robiť obvyklé aktivity)
 - febrility nad $38^\circ C \geq 2$ týždne bez dôkazu infekcie
 - nočné potenie > 1 mesiac bez dôkazu infekcie.

Autoimunitná hemolytická anémia alebo trombocytopénia nie sú indikáciou pre cytoredukčnú liečbu pri chýbaní iných kritérií aktivity choroby. Autoimunitná cytopénia sa lieči imunosupresívnou liečbou, napríklad kortikosteroidmi. Hypogamaglobulinémia alebo monoklonálna/oligoklonálna paraproteinémia nie je sama o sebe dôvodom pre začatie liečby. Rovnako aj absolútny počet lymfocytov u asymptomatického chorého. Dôkaz nepriaznivých prognostických faktorov (nemutovaný IGHV gén, del 17p,..) bez klinickej aktivity CLL nie je indikáciou k liečbe (Hallek et al. Blood. 2008; Eichhorst et al. Ann Oncol. 2015).

Vyšetrenia pred liečbou

Pred začatím liečby sa odporúča urobiť vyšetrenia (Smolej et al. CSCLL 2016):

- 1) na určenie rozsahu choroby: fyzikálne vyšetrenie a USG abdomenu, u mladších chorých CT hrudníka a brucha. Vyšetrenie kostnej drene s karyotypom, FISH a mutačnou analýzou (Hallek et al. Blood. 2008; Eichhorst et al. Ann Oncol. 2015).
- 2) na odhad bezpečnosti liečby: základné biochemické ukazovatele, Coombsov (antiglobulinový) test, bilirubín, laktikodehydrogenáza, retikulocyty, haptoglobín (Eichhorst et al. Ann Oncol. 2015). Pri aktívnej hemolýze sa spravidla neodporúča fludarabín. Samotná pozitivita Coombsovho testu bez aktívnej hemolýzy nie je prekážkou pre fludarabín. Virologická sérológia hepatitíd B a C (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total a IgM, anti-HCV), HIV a CMV (Eichhorst et al. Ann Oncol. 2015). Funkčné vyšetrenie obličiek, použiť napríklad clearance kreatinínu podľa Cockcroftovej a Gaultovej rovnice (Cockcroft a Gault. Nephron. 1976).
- 3) na posúdenie celkového stavu a pridružených chorôb, pretože významné pridružené choroby ovplyvňujú celkové prežitie (Hallek. Am J Hematol. 2015; Thurmes et al. Leuk Lymphoma. 2008; Extermann et al. JCO 1998; Goede et al. Haematologica 2014). Dôležitý je biologický vek, výkonostný stav podľa ECOG, počet a závažnosť komorbidít (systémom Cumulative Illness Rating Scale = CIRS) (Goede et al. Haematologica 2014; Parmelee et al. J Am Geriatr Soc. 1995; Salvi et al. J Am Geriatr Soc. 2008). Chorých je možné rozdeliť do troch skupín: a) v dobrom stave bez závažných komorbidít („Go-Go“) (CIRS \leq 6 bodov); b) s významnými komorbiditami v uspokojivom stave („Slow-Go“); c) s ťažkými komorbiditami v zlom stave („No-Go“) (Hallek. Am J Hematol. 2015).

S pacientom sa musia prediskutovať vhodné možnosti liečby, a podrobne prebrať výhody a nevýhody jednotlivých postupov.

Hodnotenie liečebnej odpovede

Hodnotenie odpovede (Hallek et al. Blood. 2008) je vhodné urobiť 2 – 3 mesiace od ukončenia liečby a zahrňuje fyzikálne vyšetrenie, vyšetrenie krvného obrazu s diferenciálnym rozpočtom leukocytov, doplnené prípadne vyšetrením kostnej drene a zobrazovacími vyšetreniami. Cieľom liečby je dosiahnutie kompletnej remisie (KR). Jednotlivé kategórie liečebnej odpovede a ich definície uvádza tabuľka 5 (Hallek et al. Blood. 2008; Smolej et al. CSCLL 2016). Nová kategória „parciálna remisia s lymfocytózou (PR-L)“ označuje stav, keď nie je splnené kritérium PR pre lymfocytózu spôsobenú novými liekmi (Cheson et al. JCO 2012). Kategória PR-L slúži na to, aby sa predčasne neukončovala liečba inhibítormi signalizácie B-bunkového receptora (Cheson et al. JCO 2012).

Tabuľka 5. Hodnotenie liečebnej odpovede (Hallek et al. Blood. 2008; Smolej et al. CSCLL 2016)

| Parameter | Kompletná remisia (KR) | Parciálna remisia (PR) | Progredujúca choroba (PD) |
|------------------|------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Skupina A | | | |
| Lymfadenopatia | Žiadna >1,5 cm | Zmenšenie o \geq 50%* *** | Zväčšenie o \geq 50% |
| Hepatomegália | Nie je | Zmenšenie o \geq 50%* | Zväčšenie o \geq 50% |
| Splenomegália | Nie je | Zmenšenie o \geq 50%* | Zväčšenie o \geq 50% |

| | | | |
|-----------------------------|--|--|---------------------------------|
| Absolútny počet lymfocytov | $<4 \times 10^9 / l$ | $\downarrow o \geq 50\%*$ | $\uparrow o \geq 50%*$ |
| Kostná dreň | Normocelulárna s $<30\%$ lymfocytov, bez B-lymfocytárných nodulov Hypocelulárna dreň definuje KR s neúplným zotavením (KRi) | Zmenšenie infiltrácie drene $o \geq 50\%$ alebo B-lymfocytárných nodulov | |
| Skupina B | | | |
| Počet Tr | $>100 \times 10^9 / l$ | $>100 \times 10^9 / l$ alebo $\uparrow o \geq 50%*$ | $\downarrow o \geq 50%* **$ |
| Hb | $>110 g/l$ | $>110 g/l$ alebo $\uparrow o \geq 50%*$ | $\downarrow o \geq 20 g/l* ***$ |
| Absolútny počet neutrofilov | $>1,5 \times 10^9 / l$ | $>1,5 \times 10^9 / l$ alebo $\uparrow o > 50%*$ | |

*oproti východisku pred liečbou; ** v dôsledku CLL; *** bez zväčšenia niektorej z uzlín (výnimkou je zväčšenie u malých uzlín do priemeru 2 cm o max. 25%)

Kompletná remisia (KR): splnené všetky kritéria skupiny A a B, a neprítomnosť systémových príznakov CLL. Vyšetrenie kostnej drene nie je nevyhnutné.

Parciálna remisia (PR): splnené najmenej 2 kritéria skupiny A + jedno kritérium skupiny B.

Definícia „parciálna remisia s lymfocytózou“ (PR-L): splnené kritérium PR okrem absolútneho počtu lymfocytov, ktoré sú \uparrow alebo $\downarrow < 50\%$ oproti východisku pred liečbou (Cheson et al. JCO 2012).

Definícia stabilnej choroby (SD): nedosiahnutie liečebnej odpovede (KR alebo PR), ale chýbajú kritéria progredujúcej choroby (PD).

Definícia progredujúcej choroby (PD): objavenie sa novej lézie, alebo splnené jedno z kritérií skupiny A alebo B.

Pre splnenie definície KR a PR musia byť hodnotené ukazovatele stabilné najmenej 2 mesiace.

Kompletná remisia s neúplnou regeneráciou krvného obrazu (KRi) je KR s pretrvávajúcou cytopéniou.

Ak sa dosiahla PR na základe hodnotenia krvného obrazu a organomegálie, je vyšetrenie kostnej drene irelevantné, pretože nemení kategóriu liečebnej odpovede.

Do kategórie „Progredujúca choroba“ sa radí aj transformácia do lymfoproliferácie s vyšším stupňom malignity (Richterov syndróm).

Relaps je stav, keď sa u chorého, ktorý dosiahol KR alebo PR, za ≥ 6 mesiacov od skončenia liečby objaví sa progresia choroby (PD).

Refraktérnu chorobu definuje nedosiahnutie KR alebo PR, alebo relaps/ progresia < 6 mesiacov od skončenia liečby.

Minimálna zvyšná choroba

Nové metódy ako mnohofarebná prietoková cytometria a real-time kvantitatívna PCR ukázali, že mnohí pacienti, ktorí dosiahnu kompletnú klinickú odpoveď, majú detekovateľné zvyšné leukemické bunky, t.j. minimálnu zvyšnú chorobu (Minimal Residual Disease = MRD). Techniky vyšetrenia MRD sú dobre štandardizované (Rawstron et al. Leuk 2007). Štvorfarebná prietoková cytometria (MRD flow) a alelicky špecifická oligonukleotidová PCR sú spoľahlivo citlivé do úrovne menej ako jedna CLL bunka medzi 10 000 leukocytmi. Dosiahnutie MRD-negatívnej remisie (MRD-) znamená, že v krvi a v kostnej dreni je menej ako jedna CLL bunka na 10 000 leukocytov. Krv sa môže bežne použiť na toto vyšetrenie. Ovšem, niektoré liečby prednostne vyčistia krv v porovnaní s kostnou dreňou (napríklad monoklonové protilátky). Preto, ak je MRD negativita vo vzorke krvi, tak je relevantné u daného chorého potvrdiť, že aj aspirát kostnej drene je MRD negatívny. Terapeutické režimy, ktoré eradikujú MRD zvyčajne vedú k zlepšeniu klinických výsledkov (Wendtner et al. Leuk 2004; Moreton et al. JCO 2005; Dreger et al. Blood 2010; Bottcher et al. JCO 2012; Bottcher et al. Hematol Oncol ClinNorthAm 2013; Kovacs et al. JCO 2016;). Prognostický význam MRD je nezávislý od iných rizikových faktorov (mutačný stav IGHV, chromozómové aberácie, typ a línia liečby,...). Najväčší dopad má dosiahnutie MRD negativity pri prvolíniovej liečbe: 10-ročné PFS 65% vs 10% a 10-ročné OS v 70% vs 30% u MRD-negatívnych vs MRD-pozitívni pacienti (Kwok et al. Blood 2016). Pacienti s MRD negatívnou kompletnou remisiou (KR MRD-), MRD negatívnou PR (PR MRD-), MRD pozitívnou KR a MRD pozitívnou PR dosiahli median PFS 61 mesiacov, 54 mesiacov, 35 mesiacov a 21 mesiacov. Zaujímavé je, že nebol významný rozdiel v PFS medzi KR MRD- a PR MRD-. Na rozdiel od zvyšnej lymfadenopatie, pretrvávanie splenomegalie nemalo vplyv na výsledok u pacientov s MRD negatívnou PR (Kovacs et al. JCO 2016).

Vyšetrenie MRD (metódami s citlivosťou minimálne 10^{-4}) prietokovou cytometriou alebo PCR v krvi a/ alebo kostnej dreni je vhodné zvažovať u všetkých chorých s odpoveďou (KR alebo PR) po intenzívnej liečbe (Logan et al. Leuk 2013). A aj keď sa v súčasnosti vyšetrenie MRD ešte neodporúča v rutinej klinickej praxi (Hallek et al. Blood 2008; Eichhorst et al. Ann Oncol. 2015), je vhodné u chorých po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek a bude veľmi významné pri rozhodovaní o zastavení liečby novými inhibítormi (Hallek Blood 2013).

Liečba 1. línie

1. Liečba 1. línie u chorých bez významných komorbidít

- FCR (fludarabin, cyklofosamid, rituximab), podmienkou sú normálne obličkové funkcie (Eichhorst et al. Ann Oncol. 2015, Cramer et al. EJHaematol 2016, Hallek et al. Lancet 2010, Zelenetz et al. JNCCN 2015, Wierda et al. NCCN 2017).

- Ibrutinib – pri delécii 17p alebo mutácii TP53 (Eichhorst et al. Ann Oncol. 2015, Farooqui et al. Lancet Oncol 2015).
 - Idelalisib + rituximab pre chorých, ktorí nie sú vhodní na liečbu ibrutinibom (Eichhorst et al. Ann Oncol. 2015).
- Venetoclax (BCL2 inhibítor) pre chorých, ktorí nie sú vhodní na liečbu BCR inhibítormi (Stilgenbauer et al. LancetOncol 2016).

2. Ostatné liečebné možnosti (zoraďené abecedne):

- Alemtuzumab (Hillmen et al. JCO 2007); nie je registrovaný pre liečbu CLL, ale je dostupný v rámci špecifického liečebného programu.
- Bendamustin + rituximab (BR), ≥ 65 rokov a pri vysokom riziku infekcií (Cramer et al. EJHaematol 2016, Eichhorst et al. Blood 2014)
- Rituximab, cyklofosfamid, dexametazon (RCD) a podobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidmi (Zelenetz et al. JNCCN 2015, Michallet et al. LeukLymph 2011).

3. Liečba 1. línie u chorých s významnými komorbiditami

- Obinutuzumab + chlorambucil (Goede et al. NEJM 2014, Goede et al. Leuk 2015)
- Ofatumumab + chlorambucil (Hillmen et al. Lancet 2015)
- Rituximab + bendamustin (BR) (Michallet et al. IWCLL 2015)
- Rituximab + chlorambucil (Goede et al. Leuk 2015, Hillmen et al. JCO 2014)
- Ibrutinib – pri delécii 17p/mutácii TP53 (Eichhorst et al. Ann Oncol. 2015, Farooqui et al. Lancet Oncol 2015)
 - Idelalisib + rituximab pre chorých, ktorí nie sú vhodní na liečbu ibrutinibom (Eichhorst et al. Ann Oncol. 2015).
 - Venetoclax (BCL2 inhibítor) pre chorých, ktorí nie sú vhodní na liečbu BCR inhibítormi (Stilgenbauer et al. LancetOncol 2016).

4. Ostatné liečebné možnosti (zoraďené abecedne):

- Alemtuzumab (Hillmen et al. JCO 2007); nie je registrovaný pre liečbu CLL, ale je dostupný v rámci špecifického liečebného programu.
- Bendamustin + ofatumumab (BO) (Offner et al. IWCLL 2013)
- FCR se sníženými dávkami chemoterapie (low-dose FCR) (Smolej et al. Blood 2014)
- Rituximab, cyklofosfamid, dexametazon (RCD) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy (Zelenetz et al. JNCCN 2015, Michallet et al. LeukLymph 2011)
- Monoterapia chlorambucil, nízкодávkovaný cyklofosfamid alebo kortikoterapia v rámci symptomatickej liečby CLL u chorých s ťažkými komorbiditami, ktoré limitujú prežívanie.

Liečba relapsovanej/ refraktérnej CLL (rrCLL)

- opakované podanie chemoimunoterapie pri neskorom relapse (odpoveď trvajúca ≥ 3 roky) (Štecová. Onkológia 2014; Eichhorst et al. Ann Oncol. 2015; Hrubisko. Event Report z EHA 2017).
- Ibrutinib – pri refraktérnej chorobe, pri delécii 17p/mutácii TP53 (bez ohľadu na trvanie odpovede) a zvažovať pri včasnom relapse (< 3 roky) (Byrd et al. NEJM 2014; Eichhorst et al. Ann Oncol. 2015; Zelenetz et al. JNCCN 2015; Hrubisko. Event Report z EHA 2017; Wierda et al. NCCN v2.2018).
 - Idelalisib + rituximab pre chorých, ktorí nie sú vhodní na liečbu ibrutinibom (Furman et al. NEJM 2014; Eichhorst et al. Ann Oncol. 2015).
 - Venetoclax (BCL2 inhibítor) pre chorých, ktorí nie sú vhodní na liečbu BCR inhibítorom (ibrutinib, idelalisib) (Roberts et al. NEJM 2016; Stilgenbauer et al. LancetOncol 2016).

Ďalšie liečebné možnosti (zoradené abecedne):

- alemtuzumab (Keating et al. Blood 2002, Stilgenbauer et al. JCO 2009)
- BR (bendamustin+rituximab)* (Fischer et al. JCO 2011)
- FCR (Robak et al. JCO 2010, Badoux et al. Blood 2011) alebo FCR v redukovaných dávkach (low dose FCR) (Smolej et al. Blood 2014)
- ofatumumab u chorých refraktérnych na fludarabin a alemtuzumab (Wierda et al. JCO 2010)
- RCD (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) alebo podobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidmi, hlavne u refraktérnych chorých (Smolej et al. LeukRes 2012, Doubek et al. AJH 2015);
- kombinácia rituximabu s intenzívnymi platinovými režimami (napr. R-DHAP) u refraktérnych mladších chorých vo veľmi dobrom stave bez závažných komorbidít (Durot et al. EJH 2015)

* Bendamustín musí mať povolenie MZ na použitie pri liečbe rrCLL a súhlas s úhradou od revízneho lekára

Chorí sa refraktérnou CLL sa konzultujú so špecializovaným centrom, ktoré riadi ďalší manažment, ideálne v rámci klinických štúdií, a zváži indikáciu alogénnej transplantácie krvotvorných buniek.

Transplantácia krvotvorných buniek

Alogénna transplantácia krvotvorných buniek (TKB) sa má včas zvažovať u mladších chorých s vysokorizikovou CLL (refraktérna na purínové analógy, relaps < 36 mesiacov od chemoimunoterapie, delécia 17p/ mutácia TP53, nepriaznivý klinický priebeh) (Dreger et al. Leuk 2007, Dreger et al. Blood 2014; Hrubisko. Event Report z EHA 2017). Chorí by sa mali preliečiť niektorou z nových molekúl (inhibítory BCR/BCL2) a po dosiahnutí odpovede prichádza do úvahy konsolidácia alogénnou TKB. TKB sa uprednostňuje u mladších chorých s kompatibilným darcom pri rrCLL s deléciou 17p/ mutáciou TP53, a u chorých s nedostatočnou obpovedou na nové lieky (Dreger et al. Blood 2014).

Prognóza

Vzhľadom k mimoriadnej klinickej variabilite chorých s CLL, a to i v rámci jedného klinického štádia, odporúča sa u chorých, ktorí sú vhodní na intenzívnu/ cieľnú liečbu, zvážiť vyšetrenie umožňujúce upresniť individuálnu prognózu. Patrí sem: vyšetrenie genetických aberácií fluorescenčnou in situ hybridizáciou (FISH) – delécie 13q, 11q, 17p, trizómia 12 (Dohner et al. N Engl J Med. 2000), určenie mutačného stavu génov pre variabilnú časť ťažkého reťazca imunoglobulínu (IGHV) (Ghia et al. Leukemia. 2007) a vyšetrenie mutácie génu TP53 (Malcikova et al. Hum Mutat. 2014; Cramer a Hallek. Nat Rev Clin Oncol. 2011). Tieto prognostické faktory majú zásadný význam pre dĺžku intervalu bez liečby, trvanie obdobia do progresie a celkové prežívanie. V súčasnosti sa u pacientov vhodných na liečbu ovplyvňujúcu prirodzený priebeh CLL (kombinované fludarabinové režimy, alemtuzumab, inhibítory signálnych dráh B- bunkového receptora, alogénnu transplantáciu) odporúča vyšetrenie chromozómových abnormalít pomocou FISH, obzvlášť delécie 17p a mutácie TP53 vždy pred zahájením 1. línie liečby a pred každou novou líniou liečby (Eichhorst et al. Ann Oncol. 2015; Pospisilova et al. Leukemia. 2012). Význam objavených mutácií génov BIRC3, NOTCH-1, MYD88, SF3B1 a ďalších sa intenzívne skúma a ich vyšetrenie sa zatiaľ nevyžaduje v bežnej praxi (Eichhorst et al. Ann Oncol. 2015).

Význam zobrazovacích vyšetrení pri CLL nie je zatiaľ úplne jasný, avšak pre častý výskyt obzvlášť vnútrobrušnej lymfadenopatie a jej nepríznivému prognostickému významu je vhodné v rámci hodnotenia rozsahu choroby pred liečbou a pri hodnotení liečebnej odpovedi urobiť ultrasonografické vyšetrenie brucha, u mladších chorých prípadne CT hrudníka a brucha (Eichhorst et al. Ann Oncol. 2015).

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízna činnosť, PZS a pod.)

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

AK JE TO MOŽNÉ PACIENTI SA MAJÚ PODROBIŤ VYŠETRENIU A PRÍPADNE AJ TERAPII V ŠPECIALIZOVANÝCH CENTRÁCH (NOÚ BA, Univerzitné a vybrané Fakultné nemocnice: BB, PO, TN, NZ, NR, TT). Kľúčové je personálne, prístrojové, priestorové vybavenie a rozhodujúce je urobiť zmenu a zaviesť primerané financovanie zo strany ZP.

Ďalšie odporúčania: žiadne

Doplnkové otázky manažmentu pacienta a zúčastnených strán: žiadne

Alternatívne odporúčania: zahraničné publikácie ako NCCN odporúčenia, ktoré sa aktualizujú minimálne raz ročne!

Špeciálny doplnok štandardu: žiaden

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu: minimálne raz ročne

Literatúra

1. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med.* 1998;129:559–566.

2. *Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. Blood. 2011;117:3016-24.*
3. *Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer. 1981;48:198-206.*
4. *Bosch F, Ferrer A, Lopez-Guillermo A, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in the treatment of resistant or relapsed chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2002;119:976-984.*
5. *Bottcher S, Ritgen M, Fischer K, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression - free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. J Clin Oncol. 2012;30:980-8.*
6. *Bottcher S, Hallek M, Ritgen M, et al. The role of minimal residual disease measurements in the therapy for CLL: is it ready for prime time? Hematol Oncol Clin North Am. 2013;27:267-288.*
7. *Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2013;369:32-42.*
8. *Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2014;371:213-23.*
9. *Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood. 2015;125:2497-506.*
10. *Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16:31-41.*
11. *Cortese D, Sutton LA, Cahill N, et al. On the way towards a 'CLL prognostic index': focus on TP53, BIRC3, SF3B1, NOTCH1 and MYD88 in a population-based cohort. Leukemia. 2014;28:710-713.*
12. *Cramer P, Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia what do we need to know? Nat Rev Clin Oncol. 2011;8:38-47.*
13. *Cramer P, Langerbeins P, Eichhorst B, Hallek M. Advances in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia current recommendations on management and first-line treatment by the german cll study group (GCLLSG). Eur J Haematol. 2016;96:9-18.*
14. *Dearden C. B- and T-cell prolymphocytic leukemia: antibody approaches. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:645-51.*
15. *Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000;343:1910-6.*
16. *Doubek M, Brychtova Y, Panovska A, et al. Ofatumumab added to dexamethasone in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. results from a phase II study. Am J Hematol. 2015.*
17. *Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. Leukemia. 2007;21:12-7.*
18. *Dreger P, Dohner H, Ritgen M, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. Blood. 2010;116:2438-2447.*

19. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. 2014;124:3841-9.
20. Durot E, Michallet AS, Lepretre S, Le QH, Leblond V, Delmer A. Platinum and high-dose cytarabine-based regimens are efficient in ultra high/high - risk chronic lymphocytic leukemia and Richter's syndrome: results of a French retrospective multicenter study. *Eur J Haematol*. 2015;95:160-7.
21. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al. Frontline Chemoimmunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Shows Superior Efficacy in Comparison to Bendamustine (B) and Rituximab (BR) in Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) with Advanced Chronic Chronic Leukemia (CLL): Final Analysis of an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). *Blood*. 2014;124:19.
22. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up dagger. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v78-v84
23. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol*. 1998;16:1582-7.
24. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single - arm trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:169-76.
25. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29:3559-66.
26. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370:997-1007.
27. Ghia P, Stamatopoulos K, Belessi C, et al. ERIC recommendations on IGHV gene mutational status analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2007;21:1-3.
28. Goede V, Cramer P, Busch R, et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica*. 2014;99:1095-100.
29. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370:1101-10.
30. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015;29:1602-4.
31. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111:5446-5456.
32. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:1164-74.
33. Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Blood*. 2013;122:3723-3734.
34. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2015;90:446-60.
35. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2017;92:946-965.

36. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2007;25:5616-23.
37. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol.* 2014;32:1236-41.
38. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet.* 2015;385:1873-83.
39. Hrubiško M. Chronická lymfocytová leukémia: novinky z kongresu. Event Report z EHA 2017.
40. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30:2820-2.
41. International C. L. L. I. P. I. working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016;17:779–790.
42. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood.* 2002;99:3554-61.
43. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, et al. Minimal residual disease assessment improves prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who achieve partial response: comprehensive analysis of two phase III studies of the German CLL study group. *J Clin Oncol.* 2016; 34:3758-3765.
44. Kwok M, Rawstron AC, Varghese A, et al. Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL. *Blood.* 2016;128:2770–2773.
45. Logan AC, Zhang B, Narasimhan B, et al. Minimal residual disease quantification using consensus primers and high-throughput IGH sequencing predicts post-transplant relapse in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2013;27:1659-65.
46. Malcikova J, Pavlova S, Kozubik KS, Pospisilova S. TP53 mutation analysis in clinical practice: lessons from chronic lymphocytic leukemia. *Hum Mutat.* 2014;35:663-71.
47. Melo JV, Catovsky D, Galton DAG. The relationship between chronic lymphocytic leukaemia and prolymphocytic leukaemia. IV. Analysis of survival and prognostic features. *Br J Haematol.* 1986; 63:377–387.
48. Michallet AS, Rossignol J, Cazin B, Ysebaert L. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2011;52:1401-3.
49. Michallet AS, Aktan M, Schuh A, et al: MABLE: Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukemia: primary results from the randomized phase IIIb MABLE study. XVI. International Workshop on CLL 2015, abstract 88.
50. Montillo M, Cafro AM, Tedeschi A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous Campath-1H for treating residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia responding to fludarabine. *Haematologica.* 2002;87:695–700; discussion 700.
51. Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, et al. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am J Clin Pathol.* 1997;108:378-82.

52. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol*. 2005;23:2971–2979.
53. O'Brien SM, Kantarjian HM, Thomas DA, et al. Alemtuzumab as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2003;98:2657–2663.
54. Offner F, Panagiotidis P, Afanasyev B, et al. Ofatumumab and bendamustine combination therapy in patients with untreated and relapsed chronic lymphocytic leukemia: initial results of the phase II study OMB115991. XV iwCLL Abstracts 2013, abstract 4. 2.
55. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43:130-7.
56. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;124:49–62.
57. Plunkett W, Gandhi V, Huang P, et al. Fludarabine: pharmacokinetics, mechanisms of action, and rationales for combination therapies. *Semin Oncol*. 1993;20:2–12.
58. Pospisilova S, Gonzalez D, Malcikova J, et al. ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2012;26:1458-61.
59. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46:219-34.
60. Rai KR. A critical analysis of staging in CLL. In: Gale RP, Rai KR, ed. *Chronic Lymphocytic Leukemia: Recent Progress and Future Directions*. New York: Alan R. Liss; 1987:253–264.
61. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343:1750–1757.
62. Rawstron AC, Villamor N, Ritgen M, et al. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia*. 2007;21:956–964.
63. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008;359:575–583.
64. Robak T, Dmoszynska A, Solal - Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression - free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:1756-65.
65. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374: 311-322.
66. Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1926-31
67. Shanafelt TD, Jenkins G, Call TG, et al. Validation of a new prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2009;115:363–372.
68. Schweighofer CD, Ritgen M, Eichhorst BF, et al. Consolidation with alemtuzumab improves progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in first remission: longterm follow-up of a randomized phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Br J Haematol*. 2009;144:95–98.

69. Smolej L, Doubek M, Panovska A, et al. Rituximab in combination with high - dose dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res.* 2012;36:1278-82.
70. Smolej L, Brychtova Y, Doubek M, et al. Low-Dose FCR Is a Safe and Effective Treatment Option for Elderly/Comorbid Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Updated Results of Project Q-Lite By Czech CLL Study Group. *Blood.* 2014;124:4670.
71. Smolej L, Špaček M, Obrtlíková P et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukémie (CLL). CSCLL 2016; http://www.hematology.cz/doporuceni/klinika-files/Doporuceni_CSCLL_pro_diagnostiku_a_lecbu_CLL.pdf
72. Steurer M, Pall G, Richards S, et al. Purine antagonists for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD004270
73. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27:3994-4001.
74. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 768-778. Stilgenbauer et al. *LancetOncol* 2016
75. Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood.* 2015;126:454-62.
76. Štecová N. Liečba relapsu a refraktérnej chronickej lymfocytovej leukémie. *Onkológia.* 2014;9(5):301-304.
77. Wendtner CM, Ritgen M, Schweighofer CD, et al. Consolidation with alemtuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in first remission—experience on safety and efficacy within a randomized multicenter phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Leukemia.* 2004;18:1093–1101.
78. Thurmes P, Call T, Slager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2008;49:49-56.
79. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2007;109:4679–4685.
80. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28:1749-55.
81. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. NCCN guidelines version 2.2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cls.pdf
82. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13:326-62.