

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



Aktuální aspekty péče o nemocné s chronickou lymfocytární leukémií

Martin Šimkovič

**Autoreferát disertační práce
Doktorský studijní program Vnitřní nemoci**

**Hradec Králové
2016**

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Vnitřní nemoci na Katedře interních oborů Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Martin Šimkovič, IV. interní hematologická klinika, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Školitel: doc. MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D., IV. interní hematologická klinika, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Oponenti:

Obhajoba disertační práce se bude konat před Komisí pro obhajobu disertačních prací doktorského studijního programu Vnitřní nemoci dne v.....hodin

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu vnitřní nemoci

Obsah

1. SOUHRN.....	4
2. SUMMARY.....	5
3. VÝCHODISKA PRÁCE.....	5
4. CÍLE PRÁCE.....	9
5. METODIKA A PACIENTI.....	11
6. VÝSLEDKY.....	12
7. DISKUZE.....	15
8. ZÁVĚRY.....	21
9. LITERATURA.....	22
10. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORA.....	29

1. Souhrn

V posledních letech jsme svědky nebyvalého rozvoje léčebných možností chronické lymfocytární leukémie (CLL). Zavedení monoklonálních protilátek a kombinovaných imunochemoterapeutických režimů vedlo ke zlepšení přežití nemocných s CLL. Přes nesporné pokroky v léčbě CLL a přes stále podrobnější poznání biologie tohoto onemocnění zůstává celá řada důležitých aspektů u CLL nedořešena. Mezi nedořešené otázky jistě patří problematika léčby relabovaných/refrakterních pacientů, infuzní toxicita monoklonálních protilátek a tromboembolická nemoc u CLL. Analýza souboru nemocných s CLL diagnostikovaných v okrese Hradec Králové (HK) od 1999-2013 nám zároveň umožnila zhodnocení trendů v epidemiologii a klinickém průběhu.

Průměrná incidence CLL v okrese Hradec Králové za období 1999-2013 byla 8,2 nemocných na 100 000 obyvatel za rok. K posouzení trendů v epidemiologii a klinickém průběhu byli nemocní rozděleni na dvě podskupiny dle data diagnózy: v období 1999-2005 bylo diagnostikováno 92 pacientů a v období 2006-2013 108 nemocných. V porovnání s obdobím 1999-2005 došlo v letech 2006-2013 k významnému prodloužení celkového přežití (medián nedosažen vs. 86 měsíců). K zlepšení celkového přežití došlo u nemocných ≤ 70 let, ale nikoli u starších pacientů.

Pacienti s refrakterní CLL mají velmi nepříznivou prognózu. Kombinace monoklonální anti-CD20 protilátky rituximabu s vysokodávkovaným metylprednisolonem je účinná v léčbě relabující/refrakterní CLL, avšak limitujícím faktorem je vysoký výskyt závažné infekční toxicity. V souboru 60 nemocných jsme retrospektivně hodnotili účinnost a bezpečnost režimu rituximab + dexametazon (R-Dex) v léčbě těchto pacientů. Naše výsledky ukázaly, že R-Dex je efektivní léčba pro nemocné s relabující/refrakterní CLL. Limitujícím faktorem je relativně častý výskyt závažné infekční toxicity přes kombinované protiinfekční zajištění. Dlouhodobá kontrola CLL je dosažena pouze u malé části pacientů. U mladších nemocných lze režim R-Dex využít jako součást přípravy před alogenní transplantací krvetvorných buněk.

Hlavním nežádoucím účinkem rituximabu, monoklonální protilátky s prokazatelnou účinností v léčbě CLL, jsou infuzní reakce. Cílem naší retrospektivní analýzy bylo zhodnotit četnost výskytu infuzních reakcí v rutinní klinické praxi, jejich vztah k parametrům nádorové nálože a zjistit možnou spojitost infuzních reakcí s účinností léčby. Dále byla posouzena bezpečnost rychlé infuze s rituximabem u nemocných s CLL. V naší práci jsme hodnotili 108 nemocných s CLL léčených chemoimunoterapií s rituximabem. Výskyt infuzních reakcí je poměrně běžný (32 % pacientů), avšak při pečlivé premedikaci jsou reakce velmi dobře zvladatelné a těžká forma je vzácná. Potvrdili jsme velmi dobrou snášenlivost rychlé infuze rituximabu. Naše data neprokázala statisticky významnou souvislost mezi výskytem infuzních reakcí a efektem léčby.

Žilní tromboembolická nemoc (TEN) je významnou příčinou morbidit a mortality nemocných s maligními nádory (včetně hematologických malignit). Data týkající se výskytu TEN u CLL jsou velmi omezená. Cílem naší práce bylo zhodnotit výskyt žilní TEN a posoudit rizikové či prognostické faktory jejího vzniku u nemocných s CLL. V souboru 346 nemocných jsme prokázali, že je výskyt TEN u CLL relativně vysoký (11 % pacientů). Naše analýza poukázala na CLL jako možný rizikový faktor pro žilní tromboembolismus.

2. Summary

In recent years it has been an unprecedented development of knowledge of biology and treatment options of chronic lymphocytic leukemia (CLL). Survival of patients with CLL was improved by the introduction of the monoclonal antibodies (anti-CD20) and combined chemoimmunotherapy regimens. Despite this undeniable advance in the treatment of CLL and progress in knowledge of CLL biology and pathophysiology, many current aspects of care of these patients remain unresolved. In our work we focus on epidemiology of CLL, treatment of relapsing/refractory CLL patients, rituximab infusion-related adverse events and venous thromboembolism in CLL patients.

Incidence of CLL in Hradec Králové district during period 1999-2013 was 8.2 patients per 100,000 persons per year. Trends in epidemiology were analyzed after splitting patients into two groups according to the period in which the diagnosis was made: n=92 in the period 1999-2005 and n=108 in the period 2006-2013. Significant prolongation of survival (median OS not reached vs 86 months) was observed in patients treated during the period 2006-2013 in comparison to those treated in the period 1999-2005. However, the improvement of overall survival was achieved only in younger patients (≤ 70 years).

Patients with refractory CLL have highly unfavourable prognosis. High-dose methylprednisolone in combination with rituximab is active in the treatment of relapsed/refractory CLL but serious infections are frequent. In a cohort of 60 patients we retrospectively analyzed the efficacy and safety of rituximab plus dexamethasone (R-Dex) regimen in the treatment of these patients. Our results suggest that R-Dex is effective treatment of patients with relapsed/refractory CLL. The regimen also seems to be a suitable choice for debulking before allogeneic stem cell transplantation. However, major infections remain relatively frequent despite combined antimicrobial prophylaxis. In addition, durable responses are rare.

The most frequent toxicity of rituximab, monoclonal antibody with proven efficacy in treatment of CLL, are infusion reactions. The aims of our study were to assess the frequency of infusion reactions in the routine practice and to evaluate its relation to parameters of tumour load and possible association with treatment efficacy. The safety of rapid infusion of rituximab in CLL patients was also evaluated. In our study we analyzed 108 patients with CLL treated with rituximab-containing regimens. Rituximab infusion-related toxicity in patients with CLL is relatively frequent (32% patients). However, occurrence of infusion-related symptoms can be reduced by proper premedication and severe adverse events are uncommon. Subsequent doses of rituximab could be safely administered by rapid-infusion protocol. We did not find statistically significant association between rituximab infusion toxicity and effectiveness of treatment.

Venous thromboembolism (VTE) is a major cause of morbidity and mortality in patients with malignant tumours (incl. hematologic malignancies). Data regarding VTE in CLL is very limited. The aims of our study were to evaluate the occurrence of VTE and to assess the risk and prognostic factors for VTE in CLL. In a cohort of 346 patients we demonstrated that VTE is a relatively frequent complication in patients with CLL (11% of patients). Our findings highlighted possible role of CLL in the development of VTE.

3. Východiska práce

3.1 Epidemiologie a klinický průběh CLL

CLL je nejčastější leukémií dospělých na západní polokouli [28] s přibližnou incidencí 6/100 000 u mužů a 4/100 000 u žen za rok [84]. Naopak incidence CLL ve východní Asii je až 20krát nižší [38; 108]. CLL probíhá v úvodní fázi u mnoha pacientů zcela bezpříznakově, a proto je pravděpodobné, že reálná incidence je vyšší. Dobrá dostupnost vyšetření obvodové krve průtokovou cytometrií umožňuje časnější stanovení diagnózy CLL. Přesné údaje o epidemiologii CLL v České republice jsou v literatuře výjimečné. Je to dáno především tím, že velká část nemocných není nikdy pro CLL léčena a zůstává ve sledování na regionálních hematologických pracovištích. Téměř všechny analýzy ze sekundárních a terciárních center jsou značně zkresleny zvýšeným podílem nemocných v pokročilém stádiu onemocnění s nepříznivou prognózou. Zatímco v práci Raie a kol. ze 70. let minulého století byl medián přežití 71 měsíců a v případě pokročilých stádií onemocnění (stádium Rai III a IV) dokonce pouze 19 měsíců, v současnosti je přežití nemocných s CLL 8-10 let. K dramatickému zlepšení prognózy došlo díky časnějšímu stanovení diagnózy (přibližně u 80 % nemocných diagnostikována stádiu I/II dle Raie), dostupnosti nových léčebných možností (chemoimunoterapie, léčba selektivními inhibitory dráhy B-buněčného receptoru a alogenní transplantace krvetvorných buněk) a pokroku v podpůrné péči. [4; 10; 20; 61; 76]. Naopak prognóza nemocných s Richterovým syndromem (RS), tedy histologickou transformací CLL/SLL do vyššího stupně malignity ne Hodgkinského lymfomu, zůstává velmi nepříznivá [91; 95; 97]. Přežití nemocných s RS je nových poznatků závislé na tom, zda došlo k vzniku agresivního lymfomu de novo či klonální evolucí původního nádorového klonu (OS 63 vs. 14 měsíců) [81]. K rozvoji RS dochází u 2-9 % nemocných s CLL/SLL za 2-4 roky po stanovení diagnózy CLL/SLL [35; 69; 79; 80; 95; 106]. O poznání lepší prognózu mají imunitní cytopenie u CLL. Patří sem relativně často se vyskytující autoimunitní hemolytická anémie (AIHA) a imunitní trombocytopenie (ITP), které se objeví u 4-10 %, respektive 2-5 % pacientů [22; 59; 100]. Naopak vzácnými komplikacemi CLL jsou čistá aplazie červené řady (PRCA) a imunitně podmíněná granulocytopenie (AIG). Rozvoj imunitní cytopenie je většinou způsoben nadměrnou produkcí polyklonálních autoprotilátek IgG (obvykle nenádorovými lymfocyty), které se vážou na povrch erytrocytů, granulocytů a trombocytů. Krevní elementy s navázanými autoprotilátkami jsou následně odstraňovány v retikuloendoteliálním systému. Vzácně může docházet i k produkci autoprotilátek typu IgM samotným maligním klonem CLL buněk. Autoprotilátky a T lymfocyty zaměřené proti erytroblastům a megakaryocytům mohou také vést k vzniku imunitní cytopenie. Dle výsledků retrospektivních analýz je prognóza nemocných s CLL a ITP/AIHA příznivější než u pacientů, kteří mají pokročilé stádium CLL při infiltraci kostní dřeně [49; 58]. Proto je nutné odlišit, zda se jedná o „infiltrativní“ nebo „imunitní“ stádium C dle Bineta.

3.2 Význam režimu rituximab + dexametazon (R-Dex) v léčbě relabovaných/refrakterních pacientů s CLL

V současnosti u většiny nemocných s chronickou lymfocytární leukémií lze dosáhnout parciální či kompletní remise onemocnění. Nicméně až na malou skupinu pacientů, kteří podstoupí alogenní transplantaci krvetvorných buněk, postupně u všech dochází k relapsům a rozvoji refrakterní choroby. Vedení léčby u těchto nemocných je pak velmi náročné. Dle mezinárodních doporučení lze k léčbě progresu/relapsu CLL využít stejný režim, který byl

použit v první linii, trvá-li léčebná odpověď minimálně 12 měsíců, v případě kombinovaných fludarabinových režimů 24 měsíců [36]. Pro řadu nemocných již nemusí být vhodné použití identického přístupu jako v 1. linii pro obavy z vysoké toxicity (vyšší věk v době relapsu, předlěčenost, předchozí toxicita apod.). Bendamustin je vhodnou alternativou pro nemocné s CLL, u kterých již není možné podat fludarabinový režim (např. pro sníženou funkci ledvin) [25; 85]. V jiné studii prokázala kombinace bendamustinu s ofatumumabem uspokojivou léčebnou odpověď (ORR 72 %, CR 17 %), medián do progresu 24 měsíců [85]. Jiným purinovým analogem, který má prokazatelnou účinnost v léčbě refrakterní/relabované CLL je pentostatin. Ovšem s režimem PCR (pentostatin, cyklofosfamid, rituximab) je dle výsledku pilotní studie spojena závažná infekční toxicita (1/3 nemocných) [74]. Další možností je terapie alemtuzumabem, anti-CD52 monoklonální protilátkou, pomocí které lze u 1/3 nemocných s refrakterní CLL dosáhnout léčebné odpovědi (většinou PR, 6 % CR) [26; 44]. Výhodou alemtuzumabu je zachovalá účinnost u nemocných s delecí 17p/mutací *TP53* [53; 67; 71], naopak problematický je výskyt závažných oportunních infekcí [94] a nedostatečný terapeutický efekt u pacientů s masivní lymfadenopatií (> 5 cm) [65]. Pro léčbu dvojitě refrakterní CLL, u kterých selhala léčba fludarabinem i alemtuzumabem, je na základě výsledků mezinárodní studie fáze II Hx-CD20-406 k dispozici ofatumumab [103]. Jedná se o plně lidskou anti-CD20 protilátku, která má vyšší schopnost aktivace komplementu v porovnání s rituximabem. Přestože období do progresu a celkové přežití nemocných bylo při použití ofatumumabu v monoterapii relativně krátké (PFS 7 měsíců u dvojitě refrakterní CLL; PFS 6 měsíců u fludarabin refrakterní CLL s přítomností masivní lymfadenopatie), ve své době se jednalo o nezpochybnitelný pokrok v léčbě refrakterní CLL. Aktuálně je tento lék dostupný pro nemocné s CLL pouze v rámci specifického léčebného režimu. Další pokrok v léčbě relabované/refrakterní CLL přinesly až poznatky o úloze signalizace B-buněčným receptorem v biologii maligních lymfocytů u lymfoproliferací, které umožnily příchod nových inhibitorů kináz zapojených do signalizace BCR. V současnosti jsou pro léčbu relabované/refrakterní CLL schváleny ibrutinib a idelalisib [11; 27]. Kombinace vysokodávkovaných kortikoidů s monoklonálními protilátkami je nadějná pro léčbu nemocných s relabovanou/refrakterní CLL. V několika menších studiích [9; 17; 23; 73; 75; 86] byla prokázána slibná účinnost režimu rituximab s vysokodávkovaným metylprednisolonem (HDMP, 1 g/m² v den 1-5), avšak limitujícím faktorem byl vysoký výskyt závažné toxicity (steroidní diabetes mellitus, retence tekutin, závažné infekce až u poloviny nemocných, častá časná úmrtí, deprese, osteoporóza). Alternativou k HDMP je použití vysokodávkovaného dexametazonu. Výsledky pilotních studií ukazují, že s nižší ekvivalentní dávkou dexametazonu lze dosáhnout srovnatelných výsledků [75]. Nemocní s refrakterní CLL, zvláště ti s fludarabin- a dvojitě refrakterní chorobou, mají velmi nepříznivou prognózu. Proto je u těchto pacientů vhodné zařazování do některých z klinických studií, které zkoumají nové přípravky (např. venetoclax). Mimo klinické studie máme nyní k dispozici více možností než v minulosti (dostupnost nových inhibitorů B-buněčného receptoru). U mladších nemocných s refrakterní CLL je nutné pečlivě zvažovat indikaci alogenní transplantace krvetvorných buněk jakožto jediné potenciálně kurativní metody.

3.3 Posouzení četnosti a tíže infuzních reakcí na rituximab v rutinní klinické praxi, vztah k parametrům nádorové nálože a možné spojitosti s účinností léčby

V současnosti mají monoklonální protilátky široké uplatnění v léčbě celé řady onemocnění. Pro terapii chronické lymfocytární leukémie jsou schváleny monoklonální protilátky zaměřené proti znaku CD20 (rituximab, obinutuzumab a ofatumumab) nebo proti antigenu CD52 (alemtuzumab). První monoklonální protilátkou registrovanou pro léčbu hematologických malignit byl v roce 1997 rituximab. Aktuálně je indikován k léčbě většiny CD20 pozitivních

lymfoproliferací. Podávání monoklonálních protilátek je často doprovázeno infuzními reakcemi, které se mohou projevit různými klinickými příznaky. Příčinou těchto komplikací je nejčastěji tzv. standardní infuzní reakce (SIR). Dochází k ní do 2 hodin, zpravidla v průběhu prvního podávání infuze [51]. Samotný patofyziologický mechanismus vzniku SIR není zcela objasněn, hlavní roli má pravděpodobně interakce protilátka-antigen s následným vyplavením cytokinů (TNF- α , IL-6, IL-8 a IFN- γ [12; 104]. Vzácnějším mechanismem, jak může docházet k infuzním reakcím, je tvorba protilátek proti monoklonálním protilátkám. K tomu dochází zejména u myších monoklonálních protilátek. V případě použití chimérických a humanizovaných monoklonálních protilátek je tento mechanismus uplatněn vzácně [31]. Klinicky může standardní infuzní reakce připomínat systémovou hypersenzitivní reakci. Ta je ovšem při použití monoklonálních protilátek mnohem méně častá. V rámci klinických studií byla pozorována infuzní toxicita anti-CD20 monoklonálních protilátek přibližně u poloviny nemocných [45; 102]. Většinou se jednalo o mírný stupeň toxicity (stupeň I/II dle CTC). Závažné infuzní reakce (stupeň ≥ 3) jsou vzácnější, při použití rituximabu se vyskytují u méně než 10 % nemocných [31]. Nejtěžší forma infuzní toxicity rituximabu, která by vedla k úmrtí, je velmi vzácná (0,04-0,07 % nemocných) [30]. Údaje o infuzní toxicitě rituximabu v běžné klinické praxi jsou však velmi omezené. Problematika infuzní toxicity monoklonálních protilátek u nemocných s CLL je nyní vysoce aktuální, a to díky nedávné registraci obinutuzumabu. Obinutuzumab je anti-CD20 monoklonální protilátka II. typu, která má oproti rituximabu vystupňovanou cytotoxicitu. V současnosti je indikován v kombinaci s chlorambucilem pro léčbu 1. linie u nemocných s významnými přidruženými chorobami, kteří nemohou podstoupit léčbu režimem FCR. Ve srovnání s rituximabem vede obinutuzumab k významně vyššímu výskytu infuzní toxicity (infuzní reakce 66 % vs. 38 %; stupně III/IV u 20 % vs. 4 %) [29].

3.4 Zhodnocení výskytu a prognostického významu žilní tromboembolické nemoci u nemocných s CLL

Žilní tromboembolie (VTE) je významnou příčinou morbidity a mortality nemocných s maligními onemocněními. Na konci 19. století zdokumentoval Armand Trousseau a o několik let později také Theodor Billroth souvislost mezi nádorovými onemocněními a VTE [44; 73]. Až mnohem později byly získány podrobnější informace o patofyziologii VTE u onkologicky nemocných. Existuje několik odlišných mechanismů, které vedou k aktivaci hemostázy u těchto pacientů. Nádorové buňky zasahují do hemostázy tvorbou prokoagulačních faktorů, uvolňováním cytokinů, angiogenních faktorů a zvýšením exprese adhezivních receptorů [82]. Laboratorně je například možné pozorovat významné zvýšení tkáňového faktoru (TF), trombin-antitrombinových komplexů (TAT), fragmentů protrombinu nebo aktivitu faktoru VII [26]. Dobře je také zdokumentován důsledek aktivace některých onkogenů (např. K-ras, EGFR, PML-RAR α a p53) na hemostázu, který se typicky projevuje zvýšením tkáňového faktoru [77]. U pacientů s nádorovými onemocněními byly také prokázány cirkulující buněčné mikropartikule uvolněné z nádorových buněk, který mají na svém povrchu vystaven tkáňový faktor a/nebo fosfatidylserin [66]. V patogenezi VTE se ovšem uplatňuje celá řada dalších faktorů. Nejvyšší riziko VTE je u pacientů se solidními tumory (např. karcinom slinivky břišní, žaludku či plic). Zvýšená incidence VTE byla také prokázána u hematoonkologických onemocnění, především u chronických myeloproliferativních chorob, monoklonálních gamapatií a maligních lymfomů [62]. Přestože chronická lymfocytární leukémie patří k nejčastějším hematologickým malignitám euroamerické populace [65], dat týkajících se výskytu VTE u této choroby je mimořádně málo. Pravděpodobným vysvětlením je fakt, že CLL byla donedávna považována za onemocnění s nízkou incidencí VTE. Tento názor byl

podporován nálezem zvýšené exprese znaku CD39 na povrchu buněk CLL, což je hlavní inhibitor aktivace krevních destiček [53]. Informace o výskytu žilního tromboembolizmu u CLL jsou velmi omezené. Jednak jsou k dispozici data z registru nádorových onemocnění v Nizozemsku, dle kterých je incidence VTE u CLL 30 na 1000 pacientů (95% interval spolehlivosti 18,8–49,3) [67]. A především máme údaje z recentní práce britských autorů, která byla zaměřena specificky na populaci nemocných s CLL [39]. V této retrospektivní studii byla incidence VTE 1,45 % na patientský rok, což bylo 10krát více než u věkově odpovídající kontrolní skupiny. Pokud dojde k rozvoji VTE u nemocných s malignitami, v současnosti je doporučována léčba nízkomolekulárním heparinem nejméně po dobu 6 měsíců [14; 21; 29; 37]. Přestože má heparin anti-angiogenní vlastnosti a omezuje metastazování nádoru [102], data o jeho profylaktickém podávání pro prodloužení přežití nemocných jsou rozporuplná [83]. Proto je tromboprofylaxe doporučována pouze u nemocných s omezenou mobilitou či podstupujících chirurgický výkon [14; 21; 29; 37]. Význam tromboprofylaxe u hematologických malignit je dobře prostudován pouze u mnohočetného myelomu [21; 29]. Problematika žilního tromboembolizmu je u lymfoproliferací velmi aktuální, a to díky registraci nového inhibitoru B-buněčného receptoru ibrutinibu. Utlumení aktivity Brutonovy kinázy ibrutinibem má za následek omezení aktivity destičkových funkcí. Konkrétně dochází ke snížení jejich agregace přes glykoprotein VI, důležitý kolagenový receptor a omezení adheze krevních destiček na von Willebrandův faktor [52]. Výsledkem je zvýšení rizika krvácení u pacientů s CLL léčených ibrutinibem. Péče o tyto nemocné, zvláště pokud mají ještě přítomen další rizikový faktor zvyšující riziko krvácení (nízký počet trombocytů, vrozený krvácivý stav, nutnost dlouhodobé antikoagulační léčby), není zcela dořešen [3].

4. Cíle práce

Základními cíli naší práce bylo věnovat se vybraným aktuálním a důležitým aspektům chronické lymfocytární leukémie (CLL), které dosud nebyly v literatuře dostatečně popsány. Analýza souboru nemocných s CLL diagnostikovaných v okrese Hradec Králové (HK) od 1999-2013 nám umožnila zhodnocení trendů v epidemiologii a klinickém průběhu.

4.1 Epidemiologie a klinický průběh CLL

- zhodnocení incidence CLL v okrese Hradec Králové
- analýza vývoje prognózy nemocných s CLL v obdobích 1999-2005 a 2006-2013 v okrese Hradec Králové
- zhodnocení standardních rizikových faktorů CLL (pokročilé stádium dle Raie, nemutovaný stav IgVH, nepříznivé cytogenetické změny) na celkové přežití nemocných
- analýza vývoje výskytu Richterovy transformace a autoimunitních cytopenií u CLL v okrese Hradec Králové v obdobích 1999-2005 a 2006-2013

4.2 Rituximab + dexametazon (R-Dex) v léčbě relabované/refrakterní CLL

- zhodnocení účinnosti (ORR, CR, PFS, TNT, OS) a bezpečnosti režimu R-Dex
- určení nezávislých prognostických faktorů pro léčebnou odpověď, období do progresu a celkové přežití

4.3 Infuzní toxicita rituximabu u nemocných s CLL

- zhodnocení četnosti a tíže infuzních reakcí na rituximab v rutinní klinické praxi
- analýza vztahu parametrů nádorové nálože k výskytu infuzní reakce
- určení rizikových faktorů pro rozvoj infuzní reakce
- zhodnocení významu výskytu infuzní reakce pro dosažení léčebné odpovědi, období do progresu a celkové přežití

4.4 Tromboembolická nemoc (TEN) u CLL

- stanovení incidence žilního tromboembolismu
- určení nezávislých prognostických faktorů pro rozvoj TEN, a to včetně analýzy významu aktivity CLL pro rozvoj žilního tromboembolismu
- zhodnocení prognostického významu TEN u CLL

5. Metodika a pacienti

5.1 Způsob získávání dat

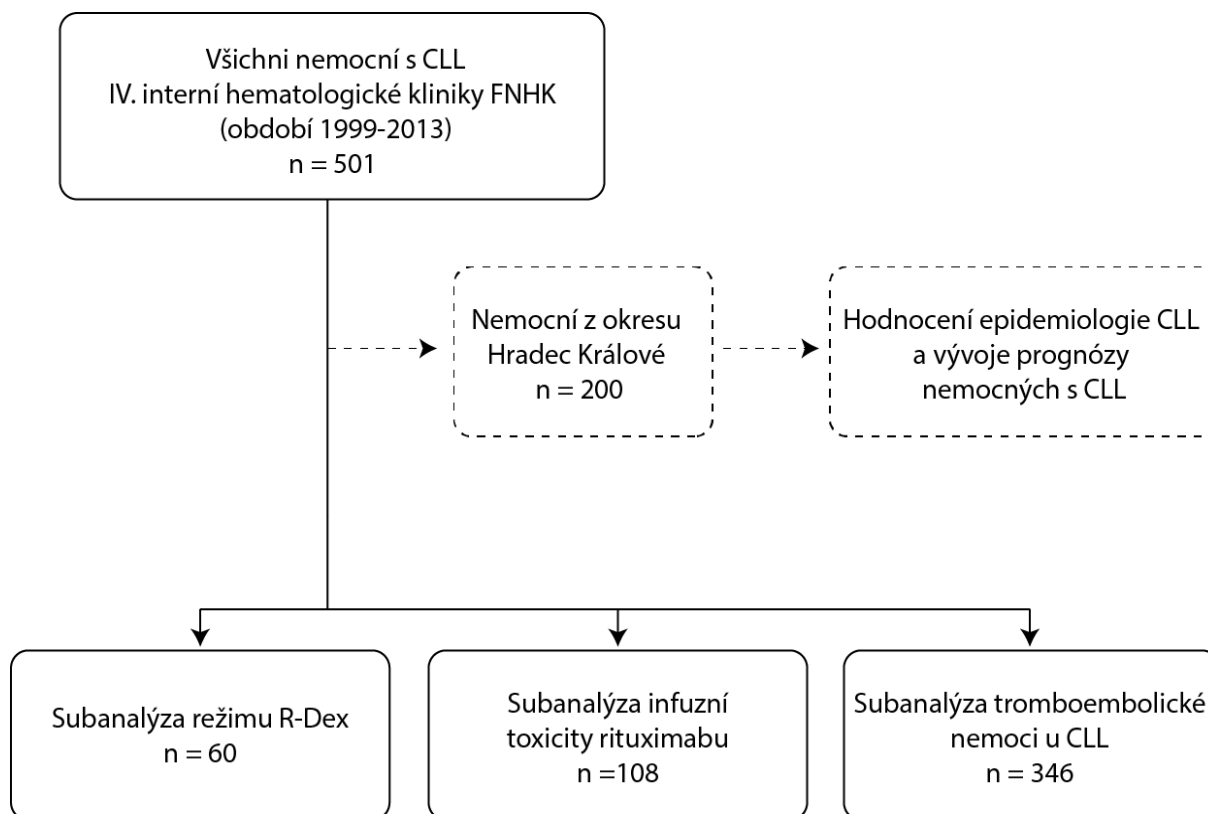
V letech 1999-2013 bylo na IV. interní hematologické klinice FNHK sledováno a léčeno 501 nemocných (328 mužů, 66 %). Medián věku v době stanovení diagnózy CLL byl 65 let (rozmezí 31-89). Výchozím souborem pro jednotlivé analýzy bylo 200 nemocných s bydlištěm v okrese Hradec Králové. Jednalo se tedy o nemocné, kteří byli po celou dobu dispenzarizováni na našem pracovišti. Okres Hradec Králové leží ve střední části východních Čech. Se znalostí demografických údajů okresu Hradec Králové (162 651 obyvatel k 31.12.2013, mužů 49 %, průměrný věk 43 let) bylo možné vypočítat incidenci tromboembolické nemoci u CLL. Ve snaze o získání validních dat v rámci jednotlivých subanalýz byly soubory nemocných rozšířeny i o mimospádové pacienty. V hodnocení režimu R-Dex bylo hodnoceno celkem 60 nemocných, infuzní toxicity rituximabu 108 nemocných a tromboembolické nemoci u CLL 346 nemocných. Schéma rozdělení nemocných do jednotlivých analýz je uvedeno v Obr. 1.

Data byla získávána retrospektivně z několika zdrojů: prvním byl registr nemocných s CLL vedený na našem pracovišti; druhým byl software CATO pro plánování chemoterapie (vyhledávání nemocných s léčbou R-Dex), třetím byla zdrojová dokumentace pacientů. Do analýzy tromboembolické nemoci u CLL byli zařazeni pouze nemocní s radiologicky potvrzenou hlubokou žilní trombózou (ultrazvukové vyšetření) nebo plicní embolií (CT angiografie).

5.2 Hodnocení léčebné odpovědi a hodnocení toxicity

Léčebná odpověď byla hodnocena v souladu s NCI-WG a IWCLL kritérii [33] podle principu "intention-to-treat". Stupeň závažnosti nežádoucích účinků byl stanovován podle The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) verze 4.0. Stupeň závažnosti nežádoucích účinků byl hodnocen podle the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) verze 4.0.

Obr. 1. Schéma rozdělení nemocných do jednotlivých analýz



5.3 Statistické metody

Statistická analýza byla provedena v počítačovém programu MedCalc (MedCalc, Mariakerke, Belgie). K porovnání četností výskytu jsme použili Fisherův exaktní test. K porovnání kvantitativních dat s normálním rozložením hodnot byl použit Studentův t-test, pro ostatní data Mann-Whitneyův test. Kaplan-Maierova metoda byla využita ke konstrukci křivek přežití. Rozdíl v přežití byl posuzován log-rank testem. K určení nezávislých prognostických faktorů doby do sledované události byla použita Coxova regresní analýza. Nemocní, kteří obdrželi konsolidační léčbu (např. alogenní transplantaci krvetvorných buněk) byli cenzorováni z analýzy přežití. Výsledky byly považovány za statisticky významné, pokud hodnota p (hodnota statistické významnosti) byla nižší než 0,05.

6. Výsledky

6.1 Epidemiologie a klinický průběh CLL

Od 1999-2013 bylo v okrese HK (162 651 obyvatel k 31.12.2013) diagnostikováno 200 nemocných s CLL. K posouzení trendů v epidemiologii a klinickém průběhu byli nemocní rozděleni na dvě podskupiny dle data diagnózy: v období 1999-2005 bylo diagnostikováno 92 pacientů a v období 2006-2013 108 nemocných. Průměrná incidence CLL v okrese Hradec Králové za období 1999-2013 byla 8,2 nemocných/100 000 obyvatel/rok; incidence v obou obdobích byla shodná. V porovnání s obdobím 1999-2005 nebyl rozdíl v době do zahájení léčby 1. linie (medián 37 měsíců), došlo však k významnému prodloužení celkového přežití (medián nedosažen vs. 86 měsíců, poměr rizik 0,46 [95 % KI, 0,3-0,72], $p=0,001$). K zlepšení celkového přežití došlo u nemocných ≤ 70 let, ale nikoli u starších pacientů. Nemocní v pokročilém stádiu podle Raie, s nemutovaným stavem IgVH a s nepříznivým nálezem v analýze FISH (pozitivita del 17p či del 11q) měli kratší celkové přežití.

6.2 Výsledky analýzy R-Dex v léčbě relabované/refrakterní CLL

Celkově bylo do retrospektivní studie zařazeno 60 nemocných s relabovanou/refrakterní CLL, kteří byli léčeni na IV. interní hematologické klinice FNHK od září 2008 do října 2012. Léčebný režim R-Dex byl podáván následně: rituximab 500 mg/m² i.v. den 1 (375 mg/m² v 1. cyklu) a dexametazon 40 mg p.o. v dny 1-4 a 10-13. Dexametazon byl vynechán v den 10-13 u nemocných, u kterých by byla nutná hospitalizace pro diabetes mellitus indukovaný kortikosteroidy. Povinná byla protiinfekční profylaxe sulfametoxazolem-trimetoprimem, aciclovirem nebo podobným antivirotem a flukonazolem. Faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) byl podáván při rozvoji neutropenie IV. stupně. Do této studie bylo zařazeno také 25 nemocných, kteří již byli zařazeni do předchozí publikované analýzy [87]. U nemocných byl častý výskyt velmi nepříznivých prognostických faktorů: vysoké zastoupení pokročilých stádií podle Raie, nemutované IgVH, del 11q, velká nádorová masa a refrakternost na fludarabin. Mutační stav IgVH byl k dispozici u 44 nemocných (73 %) a analýza FISH u 47 pacientů (78 %). Medián počtu podaných cyklů režimu R-Dex byl 6 (rozmezí, 1-8). Celková léčebná odpověď/kompletní remise byla dosažena u 75/3 % nemocných. U nemocných s velkou nádorovou masou (tzv. bulky choroba) a zároveň refrakteritou na fludarabin ($n=20$) bylo dosaženo celkové léčebné odpovědi 65 %; medián PFS byl u této skupiny 6,4 měsíců, TTNT 7,5 měsíců a OS 24,7 měsíců. Nebyly zjištěny žádné ukazatele horší léčebné odpovědi. U 8 nemocných nebyly k dispozici léčebné výsledky, protože u nich byla léčba předčasně ukončena ($n=4$), nebo došlo k časnému úmrtí ($n=4$). Režim R-Dex byl u 7 (12 %) nemocných úspěšně využit k redukci nádorové masy před nemyeloablativní alogenní transplantací krvetvorných buněk. Při mediánu sledování 21 měsíců byl medián doby do progresu 8 měsíců, medián doby do další léčby byl 12,9 měsíců a medián celkového přežití byl 25,5 měsíců. Statisticky významnými ukazateli pro kratší období do progresu byla v univariátní analýze refrakterita na fludarabin (medián PFS 14,3 měsíců u nemocných bez refrakterity na fludarabin a medián PFS 6,8 měsíců u fludarabin refrakterních, $p=0,04$), věk ≥ 65 let (medián PFS 14 měsíců u nemocných < 65 let vs. 7,4 měsíců u nemocných ve věku 65 let nebo starších, $p=0,03$), léčebná odpověď (medián PFS 3,3 měsíců u nemocných s parciální či kompletní remisí vs. 9,9 měsíců u nemocných se stabilní či progresivní chorobou, $p<0,0001$) a dále byl pozorován trend ke zkrácení PFS u nemocných velkou nádorovou masou (medián PFS 8,9 měsíců u nemocných s bulky lymfadenopatií vs. 6,9 měsíců u pacientů bez masivní lymfadenopatie, $p=0,08$). Věk ≥ 65 let byl jediným nezávislým prognostickým

ukazatelem pro celkové přežití ($p=0,006$). Zajímavým zjištěním bylo, že použití vyšší dávky dexametazonu na cyklus (320 mg vs. 160 mg) nevedlo k lepším léčebným výsledkům. Pouze léčebná odpověď a věk ≥ 65 let byly statisticky významnými ukazateli pro kratší celkové přežití v univariální analýze. V multivariální analýze, která zahrnovala tyto rizikové faktory: věk, masivní lymfadenopatie a refrakterita na fludarabin, byly pouze věk ≥ 65 let a nedosažení léčebné odpovědi (SD, PD) nezávislými prognostickými faktory pro kratší období do progresu ($p=0,002$ pro oba rizikové faktory).

Podle očekávání doprovázely léčbu R-Dex nejčastěji infekční komplikace. K závažným infekcím (st. 3-5 dle CTCAE) došlo u 27 % nemocných. Jednalo se především o respirační infekce (pneumonie, $n=10$, včetně 2 fatálních případů chřipky A/H1N1; invazivní plicní aspergilóza, $n=4$). Naopak hematologická toxicita byla mírná: neutropenie st. 3/4 se vyskytla u 18 % nemocných. Dále se vyskytly 3 případy trombocytopenie stupně 3/4, ale žádná závažná anémie. Dekompensace diabetu mellitu či rozvoj steroidního diabetu mellitu se objevil u 20 % nemocných. Příčinami úmrtí u 3 nemocných byla H1N1 virová pneumonie ($n=2$) a invazivní plicní aspergilóza ($n=1$). V průběhu sledování zemřelo 31 nemocných. Při mediánu sledování 72 měsíců (rozmezí, 26-138) došlo k nejméně jedné události žilního tromboembolismu u 38 (11 %) nemocných. Trombotické postižení bylo nejčastěji lokalizováno na hluboký žilní systém dolních končetin ($n=33$, 87 %); pouze z malé části souboru se rozvinula kombinace hluboké žilní trombózy a plicní embolie ($n=5$, 13 %) nebo samostatné plicní embolie bez možnosti určení primárního zdroje postižení ($n=5$, 13 %). Jeden nemocný zemřel při masivní plicní embolii. Rekurentní VTE se vyskytla u 7 (18 %) nemocných. Věkový medián v době diagnózy VTE byl 67 let (rozmezí 31-87; 82 % ≥ 60 let). Medián počtu leukocytů v době průkazu VTE byl $18 \times 10^9/l$ (1-93). K současnému stanovení diagnózy CLL a DVT došlo u (8 %) pacientů. U 1 (3 %) nemocného se rozvinula VTE 8 měsíců před manifestací CLL. Medián doby do rozvoje VTE od diagnózy CLL byl 34 měsíců. Nemocní, u kterých se rozvinula VTE v průběhu léčby CLL, podstoupili následujícími léčebné režimy: rituximab + vysokodávkovaný dexametazon $n=3$ (21 %), FC nebo FCR $n=2$ (14 %), chlorambucil $n=2$ (14 %), cyklofosfamid + kortikosteroidy $n=2$ (14 %), COP nebo CHOP $n=2$ (14%), monoterapie prednisonem $n=1$ (7 %), monoterapie cyklofosfamidem $n=1$ (7%), R-ESHAP $n=1$ (7 %). Přítomnost 0/1/2/3 rizikových faktorů pro VTE byla prokázána u 2/16/14/6 nemocných. Vrozený trombofilní stav (mutace faktoru V Leiden, mutace protrombinu G20210A nebo signifikantně zvýšená hladina faktoru VIII) byl zjištěn u 7 (18 %) nemocných. Vrozený trombofilní stav a snížený výkonnostní stav (Eastern Cooperative Oncology Group skóre ≥ 2) byly spojeny s rozvojem VTE v univariální i multivariální analýze. U našeho souboru jsme pozorovali snížené riziko VTE u nemocných se srdečním selháním. Po stanovení VTE byla nejdříve zahájena léčba nízkomolekulárním heparinem (LMWH) s následným převedením na warfarin. Kontraindikace antikoagulační léčby byla přítomna u 1 nemocného, a to z důvodu závažné trombocytopenie. Délka antikoagulační terapie byla standardně 3-6 měsíců. Zavedení kaválního filtru si vyžádala situace u 1 nemocného, u kterého došlo k rekurentní DVT přes adekvátní antikoagulační léčbu. Závažné krvácení do zažívacího traktu se rozvinulo u 2 nemocných. Celkové přežití nemocných s či bez VTE bylo identické (90 vs. 91 měsíců, $p=0,93$). Zároveň nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v celkovém přežití nemocných s či bez plicní embolie (medián OS 83 vs. 90 měsíců, $p=0,47$) a nemocných s či bez rekurentní VTE (75 vs. 103 měsíců, $p=0,23$). Ovšem přežití pacientů po výskytu VTE bylo pouze 37 měsíců. Tento nálezný může naznačovat, že VTE je relativně pozdní komplikace u nemocných s relabovanou/refrakterní nemocí a nepříznivou prognózou. Analýza té části souboru pacientů, která byla primárně sledována a léčena na našem pracovišti (nemocní žijící v Hradci Králové a blízkém okolí; populace 162 820 v roce 2012), umožnila zhodnocení incidence VTE u CLL.

U 9,7 % (14/144) z těchto nemocných došlo k VTE; incidence VTE byla 1,67 % na 1 rok sledování.

7. Diskuze

7.1 Epidemiologie a klinický průběh CLL

Incidence CLL v evropských zemích je přibližně 6/100 000 u mužů a 4/100 000 u žen za rok [84]. Naopak výskyt CLL je velmi nízký v asijských zemích [105]. Přesné údaje o incidenci CLL na území České republiky nejsou k dispozici. Incidence CLL v Jihomoravském kraji z analýzy autorů Panovská a kol. z roku 2010 byla 5,8-6,2/100 000 [68]. V naší práci jsme zaznamenali mírně vyšší průměrnou incidenci CLL (v okrese Hradec Králové 8,2 nemocných na 100 000 obyvatel) než ve výše uvedených analýzách. Zvýšení incidence CLL může být zčásti důsledkem dobré dostupnosti diagnostických metod v běžné praxi (vyšetření krevního obrazu, který v případě CLL odhalí zpravidla asymptomatickou leukocytózu s lymfocytózou, následně je diagnóza stanovena pomocí průtokové cytometrie periferní krve). Nutno ovšem též zmínit metodické omezení naší analýzy – nemocní byli zařazeni na základě bydliště v okrese Hradci Králové, nikoliv narození v Hradci Králové; proto lze zvýšenou incidenci též zčásti vysvětlit přirozenou koncentrací obyvatel do větších měst. Byl též přítomen trend k poklesu věku v době diagnózy mezi obdobími 1999-2005 vs. 2006-2013 (medián 71 vs. 68 let, $p=0,06$); možnou příčinou je také častější provádění vyšetření krevního obrazu v rámci periodických prohlídek, předoperačních vyšetření apod. Rozdělení nemocných do podskupin podle data stanovení diagnózy nám umožnilo posoudit trendy v epidemiologii a klinickém průběhu. Hlavním nálezem je významné prodloužení celkového přežití nemocných v posledních letech (5leté přežití 60 % v období 1999-2005 60 % vs. 82 % v letech 2006-2013), přičemž medián období do zahájení léčby 1. linie se mezi těmito obdobími nezměnil. Zlepšení prognózy bylo pravděpodobně dosaženo začleněním razantní kombinační chemoimunoterapie do léčby mladších nemocných v dobrém stavu (režim FCR od roku 2005, později záchranné režimy – bendamustin + rituximab, rituximab + dexametazon apod.) a zdokonalením podpůrné péče (antimikrobní profylaxe a léčba, primární a sekundární prevence febrilní neutropenie pomocí granulocytárního kolonie stimulačního faktoru, substituční léčba nitrožilními imunoglobuliny). Tuto hypotézu podporuje zjištění, že k významnému prodloužení celkového přežití došlo u nemocných ≤ 70 let, ale nikoli u starších pacientů. Starší a významně komorbidní nemocní, kteří tvoří většinu CLL populace, nejsou schopni podstoupit intenzivní léčbu z důvodu vysokého rizika nepřijatelných nežádoucích účinků. U této skupiny nemocných byl donedávna hlavní léčebnou volbou chlorambucil. Monoterapie chlorambucilem není příliš úspěšná: celková léčebná odpověď a doba do progresu se pohybovala v různých studiích v rozmezí 37 – 72 % a 9 – 20 měsíců, a to v závislosti na patientské populaci (věk, stádia onemocnění, atd.), dosažení kompletní remise je vzácné. Zlepšení léčebných výsledků u starších a významně komorbidních pacientů lze očekávat díky dostupnosti kombinace rituximab + chlorambucil a především díky registraci nových léků (obinutuzumab, ofatumumab, idelalisib a ibrutinib). Podle očekávání nemocní v pokročilém stádiu podle Rai, s nemutovaným stavem IgVH a s nepříznivým nálezem v analýze FISH (pozitivita del 17p či del 11q) měli horší prognózu. V porovnání s původními daty Rai a kol. (1977) došlo k velmi významnému prodloužení přežití u nemocných diagnostikovaných v pokročilém klinickém stádiu (Rai III/IV), a to téměř na dvojnásobek (z 19 na 36 měsíců), opět díky účinnějším léčebným postupům. Prodloužení přežití či v některých případech i vyléčení CLL lze dosáhnout alogenní transplantací krvetvorných buněk. Ovšem naše analýza potvrdila, že vhodných nemocných k tomuto rizikovému výkonu je pouze velmi málo (2 % pacientů). Naše

výsledky lze porovnat s třemi podobnými retrospektivními analýzami přežití nemocných s CLL. Nejvíce pacientů (n=1195) bylo zařazeno do retrospektivní práce autorů Thurmes a kol. z Mayo Clinic z roku 2008 [93]. Tato analýza byla primárně zaměřena na význam přidružených chorob pro přežití nemocných s CLL a na rozdíl od našeho hodnocení nebyl soubor rozdělen do podskupin dle data diagnózy. Vývoj prognózy nemocných byl proto hodnocen na základě srovnání s historickými daty. Výrazné prodloužení celkového přežití pacientů s CLL v průběhu několika posledních desetiletí je velmi dobře doloženo v analýze italských autorů z roku 2001 [61]. Stejně jako v naší práci, v obou uvedených analýzách, bylo hodnoceno celkové přežití nemocných, ale nikoliv „CLL specifické“ přežití. V tomto ohledu je velmi hodnotná publikace španělských autorů z roku 2009, která zdokumentovala také prodloužení relativního přežití nemocných s CLL po odfiltrování vlivu mortality spojené s jinými přidruženými chorobami [4]. V této analýze stejně jako v naší práci došlo k zlepšení přežití pouze u mladších nemocných. Je nutné doplnit také zmínku o nevýhodách uvedených publikací. Jednak se jedná o rizika vyplývající z toho, že se jedná o retrospektivní studie. Dále je potřeba uvést, že výskyt negativních prognostických faktorů (mutační stav IgVH, *TP53*, del 17p), které významně ovlivňují přežití pacientů s CLL, byl k dispozici pouze u malé části nemocných. Přes tato omezení při porovnávání celkového přežití mezi výše uvedenými analýzami, naše léčebné výsledky za období 2005-2013 jsou z hlediska 5letého OS srovnatelné s výsledky evropských analýz a souborem z Mayo Clinic.

7.2 Rituximab + dexametazon (R-Dex) v léčbě relabované/refrakterní CLL

Nemocní s relabovanou/refrakterní CLL představují významný léčebný problém, protože je u těchto nemocných častý výskyt nepříznivých prognostických faktorů, pokročilých stádií a vysoké riziko závažných infekčních komplikací [46; 96]. První zkušenosti s využitím vysokodávkovaného metylprednisolonu (HDMP) u této skupiny nemocných publikoval Thornton v roce 1999 [92]. Následně byla několika skupinami zkoumána účinnost kombinace HDMP s rituximabem a alemtuzumabem [9; 17; 23; 72; 73; 75]. Léčebné odpovědi se v těchto studiích pohybovaly v rozmezí od 62 do 93 % [17; 23; 73; 75; 87]. Nicméně je nutné zdůraznit, že výsledky byly získány ze studií s nízkým počtem nemocných, a proto mohou být zkresleny selekčním bias. Naše retrospektivní analýza se zaměřuje na kombinaci vysokodávkovaného dexametazonu a rituximabu (R-Dex) u relabované/refrakterní CLL. Již výše bylo uvedeno, že 25 nemocných bylo zařazeno do předchozí analýzy [87]. Tato rozšířená studie snížila riziko plynoucí z nízkého počtu nemocných a léčebné heterogenity v předchozí analýze. V aktuální práci byli všichni nemocní léčeni stejným dávkováním rituximabu (3 týdenní interval), protože intenzifikované podávání (1krát týdně) nevedlo ke zlepšení léčebných výsledků [87]. Dále byli vyřazeni ti nemocní, u kterých byla jedinou indikací k léčbě autoimunitní cytopenie (autoimunitní hemolytická anémie, imunitní trombocytopenie a čistá aplazie červené krevní řady). Navíc díky delšímu sledování byla získána zralá data. Oproti předchozí publikaci byla rozšířena statistická analýza (např. byla doplněna univariátní a multivariátní analýza různých prognostických ukazatelů na PFS a OS). Celková léčebná odpověď u našeho souboru byla 75 % s mediánem období do progresu 8 měsíců. Tyto výsledky jsou odpovídající, protože musíme brát v potaz nepříznivý prognostický profil nemocných (stádia onemocnění III/IV dle Raije 67 %, masivní lymfadenopatie 58 %, nemutované IgVH 82 % a del 17p 23 % pacientů) a jejich silnou předlécenost (fludarabin 85 %, alemtuzumab 10 % pacientů). Je zajímavé, že aktivita režimu R-Dex u nemocných s bulky fludarabin-refrakterní CLL byla srovnatelná s výsledky při použití ofatumumabu. Pro porovnání v naší analýze a ve studii 406 byla celková léčebná odpověď a období do progresu 75 %, 8 měsíců respektive 62 %, 4 měsíce [103]. Porovnání výsledků naší práce s dalšími studiemi je obtížné, protože se jedná o odlišné kohorty pacientů. Například nemocní ve 2 studiích [16; 73] nebyli předléceni alemtuzumabem.

Zastoupení nemocných s vysoce rizikovými cytogenetickými změnami (del 17p/mutace *TP53*) bylo velmi rozdílné, kdy některé studie měly velmi nízký počet těchto pacientů [16; 23]. Ve studii z Mayo Clinic bylo pouze 22 % nemocných s masivní lymfadenopatií [9]. Význam naší analýzy účinnosti a toxicity režimu R-Dex je v tom, že se jedná o doposud největší publikovaný soubor nemocných. Důležitým cílem naší studie bylo posouzení bezpečnosti protokolu R-Dex. U nemocných s CLL se zvyšuje riziko závažných infekčních komplikací s každou další linií léčby. Stejně tak je rizikovým faktorem i refrakterita na fludarabin. Frekvence výskytu infekční toxicity v předchozích studiích se pohybovala od 7 do 50 % [9; 23; 73]. Proto s ohledem na výše uvedené není překvapující, že byl u našeho souboru výskyt závažných infekcí u 27 % nemocných, a to i přes kombinovanou protiinfekční profylaxi.

7.3 Infuzní toxicita rituximabu u nemocných s CLL

Monoklonální protilátky dnes mají široké uplatnění v léčbě celé řady onemocnění. Jejich podávání je často spojeno s infuzními reakcemi, které se mohou projevit různými klinickými příznaky. Nejčastěji se jedná o tzv. standardní infuzní reakci (SIR). K té dochází během 30-120 minut v průběhu prvního podávání infuze [51]. Přesný patofyziologický mechanismus vzniku SIR nebyl doposud objasněn, ale předpokládá se, že hlavní roli hraje interakce protilátka-antigen s následným vyplavením cytokinů. Konkrétně dochází ke zvýšení tumornekrotizujícího faktoru-alfa (TNF- α), interleukinu-6 (IL-6), interleukinu-8 (IL-8) a interferonu gama (IFN- γ) [12; 104]. Jiným mechanismem, jak může docházet k infuzním reakcím, je tvorba protilátek proti monoklonálním protilátkám. K tomu dochází zejména u myších monoklonálních protilátek, kdy se tvoří anti-myší protilátky (HAMA, human anti-mouse antibodies). Naopak v případě použití chimérických a humanizovaných monoklonálních protilátek je tvorba antichimerických (HACA, human antichimeric antibodies) a lidských antilidských protilátek (HAAA, human anti-human antibodies) zřetelně nižší [31]. Reakce SIR se může velmi podobat systémové hypersenzitivní reakci, ta je ovšem při použití monoklonálních protilátek mnohem vzácnější. Příkladem léčebného přípravku, jehož podání je spojeno s rizikem anafylaxe zprostředkované protilátkami IgE je cetuximab [40]. Rituximab byl první monoklonální protilátkou, která byla v roce 1997 registrována pro léčbu hematologických malignit. V současnosti je indikován k léčbě většiny CD20 pozitivních lymfoproliferací. Po navázání rituximabu na antigen CD20 dochází k destrukci B-lymfocytů hned několika mechanismy: cytotoxicitou závislou na komplementu (CDC, Complement dependent cytotoxicity), buněčnou cytotoxicitou závislou na protilátce (ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity) zajišťovanou po vazbě na Fc fragment a přímým navozením apoptózy [42]. Dalším efektem rituximabu zjištěným *in vitro* je přímá inhibice proliferace a potenciační efekt s některými cytostatiky (např. fludarabin) [5]. Stejně jako u ostatních monoklonálních protilátek je podávání rituximabu doprovázeno infuzními reakcemi. Závažné infuzní reakce rituximabu (stupeň ≥ 3) se vyskytují u méně než 10 % nemocných [31]. Nejtěžší forma infuzní toxicity rituximabu, která by vedla k úmrtí, je ojedinělá (0,04-0,07 % nemocných) [30]. Údaje o infuzní toxicitě rituximabu mimo klinické studie jsou však velmi omezené. U našeho souboru jsme pozorovali výskyt infuzní toxicity rituximabu u 32 % a 19 % nemocných v 1. a 2. léčebné linii. Jedná se o významně nižší počet nežádoucích reakcí než byl pozorován v nedávno publikované observační studii švédských autorů [63]. Vysvětlení lze hledat v tom, že švédská studie byla provedena prospektivně a tím byl zaručen záchyt i velmi mírných projevů infuzní toxicity. Naopak výskyt závažné infuzní toxicity (stupeň ≥ 3) byl u našeho souboru srovnatelný jak se souborem švédských autorů [63], tak i s rozsáhlými klinickými studiemi [29; 32; 78]. Ke snížení rizika závažné formy infuzní toxicity v průběhu

léčby rituximabem máme na našem centru zavedenu celou řadu opatření. Většina vychází ze souhrnu údajů o přípravku (SPC) [1]. Zejména se jedná o následující opatření: zajištění dostatečné parenterální prehydratace; premedikace glukokortikoidem, antipyretikem a antihistaminikem; monitorace vitálních funkcí v průběhu infuze; okamžité přerušování aplikace rituximabu při těžší infuzní reakci a dodržení doporučené úvodní rychlosti podávání infuze s postupným navyšováním při dobré toleranci. Nad rámec výše uvedených doporučení se nám osvědčilo hospitalizovat všechny nemocné s CLL k podání první dávky rituximabu. Můžeme tak zajistit správnou prehydrataci, monitoraci nemocného a také upravit terapeutický plán podle aktuální tolerance léčby (např. rozdělit 1. dávku rituximabu do dvou dnů po úpravě klinického stavu a vyloučení rozvoje syndromu nádorového rozpadu). Léčba rituximabem je u nemocných s CLL velmi účinná a již po 1. infuzi dochází k rychlému snížení množství nádorových lymfocytů v obvodové krvi [13]. V souladu s předchozími pozorováními byla také u našeho souboru infuzní toxicita spojena zejména s první aplikací rituximabu (86 % případů infuzní reakce). Rychlá 90-minutová infuze rituximabu, která byla podávána od 2. léčebného cyklu u nemocných bez předchozí infuzní reakce, byla velmi dobře tolerována. Rychlé podání rituximabu je výhodné v tom, že přináší výraznou časovou úsporu při ambulantním podávání, šetří proto čas nemocného a snižuje zátěž personálu stacionáře. Dalo by se očekávat, že vyšší počet lymfocytů v periferní krvi bude spojen s častější a závažnější infuzní toxicitou rituximabu. To však nebylo prokázáno v předchozích pracích [47; 63; 64]. V naší analýze jsme v rámci 1. linie zaznamenali trend k vyššímu počtu lymfocytů u nemocných, kteří prodělali infuzní reakci. Častější infuzní toxicitu jsme pozorovali u nemocných s vyšší absolutní lymfocytózou v rámci 2. linie léčby. To lze ovšem vysvětlit tím, že zatímco v 1. linii je lymfocytóza přítomna u všech nemocných, ve 2. linii může být aktivita CLL omezena na progresi velikosti uzlin či rozvoj cytopenie v krevním obraze. K infuzní reakci rituximabu došlo častěji u nemocných, kteří měli v době relapsu či progresu přítomny maligní lymfocyty v obvodové krvi. Samotné posouzení individuálního rizika rozvoje infuzní toxicity před zahájením léčby rituximabem u nemocných s CLL je velmi problematické. Z výše uvedeného vyplývá, že se nelze zcela řídit velikostí nádorové nálože. Při výskytu závažnější infuzní reakce je nutné pamatovat na zvýšené riziko rozvoje syndromu nádorového rozpadu a doplnit odpovídající laboratorní vyšetření (zejména se jedná o stanovení dusíkatých katabolitů, kalémie, fosfatémie a kalcémie). Problematika infuzní toxicity u nemocných s CLL je v současnosti velmi aktuální, a to díky nedávné registraci obinutuzumabu. Obinutuzumab je anti-CD20 monoklonální protilátka II. Typu s vystupňovanou ADCC, přímou buněčnou smrtí (DCD). Na základě výsledků studie CLL11 obinutuzumab určen v kombinaci s chlorambucilem pro léčbu 1. linie u nemocných s významnými přidruženými chorobami, kteří nemohou podstoupit léčbu režimem FCR. Ve srovnání s rituximabem vede obinutuzumab k vyššímu výskytu infuzní toxicity (infuzní reakce 66 % vs. 38 %; toxicita stupně III/IV u 20 % vs. 4 %) [29]. Je nutné také zmínit nevýhody naší analýzy. Jedná se o retrospektivní unicevrickou analýzu, a proto existuje riziko podhodnocení výskytu velmi mírných infuzních reakcí, které nemusely být zaznamenány ve zdrojové dokumentaci. Dále je nutné zdůraznit, že posuzování vztahu mezi infuzní toxicitou a léčebnými výsledky mohlo být ovlivněno odlišným zastoupením rizikových faktorů, stádiem onemocnění nebo rozdílným složením léčby u nemocných s reakcí či bez infuzní reakce. Multivariantní statistická analýza faktorů ovlivňujících PFS a OS nebyla doplňována s ohledem na nízký počet nemocných v jednotlivých podskupinách.

7.4 Tromboembolická nemoc (TEN) u CLL

Žilní tromboembolismus je jedním z nejvýznamnějších příčin morbidit a mortality nemocných s nádorovými onemocněními. Při mediánu sledování 72 měsíců došlo k rozvoji

VTE u 38 nemocných (11 %), což byla vyšší hodnota než v analýze Whittle a kol. (11 % vs. 5 %) [101]. Nicméně incidence VTE na patientský rok byl v obou souborech shodný (1,67 % v našem souboru vs. 1,45 % ve studii Whittle a kol.). Nemocní v naší analýze byli mladší (věkový medián 65 vs. 71 let), bylo u nich kratší období od stanovení diagnózy CLL do rozvoje VTE (34 vs. 60 měsíců) a měli vyšší počet rizikových faktorů pro vznik VTE (≥ 1 rizikový faktor u 70 vs. 40 % pacientů). Nicméně zevrubné porovnání obou studií není možné, protože ve studii Whittle a kol. nejsou k dispozici úplná data o přítomnosti rizikových faktorů. Je zajímavé, že výskyt VTE u našeho souboru je srovnatelný s výskytem VTE u ostatních hematologických malignit [15; 48; 70; 107; 109]. Podle očekávání byl trombózou nejčastěji postižen hluboký žilní systém dolních končetin (87 % pacientů). V průběhu léčby CLL došlo k rozvoji VTE u 37 % nemocných. Většina z nich (64 %) byla léčena režimem, který obsahoval vysokodávkované kortikosteroidy. Léčba kortikosteroidy je dobře známý rizikový faktor pro vznik VTE [41; 90], který je způsobem především zvýšením hladiny koagulačních faktorů (faktory VII, VII, XI a fibrinogen). Nicméně jejich dlouhodobé podávání vede naopak k omezení agregace trombocytů [98; 99]. Je nutné zmínit i další specifické rizikové faktory u nemocných s nádorovými onemocněními, které mohou hrát roli v rozvoji VTE. V případě CLL se jedná o hyperleukocytózu s leukostázou, což je velmi vzácný hyperkoagulační stav, který se může projevit různými komplikacemi včetně žilní trombózy [7; 19]. Tento stav je ovšem velmi raritní a u CLL se vyskytuje až při extrémní leukocytóze ($> 700 \times 10^9/l$). Takové hodnoty leukocytů nebyly u našeho souboru zaznamenány. Také pokročilý věk je spojen s rizikem rozvoje VTE, kdy se polovina případů vyskytne u nemocných nad 65 let [89]. Zatím nebyla určena jasná věková hranice, od které zahrnovat věk jako rizikový faktor pro VTE [6]. V naší studii jsme považovali za rizikový věk ≥ 60 let stran VTE komplikací, postupovali jsme tedy stejně jako Yokoyama a kol. v podobné práci [107]. Věkový medián nemocných s CLL se v době stanovení diagnózy pohybuje mezi 65 a 72 lety; méně než 20 % pacientů je ve věku ≤ 55 let; z toho je zřejmé, že věk je běžně přítomným rizikovým faktorem pro populaci nemocných s CLL. Vrozený trombofilní stav a zhoršený výkonnostní stav (ECOG PS ≥ 2) byly signifikantně spojeny s rozvojem VTE v univariatní i multivariatní analýze. Zhoršený výkonnostní stav je spojen s imobilitou nemocných, která je dobře známým rizikovým faktorem pro žilní trombózu [8; 24]. V roce 2012 Yokoyama a kol. publikovali vysokou incidenci VTE u nemocných s DLBCL, kteří měli zhoršený výkonnostní stav v době diagnózy [107]. Vrozený trombofilní stav je také významný rizikový faktor pro rozvoj žilní trombózy [18]. Zajímavým nálezem bylo zjištění, že u našich nemocných se srdečním selháváním bylo nižší riziko žilního tromboembolismu. To lze vysvětlit vyšší frekvencí tromboprofylaxe nízkomolekulárním heparinem u těchto pacientů. Nemocní s žilním tromboembolismem jsou ohroženi zvýšenou mortalitou [60; 88], ale to se v naší analýze neprokázalo. Nabízejí se dvě možná vysvětlení: masivní nebo submasivní plicní embolie, která nese nejvyšší riziko mortality, byla však přítomna pouze u jednoho pacienta. Dále pak mohl tuto subanalýzu ovlivnit nízký počet pacientů s VTE. V roce 2014 byla publikována studie autorů Mahajan a kol. [56], která prokázala vliv trombotické komplikace na celkové přežití nemocných s NeHodgkinovými lymfomy. V naší práci jsme nepozorovali kratší celkové přežití u nemocných s CLL, kteří prodělali VTE. Je však nutné doplnit, že celkové přežití u našeho souboru od objevení VTE bylo relativně krátké (pouze 37 měsíců); žilní trombóza byla tedy ukazatelem zhoršující se prognózy nemocných s CLL. Výskyt rekurentní VTE byl pozorován u 18 % pacientů, což je srovnatelné s výskytem u běžné populace [34]. Naše retrospektivní analýza se zaměřila na výskyt VTE u nemocných s CLL v období od roku 1999. Tím lze vysvětlit, proč byl často pro léčbu žilního tromboembolismu využíván warfarin. V posledních letech došlo k rozšíření znalostí o léčbě VTE u nemocných s malignitami; dle aktuálních doporučení je upřednostňována léčba nízkomolekulárním heparinem (alespoň 6 měsíců dle individuálního rizika) [2; 43; 55; 57]. Léčba nízkomolekulárním heparinem je

považována za účinnější v porovnání s warfarinem, a to ve smyslu prevence rekurence VTE u nemocných s nádorovými onemocněními [50]. Na druhou stranu, data o profylaxi VTE u hematologických malignit jsou velmi omezená. Jedinou výjimkou je mnohočetný myelom, u kterého je indikována tromboprolaxie u nemocných léčených talidomidem nebo lenalidomidem v kombinaci s dexametazonem či chemoterapií [55; 57]. Stran doporučení profylaxe VTE u pacientů s CLL nemáme k dispozici dostatečná data; další studie jsou nutné k ozřejnění této problematiky. Do té doby by se měla řídit tromboprolaxie u CLL v souladu s všeobecnými doporučeními pro nemocné s malignitami [2; 54; 55; 57]. Na základě výsledků naší analýzy lze jen velmi obtížně doporučovat úpravu aktuálně platných postupů v tromboprolaxi u nemocných s CLL. Podle našich zkušeností zvláště v průběhu léčby vysokodávkovanými kortikoidy by mělo být podání tromboprolaxie pečlivě zvažováno. Přitom je nutné brát v úvahu ostatní rizikové faktory pro rozvoj VTE. Také je potřeba zmínit několik omezení naší studie. Jednak hodnocení vrozených trombofilních stavů nebylo provedeno u všech nemocných. Tím mohla být ovlivněna analýza rizikových faktorů, zejména posuzování významu samotné CLL pro rozvoj VTE. Část nemocných byla referována k léčbě z periferních pracovišť až při progresi onemocnění. Proto nelze vyloučit ovlivnění výsledků určitým selekčním bias. Mohlo tím dojít k ovlivnění zastoupení pacientů s pokročilými stádii onemocnění, kteří vyžadují zahájení terapie CLL, tedy k vyššímu počtu nemocných se zvýšeným rizikem VTE.

8. Závěry

Epidemiologie a vývoj prognózy nemocných s CLL

Průměrná incidence CLL v okrese HK za období 1999-2013 byla 8,2 nemocných/100 000 obyvatel za rok.

Prokázali jsme významné prodloužení celkového přežití nemocných s CLL diagnostikovaných v období 2006-2013 vůči období 1999-2005.

Výskyt Richterovy transformace a autoimunitních cytopenií u CLL v okrese Hradec Králové v obdobích 1999-2005 a 2006-2013 se nemění.

Léčba relabované/refrakterní chronické lymfocytární leukémie

Režim R-dex je vysoce účinný v léčbě relabované/refrakterní CLL.

Dlouhodobé remise jsou ovšem dosaženy pouze vzácně.

Závažné infekce jsou poměrně časté přes protiinfekční profylaxi.

Nezávislými prediktory krátkého PFS byly refrakterita na fludarabin a věk ≥ 65 let.

Léčebný protokol R-dex je vhodný pro debulking před alogenní transplantací krvetvorných buněk.

Infuzní toxicita rituximabu v běžné praxi

K rozvoji infuzní reakce po rituximabu došlo u 32 % nemocných v 1. linii a 19 % v 2. linii.

Závažná infuzní toxicita je při pečlivých preventivních opatřeních (prehydratace, premedikace) vzácná (3, resp. 2 % nemocných).

U všech nemocných bylo možné dokončit infuzi rituximabu v plánované dávce ve stejný den.

Rychlá 90-minutová infuze rituximabu v rámci následných cyklů léčby je dobře snášena a přináší tak značnou časovou úsporu pro nemocného i personál.

Léčebná odpověď byla obdobná mezi nemocnými s reakcí či bez infuzní reakce.

Neprokázali jsme statisticky významný rozdíl v PFS a OS mezi nemocnými s či bez infuzní toxicity rituximabu.

Výskyt tromboembolismu u nemocných s CLL

VTE je relativně častou komplikací u nemocných s CLL.

Incidence u CLL je srovnatelná s výskytem VTE u jiných hematologických malignit.

Naše analýza poukázala na CLL jako možný rizikový faktor pro žilní tromboembolismus.

Celkové přežití nemocných s CLL po rozvoji VTE je relativně krátké.

9. Literatura

1. Mabthera 100mg and 500mg concentrate for solution for infusion (SPC). <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/2570> (navštíveno 23.2.2015)
2. Venous thromboembolic disease NCCN guidelines V1.2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf (navštíveno 14.8.2014)
3. Imbruvica (ibrutinib) [product monograph]. Toronto, Ontario, Canada: Janssen Inc November 2014.
4. ABRISQUETA P., PEREIRA A., ROZMAN C., AYMERICH M., et al. Improving survival in patients with chronic lymphocytic leukemia (1980-2008): the Hospital Clinic of Barcelona experience. *Blood*, 2009, vol. 114, no. 10, s. 2044-2050.
5. ALAS S., BONAVIDA B. AND EMMANOUILIDES C. Potentiation of fludarabine cytotoxicity on non-Hodgkin's lymphoma by pentoxifylline and rituximab. *Anticancer Res*, 2000, vol. 20, no. 5A, s. 2961-2966.
6. ANDERSON F. A., JR. AND SPENCER F. A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*, 2003, vol. 107, no. 23 Suppl 1, s. I9-16.
7. BAER M. R., STEIN R. S. AND DESSYPRIS E. N. Chronic lymphocytic leukemia with hyperleukocytosis. The hyperviscosity syndrome. *Cancer*, 1985, vol. 56, no. 12, s. 2865-2869.
8. BOVILL E. G. AND VAN DER VLIET A. Venous valvular stasis-associated hypoxia and thrombosis: what is the link? *Annu Rev Physiol*, 2011, vol. 73, no. 1, s. 527-545.
9. BOWEN D. A., CALL T. G., JENKINS G. D., ZENT C. S., et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leuk Lymphoma*, 2007, vol. 48, no. 12, s. 2412-2417.

10. BRENNER H., GONDOS A. AND PULTE D. Trends in long-term survival of patients with chronic lymphocytic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood*, 2008, vol. 111, no. 10, s. 4916-4921.
11. BYRD J. C., BROWN J. R., O'BRIEN S., BARRIENTOS J. C., et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*, 2014, vol. 371, no. 3, s. 213-223.
12. BYRD J. C., MURPHY T., HOWARD R. S., LUCAS M. S., et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol*, 2001, vol. 19, no. 8, s. 2153-2164.
13. BYRD J. C., WASELENKO J. K., MANEATIS T. J., MURPHY T., et al. Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance. *J Clin Oncol*, 1999, vol. 17, no. 3, s. 791-795.
14. CAMERON F. AND MCCORMACK P. L. Obinutuzumab: first global approval. *Drugs*, 2014, vol. 74, no. 1, s. 147-154.
15. CARUSO V., DI CASTELNUOVO A., MESCHENGIESER S., LAZZARI M. A., et al. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. *Blood*, 2010, vol. 115, no. 26, s. 5322-5328.
16. CASTRO J. E., JAMES D. F., SANDOVAL-SUS J. D., JAIN S., et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2009, vol. 23, no. 10, s. 1779-1789.
17. CASTRO J. E., SANDOVAL-SUS J. D., BOLE J., RASSENTI L., et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2008, vol. 22, no. 11, s. 2048-2053.
18. CROWTHER M. A. AND KELTON J. G. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med*, 2003, vol. 138, no. 2, s. 128-134.
19. CUKIERMAN T., GATT M. E., LIBSTER D., GOLDSCHMIDT N., et al. Chronic lymphocytic leukemia presenting with extreme hyperleukocytosis and thrombosis of the common femoral vein. *Leuk Lymphoma*, 2002, vol. 43, no. 9, s. 1865-1868.
20. DELGADO J., GHITA G., BAUMANN T., SANTACRUZ R., et al. Rituximab-based chemoimmunotherapy prolongs survival of patients with chronic lymphocytic leukemia independently of the time of administration. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2014, vol. 14, no. 1, s. 73-79.
21. DILLMAN R. O. AND HENDRIX C. S. Unique aspects of supportive care using monoclonal antibodies in cancer treatment. *Support Cancer Ther*, 2003, vol. 1, no. 1, s. 38-48.
22. DUHRSEN U., AUGENER W., ZWINGERS T. AND BRITTINGER G. Spectrum and frequency of autoimmune derangements in lymphoproliferative disorders: analysis of 637 cases and comparison with myeloproliferative diseases. *Br J Haematol*, 1987, vol. 67, no. 2, s. 235-239.
23. DUNGARWALLA M., EVANS S. O., RILEY U., CATOVSKY D., et al. High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy. *Haematologica*, 2008, vol. 93, no. 3, s. 475-476.

24. ENGBERS M. J., BLOM J. W., CUSHMAN M., ROSENDAAL F. R., et al. The contribution of immobility risk factors to the incidence of venous thrombosis in an older population. *J Thromb Haemost*, 2014, vol. 12, no. 3, s. 290-296.
25. FISCHER K., CRAMER P., BUSCH R., STILGENBAUER S., 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, vol. 29, no. 26, s. 3559-3566.
26. FRASER G., SMITH C. A., IMRIE K., MEYER R., et al. Alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Oncol*, 2007, vol. 14, no. 3, s. 96-109.
27. FURMAN R. R., SHARMAN J. P., COUTRE S. E., CHESON B. D., et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2014, vol. 370, no. 11, s. 997-1007.
28. GLENNIE M. J., FRENCH R. R., CRAGG M. S. AND TAYLOR R. P. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. *Mol Immunol*, 2007, vol. 44, no. 16, s. 3823-3837.
29. GOEDE V., FISCHER K., BUSCH R., ENGELKE A., et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*, 2014, vol. 370, no. 12, s. 1101-1110.
30. GRILLO-LOPEZ A. J., HEDRICK E., RASHFORD M. AND BENYUNES M. Rituximab: ongoing and future clinical development. *Semin Oncol*, 2002, vol. 29, no. 1 Suppl 2, s. 105-112.
31. GRILLO-LOPEZ A. J., WHITE C. A., VARNIS C., SHEN D., et al. Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Semin Oncol*, 1999, vol. 26, no. 5 Suppl 14, s. 66-73.
32. HALLEK M., FISCHER K., FINGERLE-ROWSON G., FINK A. M., et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2010, vol. 376, no. 9747, s. 1164-1174.
33. HALLEK M., CHESON B. D., CATOVSKY D., CALIGARIS-CAPPIO F., 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, vol. 111, no. 12, s. 5446-5456.
34. HANSSON P. O., SORBO J. AND ERIKSSON H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med*, 2000, vol. 160, no. 6, s. 769-774.
35. HAROUSSEAU J. L., FLANDRIN G., TRICOT G., BROUET J. C., et al. Malignant lymphoma supervening in chronic lymphocytic leukemia and related disorders. Richter's syndrome: a study of 25 cases. *Cancer*, 1981, vol. 48, no. 6, s. 1302-1308.
36. HAYAT M. J., HOWLADER N., REICHMAN M. E. AND EDWARDS B. K. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist*, 2007, vol. 12, no. 1, s. 20-37.
37. HERTING F., FRIESS T., BADER S., MUTH G., et al. Enhanced anti-tumor activity of the glycoengineered type II CD20 antibody obinutuzumab (GA101) in combination with chemotherapy in xenograft models of human lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 2014, vol. 55, no. 9, s. 2151-5160.
38. CHIHARA D., ITO H., MATSUDA T., SHIBATA A., et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol*, 2014, vol. 164, no. 4, s. 536-545.

39. CHUNG C. AND LEE R. Ibrutinib, obinutuzumab, idelalisib, and beyond: review of novel and evolving therapies for chronic lymphocytic leukemia. *Pharmacotherapy*, 2014, vol. 34, no. 12, s. 1298-1316.
40. CHUNG C. H., MIRAKHUR B., CHAN E., LE Q. T., et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med*, 2008, vol. 358, no. 11, s. 1109-1117.
41. JOHANNESDOTTIR S. A., HORVATH-PUHO E., DEKKERS O. M., CANNEGIETER S. C., et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med*, 2013, vol. 173, no. 9, s. 743-752.
42. JOHNSON P. AND GLENNIE M. The mechanisms of action of rituximab in the elimination of tumor cells. *Semin Oncol*, 2003, vol. 30, no. 1 Suppl 2, s. 3-8.
43. KEARON C., AKL E. A., COMEROTA A. J., PRANDONI P., et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, vol. 141, no. 2 Suppl, s. e419S-494S.
44. KEATING M. J., FLINN I., JAIN V., BINET J. L., et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*, 2002, vol. 99, no. 10, s. 3554-3561.
45. KEATING M. J., O'BRIEN S., ALBITAR M., LERNER S., et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2005, vol. 23, no. 18, s. 4079-4088.
46. KEATING M. J., O'BRIEN S., KONTOYIANNIS D., PLUNKETT W., et al. Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2002, vol. 43, no. 9, s. 1755-1762.
47. KIMBY E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev*, 2005, vol. 31, no. 6, s. 456-473.
48. KOMROKJI R. S., UPPAL N. P., KHORANA A. A., LYMAN G. H., et al. Venous thromboembolism in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 2006, vol. 47, no. 6, s. 1029-1033.
49. KYASA M. J., PARRISH R. S., SCHICHMAN S. A. AND ZENT C. S. Autoimmune cytopenia does not predict poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*, 2003, vol. 74, no. 1, s. 1-8.
50. LEE A. Y., LEVINE M. N., BAKER R. I., BOWDEN C., et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*, 2003, vol. 349, no. 2, s. 146-153.
51. LENZ H. J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*, 2007, vol. 12, no. 5, s. 601-609.
52. LEVADE M., DAVID E., GARCIA C., LAURENT P. A., et al. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. *Blood*, 2014, vol. 124, no. 26, s. 3991-3995.
53. LOZANSKI G., HEEREMA N. A., FLINN I. W., SMITH L., et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood*, 2004, vol. 103, no. 9, s. 3278-3281.
54. LYMAN G. H., BOHLKE K., KHORANA A. A., KUDERER N. M., et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol*, 2015, vol. 33, no. 6, s. 654-656.

55. LYMAN G. H., KHORANA A. A., KUDERER N. M., LEE A. Y., et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 2013, vol. 31, no. 17, s. 2189-2204.
56. MAHAJAN A., WUN T., CHEW H. AND WHITE R. H. Lymphoma and venous thromboembolism: influence on mortality. *Thromb Res*, 2014, vol. 133 Suppl 2, s. S23-28.
57. MANDALA M., LABIANCA R. AND EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL O. Venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. ESMO clinical recommendations for prevention and management. *Thromb Res*, 2010, vol. 125 Suppl 2, s. S117-119.
58. MANSFIELD A. S., RABE K. G., SLAGER S. L., SCHWAGER S. M., et al. Skin cancer surveillance and malignancies of the skin in a community-dwelling cohort of patients with newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia. *J Oncol Pract*, 2014, vol. 10, no. 1, s. e1-4.
59. MAURO F. R., FOA R., CERRETTI R., GIANNARELLI D., et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood*, 2000, vol. 95, no. 9, s. 2786-2792.
60. MEYER G., PLANQUETTE B. AND SANCHEZ O. Long-term outcome of pulmonary embolism. *Curr Opin Hematol*, 2008, vol. 15, no. 5, s. 499-503.
61. MOLICA S. AND LEVATO D. What is changing in the natural history of chronic lymphocytic leukemia? *Haematologica*, 2001, vol. 86, no. 1, s. 8-12.
62. MORSCHHAUSER F. A., CARTRON G., THIEBLEMONT C., SOLAL-CELIGNY P., et al. Obinutuzumab (GA101) monotherapy in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma or mantle-cell lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol*, 2013, vol. 31, no. 23, s. 2912-2919.
63. NORIN S., BJORKSTRAND B., ROMMEL F., TIMBERG L., et al. Severe infusion-related reactions are uncommon in rituximab-treated CLL patients in clinical practice: results from a Swedish national observational study. *Leuk Res*, 2015, vol. 39, no. 1, s. 33-37.
64. O'BRIEN S. M., KANTARJIAN H., THOMAS D. A., GILES F. J., et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2001, vol. 19, no. 8, s. 2165-2170.
65. O'BRIEN S. M., KANTARJIAN H. M., THOMAS D. A., CORTES J., et al. Alemtuzumab as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 2003, vol. 98, no. 12, s. 2657-2663.
66. OGURA M., TOBINAI K., HATAKE K., UCHIDA T., et al. Phase I study of obinutuzumab (GA101) in Japanese patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci*, 2013, vol. 104, no. 1, s. 105-110.
67. OSUJI N. C., DEL GIUDICE I., MATUTES E., WOTHERSPOON A. C., et al. The efficacy of alemtuzumab for refractory chronic lymphocytic leukemia in relation to cytogenetic abnormalities of p53. *Haematologica*, 2005, vol. 90, no. 10, s. 1435-1436.
68. PANOVSKA A., DOUBEK M., BRYCHTOVA Y. AND MAYER J. Chronic lymphocytic leukemia and focusing on epidemiology and management in everyday hematologic practice: recent data from the Czech Leukemia Study Group for Life (CELL). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2010, vol. 10, no. 4, s. 297-300.
69. PARIKH S. A., RABE K. G., CALL T. G., ZENT C. S., et al. Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a cohort study of newly diagnosed patients. *Br J Haematol*, 2013, vol. 162, no. 6, s. 774-782.

70. PARK L. C., WOO S. Y., KIM S., JEON H., et al. Incidence, risk factors and clinical features of venous thromboembolism in newly diagnosed lymphoma patients: results from a prospective cohort study with Asian population. *Thromb Res*, 2012, vol. 130, no. 3, s. e6-12.
71. PETTITT A. R., JACKSON R., CARRUTHERS S., DODD J., et al. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial. *J Clin Oncol*, 2012, vol. 30, no. 14, s. 1647-1655.
72. PETTITT A. R., MATUTES E. AND OSCIER D. Alemtuzumab in combination with high-dose methylprednisolone is a logical, feasible and highly active therapeutic regimen in chronic lymphocytic leukaemia patients with p53 defects. *Leukemia*, 2006, vol. 20, no. 8, s. 1441-1445.
73. PILECKYTE R., JURGUTIS M., VALCECKIENE V., STOSKUS M., et al. Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2011, vol. 52, no. 6, s. 1055-1065.
74. POSPISILOVA S., GONZALEZ D., MALCIKOVA J., TRBUSEK M., et al. ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2012, vol. 26, no. 7, s. 1458-1461.
75. QUINN J. P., MOHAMEDBHAI S., CHIPPERFIELD K., TREACY M., et al. Efficacy of rituximab in combination with steroids in refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2008, vol. 49, no. 10, s. 1995-1998.
76. RAI K. R., SAWITSKY A., CRONKITE E. P., CHANANA A. D., et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1975, vol. 46, no. 2, s. 219-234.
77. RESLAN L., DALLE S., HERVEAU S., PERRIAL E., et al. Apoptotic induction by anti-CD20 antibodies in chronic lymphocytic leukemia: comparison of rituximab and obinutuzumab. *Leuk Lymphoma*, 2014, vol. 55, no. 1, s. 188-190.
78. ROBAK T., LECH-MARANDA E. AND ROBAK P. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide or other agents in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2010, vol. 10, no. 10, s. 1529-1543.
79. ROBERTSON L. E., PUGH W., O'BRIEN S., KANTARJIAN H., et al. Richter's syndrome: a report on 39 patients. *J Clin Oncol*, 1993, vol. 11, no. 10, s. 1985-1989.
80. ROSSI D., CERRI M., CAPELLO D., DEAMBROGI C., et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *Br J Haematol*, 2008, vol. 142, no. 2, s. 202-215.
81. ROSSI D., SPINA V., DEAMBROGI C., RASI S., et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood*, 2011, vol. 117, no. 12, s. 3391-3401.
82. SALLES G. A., MORSCHHAUSER F., SOLAL-CELIGNY P., THIEBLEMONT C., et al. Obinutuzumab (GA101) in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol*, 2013, vol. 31, no. 23, s. 2920-2926.
83. SANFORD D., NAIDU A., ALIZADEH N. AND LAZO-LANGNER A. The effect of low molecular weight heparin on survival in cancer patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost*, 2014, vol. 12, no. 7, s. 1076-1085.
84. SANT M., ALLEMANI C., TEREANU C., DE ANGELIS R., et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*, 2010, vol. 116, no. 19, s. 3724-3734.

85. SCHNAITER A. AND STILGENBAUER S. 17p deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2013, vol. 27, no. 2, s. 289-301.
86. SMOLEJ L. The role of high-dose corticosteroids in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, vol. 21, no. 7, s. 1009-1017.
87. SMOLEJ L., DOUBEK M., PANOVSKA A., SIMKOVIC M., et al. Rituximab in combination with high-dose dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res*, 2012, vol. 36, no. 10, s. 1278-1282.
88. SPENCER F. A., GORE J. M., LESSARD D., DOUKETIS J. D., et al. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Arch Intern Med*, 2008, vol. 168, no. 4, s. 425-430.
89. SPENCER F. A., GORE J. M., LESSARD D., EMERY C., et al. Venous thromboembolism in the elderly. A community-based perspective. *Thromb Haemost*, 2008, vol. 100, no. 5, s. 780-788.
90. STUIJVER D. J., MAJOOR C. J., VAN ZAANE B., SOUVEREIN P. C., et al. Use of oral glucocorticoids and the risk of pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Chest*, 2013, vol. 143, no. 5, s. 1337-1342.
91. TADMOR T., SHVIDEL L., BAIREY O., GOLDSCHMIDT N., et al. Richter's transformation to diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study reporting clinical data, outcome, and the benefit of adding rituximab to chemotherapy, from the Israeli CLL Study Group. *Am J Hematol*, 2014, vol. 89, no. 11, s. E218-222.
92. THORNTON P. D., HAMBLIN M., TRELEAVEN J. G., MATUTES E., et al. High dose methyl prednisolone in refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Leuk Lymphoma*, 1999, vol. 34, no. 1-2, s. 167-170.
93. THURMES P., CALL T., SLAGER S., ZENT C., et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2008, vol. 49, no. 1, s. 49-56.
94. THURSKY K. A., WORTH L. J., SEYMOUR J. F., MILES PRINCE H., et al. Spectrum of infection, risk and recommendations for prophylaxis and screening among patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab. *Br J Haematol*, 2006, vol. 132, no. 1, s. 3-12.
95. TSIMBERIDOU A. M. AND KEATING M. J. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer*, 2005, vol. 103, no. 2, s. 216-228.
96. TSIMBERIDOU A. M. AND KEATING M. J. Treatment of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 2009, vol. 115, no. 13, s. 2824-2836.
97. TSIMBERIDOU A. M., O'BRIEN S., KHOURI I., GILES F. J., et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 2006, vol. 24, no. 15, s. 2343-2351.
98. VAN GIEZEN J. J. AND JANSEN J. W. Inhibition of fibrinolytic activity in-vivo by dexamethasone is counterbalanced by an inhibition of platelet aggregation. *Thromb Haemost*, 1992, vol. 68, no. 1, s. 69-73.
99. VAN ZAANE B., NUR E., SQUIZZATO A., GERDES V. E., et al. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors. *J Thromb Haemost*, 2010, vol. 8, no. 11, s. 2483-2493.
100. VISCO C., RUGGERI M., LAURA EVANGELISTA M., STASI R., et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2008, vol. 111, no. 3, s. 1110-1116.
101. WHITTLE A. M., ALLSUP D. J. AND BAILEY J. R. Chronic lymphocytic leukaemia is a risk factor for venous thromboembolism. *Leuk Res*, 2011, vol. 35, no. 3, s. 419-421.

102. WIERDA W., O'BRIEN S., WEN S., FADERL S., et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2005, vol. 23, no. 18, s. 4070-4078.
103. WIERDA W. G., KIPPS T. J., MAYER J., STILGENBAUER S., et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2010, vol. 28, no. 10, s. 1749-1755.
104. WING M. G., MOREAU T., GREENWOOD J., SMITH R. M., et al. Mechanism of first-dose cytokine-release syndrome by CAMPATH 1-H: involvement of CD16 (Fcγ₃RIII) and CD11a/CD18 (LFA-1) on NK cells. *J Clin Invest*, 1996, vol. 98, no. 12, s. 2819-2826.
105. YANG S. M., LI J. Y., GALE R. P. AND HUANG X. J. The mystery of chronic lymphocytic leukemia (CLL): Why is it absent in Asians and what does this tell us about etiology, pathogenesis and biology? *Blood Rev*, 2015, vol. 29, no. 3, s. 205-213.
106. YEE K. W., O'BRIEN S. M. AND GILES F. J. Richter's syndrome: biology and therapy. *Cancer J*, 2005, vol. 11, no. 3, s. 161-174.
107. YOKOYAMA K., MURATA M., IKEDA Y. AND OKAMOTO S. Incidence and risk factors for developing venous thromboembolism in Japanese with diffuse large b-cell lymphoma. *Thromb Res*, 2012, vol. 130, no. 1, s. 7-11.
108. YOON S. O., SUH C., LEE D. H., CHI H. S., et al. Distribution of lymphoid neoplasms in the Republic of Korea: analysis of 5318 cases according to the World Health Organization classification. *Am J Hematol*, 2010, vol. 85, no. 10, s. 760-764.
109. ZHOU X., TEEGALA S., HUEN A., JI Y., et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolic events in lymphoma. *Am J Med*, 2010, vol. 123, no. 10, s. 935-941.

10. Přehled publikační činnosti autora

10.1 Původní a přehledové články

ŠIMKOVIČ, M., MALÝ, J., ŠIROKÝ, O. Možné problémy terapie tromboembolické nemoci v gerontologii. *Čes Ger Rev.* 2007, vol. 5, no. 3, s. 118-123.

ŠIMKOVIČ, M., DULÍČEK, P., HORÁČEK, J., MALÝ, J. Akutní žilní trombóza u primigravidy s vrozeným deficitem antitrombinu. *Lék Zpr LF UK Hradec Králové*, 2007, vol. 52, no. 3, s. 167-171

ŠIMKOVIČ, M., SMOLEJ, L. Ofatumumab, *Farmakoterapie*, 2011, vol. 7, no. 5, s. 517-521.

ŠIMKOVIČ, M., SMOLEJ, L. Léčba ofatumumabem při refrakternosti na léčbu fludarabinem a alemtuzumabem, *Acta Medicinæ*, 2012, vol. 1, no. 7, s. 41-44

MELICHAR, B., LACO, J., FRIDRICHOVÁ, P., ŠIMKOVIČ, M., PAPAŽÍK, T., FORETOVÁ, L. Therapy-related myeloid neoplasms in epithelial ovarian cancer patients carrying BRCA1 mutation: Report of two cases. *Acta Oncol*, 2012, vol. 51, no. 1, s. 136-138. **IF 2,867**

ČERVINEK, L., ČERNÁ, O., ČANIGA, M., KONÍŘOVÁ, E., HLUŠÍ, A., ŠIMKOVIČ, M., POSPÍŠIL, Z., ČERMÁK, J., KOZÁK, T., MAYER, J., DOUBEK, M. Efficacy of rituximab in primary immune thrombocytopenia: An analysis of adult pretreated patients from everyday hematological practice. *Int J Hematol*, 2012, vol. 96, no. 5, s. 594-599. **IF 1,681**

SMOLEJ, L., DOUBEK, M., PANOVSKÁ, A., ŠIMKOVIČ, M., BRYCHTOVÁ, BELADA, D., MOTYČKOVÁ, M., MAYER, J., Rituximab in combination with high-dose dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res*, 2012, vol. 36, no. 10, s. 1278-1282. **IF 2,764**

MOTYČKOVÁ, M., SMOLEJ, L., ANDRÝS, C., ŘEZÁČOVÁ, V., ŘEHÁČEK, V., ŠIMKOVIČ, M., BELADA, D., ŽÁK, P. Hodnocení vybraných ukazatelů apoptózy a angiogeneze u chronické lymfocytární leukemie. *Vnitř Lék*, 2013, vol. 59, no. 9, s. 782-793.

PANOVSKÁ A., SMOLEJ L., LYSÁK D., BRYCHTOVÁ Y., ŠIMKOVIČ, M., MOTYČKOVÁ, M., VODÁREK, P., LINDTNEROVÁ, M., TRBUŠEK, M., MALČÍKOVÁ, J., POSPÍŠILOVÁ, Š., MAYER, J., DOUBEK, M. The outcome of chronic lymphocytic leukemia patients who relapsed after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Eur J Haematol*, 2013, vol. 90, no. 6, s. 479-485. **IF 2,066**

ŠIMKOVIČ, M., SMOLEJ, L., Léčba chronické lymfocytární leukémie u nemocných vyššího věku a s významnými přidruženými onemocněními, *Onkologie*, 2013, vol. 7, no. 1, s. 36-40

VRBACKÝ, F., NEKVINDOVÁ, J., ŘEZÁČOVÁ, V., ŠIMKOVIČ, M., MOTYČKOVÁ, M., BELADA, D., PAINULY, U., JIRUCHOVÁ, Z., MALÝ, J., KREJSEK, J., ŽÁK, P., ČERVINKA, M., SMOLEJ, L. Prognostic relevance of angiopoietin-2, fibroblast growth

factor-2 and endoglin mRNA expressions in chronic lymphocytic leukemia. *Neoplasma*, 2014, vol. 61, no. 5, s. 585-592. **IF 1,865**

ŠIMKOVIČ, M., VODÁREK, P., MOTYČKOVÁ, M., BELADA, D., VRBACKÝ, F., ŽÁK, P., SMOLEJ, L. Venous thromboembolism in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Thromb Res*, 2015, vol. 136, no. 6, s. 1082-1086. **IF 2,447**

ŠIMKOVIČ, M., VODÁREK, P., MOTYČKOVÁ, M., ŽÁK, P., SMOLEJ, L. Infuzní toxicita rituximabu u nemocných s chronickou lymfocytární leukémií. *Vnitř Lék*, 2015, vol. 61, no. 7-8, s. 626-632.

ŠIMKOVIČ, M., MOTYČKOVÁ, M., BELADA, D., VODÁREK, P., KAPOOR, R., JAFFAR, H., VRBACKÝ, F., ŽÁK, P., SMOLEJ, L. Five years of experience with rituximab plus high-dose dexamethasone for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Arch Med Sci*, 2016, vol. 12, no. 2. Práce přijata k publikaci 13.9.2014. **IF 2,030**

10.2 Vybrané statě ve sbornících

ŠIMKOVIČ, M., SADÍLEK, P., MALÝ, J., DUSILOVÁ-SULKOVÁ, S., VRBACKÝ, F., PECKA, M. Cirkulující mikropartikelky u hemodialyzovaných pacientů, XXIII. Olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí, *Transf Hematol Dnes*, 2009, vol. 15, s. 90

BELADA, D., SÝKOROVÁ, A., ŠTĚPÁNKOVÁ, P., HRUDKOVÁ, M., **ŠIMKOVIČ, M., SMOLEJ, L., MALÝ, J.** Vyšší věk není kontraindikací kurativní terapie u pacientů s difúzním B velkobuněčným lymfomem. XXIII. Olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí, XIII. Konference ošetřovatelských profesí v hematologii, XII. Konference zdravotních laborantů v hematologii, 2nd Symposium on Advances in Molecular Hematology, Olomouc, 24.6.- 26.6.2009. *Transfuze Hematol Dnes*, 2009, vol. 15, S1, s. 11.

ŠIMKOVIČ, M., SADÍLEK, P., MALÝ, J., DUSILOVÁ-SULKOVÁ, S., VRBACKÝ, F., PECKA, M. Procoagulant Activity of Circulating Microparticles in Hemodialysis Patients, 4th Congress of the European Hematology Association, Berlin, *Haematologica*, 2009, vol. 94, supp. 2, str. 669 **IF 6,416**

PANOVSKÁ, A., **ŠIMKOVIČ, M., BELADA, D., HRUDKOVÁ, M., SMOLEJ, L., MAYER, J., DOUBEK, M.** Rituximab v kombinaci s vysokodávkovaným dexamethasonem: efektivní léčebná modalita u pacientů s relabující/refrakterní chronickou lymfocytární leukémií. XXIV. Olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí, XIV. Konference ošetřovatelských profesí v hematologii, XIII. Konference zdravotních laborantů v hematologii, 3rd Symposium on Advances in Molecular Hematology, Olomouc, 24.-26.6.2010. *Transfuze Hematol Dnes*, 2010, vol. 16, S2, s. 17.

ŠIMKOVIČ, M., DUSILOVÁ-SULKOVÁ, S., MALÝ, J. Mean Platelet Volume Is Not a Predictor of Vascular Access Failure in Patients on Hemodialysis. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2010, vol. 37, supp. 1., s. 54. **IF 2,235**

ŠIMKOVIČ, M., PANOVSÁ, A., BELADA, D., HRUDKOVÁ, M., BRYCHTOVÁ, Y., MAYER, J., SMOLEJ, L., DOUBEK, M. Rituximab in combination with high-dose dexamethasone: an effective treatment option for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. 15th Congress of the European Hematology Association, Barcelona, 10.-13.6.2010. *Haematologica*, 2010, vol. 95, S2, s. 326. **IF 6,416**

DOUBEK, M., ŠIMKOVIČ, M., PANOVSÁ, A., HRUDKOVÁ, M., BELADA, D., BRYCHTOVÁ, Y., MAYER, J., SMOLEJ, L. Rituximab In Combination with High-Dose Dexamethasone: An Effective Treatment Option for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. 52nd ASH Annual Meeting, Orlando, FL, US, 4.-7.12.2010. *Blood*, 2010, vol. 116, S21. Abstract: 4629. **IF 10,555**

HRUDKOVÁ, M., ŠIMKOVIČ, M., BELADA, D., SMOLEJ, L., MALÝ, J. Úspěšná léčba intravaskulárního velkobuněčného lymfomu rituximabem v monoterapii. XXIV. Olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí, XIV. Konference ošetrovatelských profesí v hematologii, XIII. Konference zdravotních laborantů v hematologii, 3rd Symposium on Advances in Molecular Hematology, Olomouc, 24.-26.6.2010. *Transfúze Hematol Dnes*, 2010, vol. 16, S2, s. 114-115.

ŠIMKOVIČ, M., MOTYCKOVA, M., BELADA, D., MALÝ, J., SMOLEJ, L. Rituximab Infusion-Related Toxicity In Patients With CLL. 14th International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, Houston, 28.-30.10.2011. *Clin Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2011, vol. 11, S2, s. 275. **IF 1,880**

ŠIMKOVIČ, M., MOTYČKOVÁ, M., BELADA, D., MALÝ, J., SMOLEJ, L. Infúzní toxicita rituximabu v léčbě 1. line u nemocných s chronickou lymfocytární leukemií. XXV. Olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí, XV. Konference ošetrovatelských profesí v hematologii, XIV. Konference zdravotních laborantů v hematologii, Olomouc, 22.-25.6.2011. *Transfúze Hematol Dnes*, 2011, vol. 17, S1, s. 62.

BACHH, A., VODAREK, P., ŠIMKOVIČ, M., MOTYCKOVA, M., SMOLEJ, L. The role of Imaging Methods in CLL: Significant Internal Lymphadenopathy is Frequent and Associated with Shorter Overall Survival. 14th International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, Houston, 28.-30.10.2011. *Clin Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2011, vol. 11, S2, s. 199-S200. **IF 1,880**

SMOLEJ, L., BACHH, A., VODÁREK, P., MOTYČKOVÁ, M., ŠIMKOVIČ, M. The role of imaging methods in chronic lymphocytic leukemia: significant internal lymphadenopathy is frequent and associated with shorter overall survival. 17th Congress of the European Hematology Association, Amsterdam, 14.-17.6.2012. *Haematologica*, 2012, vol. 97, S1, s. 302. **IF 6,424**

ŠIMKOVIČ, M., MOTYCKOVA, M., BELADA, D., MALÝ, J., SMOLEJ, L. Rituximab Infusion-Related Toxicity In Patients With CLL. 17th Congress of the European Hematology Association, Amsterdam, 14.-17.6.2012. *Haematologica*, 2012, vol. 97, S1, s. 525. **IF 6,424**

VRBACKÝ, F., NEKVINDOVÁ, J., VÓBLOVÁ, V., ŠIMKOVIČ, M., JIRUCHOVÁ, Z., MALÝ, J., SMOLEJ, L. Endoglin mRNA Expression is Increased in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Poor Prognostic Markers. *Haematologica*, 2012, vol. 97, supp. 1, s. 518. **IF 6,424**

SMOLEJ, L., BRYCHTOVÁ, Y., DOUBEK, M., CMUNT, E., ŠPAČEK, M., BELADA, D., MOTYČKOVÁ, M., ZYGULOVÁ, I., ADAMOVÁ, D., PROCHÁZKA, V., ŠIMKOVIČ, M., KLÁSKOVÁ, K., KOZÁK, T. 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. 56th Annual Meeting and Exposition of the American-Society-of-Hematology, San Francisco, *Blood*, 2014, vol. 124, s. 4670-4670. **IF 10,452**

MÓCIKOVÁ, H., MARKOVÁ, J., GAHEROVÁ, L., SMOLEJ, L., ŠIMKOVIČ, M., KOZÁK, T. Outcome of Patients with Hodgkin Lymphoma transformed from Chronic Lymphocytic Leukemia, 57th Annual Meeting and Exposition of the American-Society-of-Hematology, Orlando, *Blood*, 2015, vol. 126, s. 5298-5298. **IF 10,452**

10.4 Přednášky na odborných setkáních

ŠIMKOVIČ, M. Problematika trombofilií ve vztahu k fistulím, *Pracovní den Interního oddělení Strahov s názvem Problematika hemokoagulace a antikoagulace u pacientů léčených pro selhání ledvin*, Praha, 18. 6. 2009

ŠIMKOVIČ, M., MALÝ, J. Guidelines ITP. *Regionální hematologický seminář*, pořadatel II. interní klinika - oddělení klinické hematologie, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Mladé Buky, 26.2.2010

ŠIMKOVIČ, M., HRUDKOVÁ, M., BELADA, D., SMOLEJ, L. Léčba závažné anémie u nemocné s CLL, *Plenární zasedání České skupiny pro CLL*, Praha, 16.4.2010

ŠIMKOVIČ, M., MOTYČKOVÁ, M., BELADA, D., MALÝ, J., SMOLEJ, L. Infúzní toxicita rituximabu v léčbě 1. line u nemocných s chronickou lymfocytární leukémií. *XXV. Olomoucké hematologické dny*, Olomouc, 25.6.2011

ŠIMKOVIČ, M. Komplikovaný průběh léčby nemocného s DLBCL primárně postihujícím žaludek. *Plenární zasedání Kooperativní lymfomové skupiny*, Praha, 14.4.2011

ŠIMKOVIČ, M., SMOLEJ, L. Standardní diagnostické a léčebné postupy u fit nemocných s chronickou lymfocytární leukémií a perspektivy v léčbě do budoucna. *Regionální hematologická konference*, pořadatel OKH, FNHK, Mladé Buky, 25.2.2011

ŠIMKOVIČ, M. Agonisté trombopoetinových receptorů, *Seminář Oddělení klinické hematologie FNHK*, Hradec Králové, 18.1.2012

ŠIMKOVIČ, M. Moderní léčba ITP, *115. kurs projektu soustavného vzdělávání ve vnitřním lékařství, FN a LF HK*, Hradec Králové, 13.12.2012

ŠIMKOVIČ, M., MALÝ, J. Trombocytopenie v graviditě, *Regionální hematologická konference*, pořadatel OKH, FNHK, Mladé Buky, 2.3.2012

ŠIMKOVIČ, M., BELADA, D. Interaktivní kazuistiky, *Regionální hematologická konference*, pořadatel OKH, FNHK, Mladé Buky, 2.3.2012

ŠIMKOVIČ, M. Imunitní trombocytopenie (ITP) – kazuistika, *Společný seminář interních klinik FNHK*, Hradec Králové, 6.3.2013

ŠIMKOVIČ, M., BELADA, D., MOTYČKOVÁ, M., ŽÁK, P., SMOLEJ, L. Účinnost a bezpečnost rituximabu v kombinaci s vysokodávkovaným dexametazonem (R-dex) u pacientů s relabující/refrakterní CLL. *Plenární zasedání České skupiny pro CLL*, Praha, 22.3.2013

ŠIMKOVIČ, M., BELADA, D., MOTYČKOVÁ, M., ŽÁK, P., SMOLEJ, L. Účinnost a bezpečnost rituximabu v kombinaci s vysokodávkovaným dexametazonem (R-dex) u pacientů s relabující/refrakterní CLL. *XXVII. Olomoucké hematologické dny*, Olomouc, 13.5.2013

ŠIMKOVIČ, M., BELADA, D., MOTYČKOVÁ, M., ŽÁK, P., SMOLEJ, L. Účinnost a bezpečnost rituximabu v kombinaci s vysokodávkovaným dexametazonem (R-dex) u pacientů s relabující/refrakterní chronickou lymfocytární leukémií. *Pražský hematologický den*, Praha, 10.10.2013

ŠIMKOVIČ, M., BELADA, D., MOTYČKOVÁ, M., ŽÁK, P., SMOLEJ, L. Aktuální pohled na diagnostiku a léčbu nemocných s CLL a lymfomem z buněk plášťové zóny. *Regionální seminář o lymfoproliferacích*, Hradec Králové, 21.11.2013

ŠIMKOVIČ, M., SMOLEJ, L. První linie léčby chronické lymfocytární leukémie, *Hematologický seminář IV. interní hematologické kliniky*, Mladé Buky, 17.4.2013

ŠIMKOVIČ, M. Úspěšná léčba nemocné s ITP, *Olomoucké hematologické dny*, Odborné sympozium společnosti GlaxoSmithKline, 13.5.2013

ŠIMKOVIČ, M., SMOLEJ, L. Léčba nemocného s vysoce rizikovou chronickou lymfocytární leukémií, *Plenární zasedání České skupiny pro CLL*, Praha, 21.3.2014

ŠIMKOVIČ, M., SMOLEJ, L. Žilní tromboembolismus u chronické lymfocytární leukémie, *Plenární zasedání České skupiny pro CLL*, Praha, 21.3.2014

ŠIMKOVIČ, M., SMOLEJ, L. Novinky v léčbě nemocných s chronickou lymfocytární leukémií, *Regionální seminář o lymfoproliferacích*, Hradec Králové, 19.11.2014

ŠIMKOVIČ, M., BELADA, D. Novinky v diagnostice a léčbě nehodkinových lymfomů, *Regionální seminář o lymfoproliferacích*, Hradec Králové, 22.10.2015

ŠIMKOVIČ, M. Primární a sekundární lymfom kostí, lymfomy páteře a míchy. *Multioborový seminář FNHK Lymfomy páteře a míchy*, Hradec Králové, 28.1.2016