

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Doktorský studijní program

Vnitřní nemoci

Aktuální aspekty péče o nemocné s chronickou lymfocytární leukémií

Current aspects of care of patients with chronic lymphocytic leukemia

MUDr. Martin Šimkovič

Školitel: doc. MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D.

Hradec Králové, dne*****

Obhajoba dne:

Prohlášení autora:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, dne*****

MUDr. Martin Šimkovič

Poděkování:

Rád bych poděkoval svému školiteli doc. MUDr. Lukáši Smolejovi, Ph.D., vynikajícímu odborníkovi v oblasti biologie a léčby chronické lymfocytární leukémie, za pomoc při výběru tématu disertační práce a za podporu v průběhu celého postgraduálního studia.

Dále bych chtěl poděkovat doc. MUDr. Pavlu Žákovi, Ph.D. za podporu výzkumných aktivit na našem pracovišti a za pomoc při přípravě disertační práce. Současně chci poděkovat prof. MUDr. Janu Burešovi, CSc. za cenné připomínky k finální podobě disertační práce.

Děkuji svým kolegům, zejména MUDr. Monice Motyčkové, Ph.D, MUDr. Davidu Beladovi, Ph.D. a MUDr. Pavlu Vodárkovi, za výbornou spolupráci nejen na projektech týkajících se této disertační práce.

Martin Šimkovič

Obsah

1. CHRONICKÁ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKÉMIE – OBECNÉ POZNATKY	6
1.1 EPIDEMIOLOGIE	6
1.2 KLASIFIKACE A DIAGNOSTIKA CLL	6
1.3 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA.....	7
1.4 VSTUPNÍ VYŠETŘENÍ, POSTAVENÍ ZOBRAZOVACÍCH METOD.....	9
1.5 PROGNOTICKÉ UKAZATELE	9
1.6 INDIKACE K LÉČBĚ CLL.....	13
1.7 HODNOCENÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI.....	15
1.8 LÉČBA CLL	17
1.8.1 PRVNÍ LINIE LÉČBY	17
1.8.2 LÉČBA RELAPSU CLL	21
1.8.3 LÉČBA REFRAKTERNÍ CLL	21
1.8.4 ALOGENNÍ TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK U CLL.....	23
1.8.5 VÝZNAM ERADIKACE MINIMÁLNÍ REZIDUÁLNÍ NEMOCI	24
1.8.6 NOVÉ LÉKY	24
2. VÝCHODISKA PRÁCE	28
2.1 EPIDEMIOLOGIE A KLINICKÝ PRŮBĚH CLL	28
2.2 VÝZNAM REŽIMU RITUXIMAB + DEXAMETAZON (R-DEX) V LÉČBĚ RELABOVANÝCH/ REFRAKTERNÍCH PACIENTŮ S CLL	30
2.3 INFUZNÍ TOXICITA RITUXIMABU U NEMOCNÝCH S CLL	32
2.4 ZHODNOCENÍ VÝSKYTU A PROGNOTICKÉHO VÝZNAMU ŽILNÍ TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI U NEMOCNÝCH S CLL	35
3. CÍLE PRÁCE	38
3.1 EPIDEMIOLOGIE A KLINICKÝ PRŮBĚH CLL	38
3.2 RITUXIMAB + DEXAMETAZON V LÉČBĚ RELABOVANÉ/REFRAKTERNÍ CLL.....	38
3.3 INFUZNÍ TOXICITA RITUXIMABU U NEMOCNÝCH S CLL	39
3.4 TROMBOEMBOLICKÁ NEMOC (TEN) U CLL.....	39
4. METODIKA A PACIENTI.....	41
4.1 ZPŮSOB ZÍSKÁVÁNÍ DAT.....	41
4.2 HODNOCENÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI A HODNOCENÍ TOXICITY	42

4.3	STATISTICKÉ METODY	43
5.	VÝSLEDKY.....	44
5.1	EPIDEMIOLOGIE A KLINICKÝ PRŮBĚH CLL	44
5.2	VÝSLEDKY ANALÝZY R-DEX V LÉČBĚ RELABOVANÉ/REFRAKTERNÍ CLL.....	50
5.3	VÝSLEDKY ANALÝZY INFUZNÍ TOXICITY RITUXIMABU U NEMOCNÝCH S CLL.....	64
5.4	VÝSLEDKY ANALÝZY TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI U CLL.....	73
6.	DISKUZE	82
6.1	EPIDEMIOLOGIE A KLINICKÝ PRŮBĚH CLL	82
6.2	RITUXIMAB + DEXAMETAZON V LÉČBĚ RELABOVANÉ/REFRAKTERNÍ CLL.....	84
6.3	INFUZNÍ TOXICITA RITUXIMABU U NEMOCNÝCH S CLL	86
6.4	TROMBOEMBOLICKÁ NEMOC (TEN) U CLL.....	91
7.	ZÁVĚRY.....	95
8.	LITERATURA	97
9.	PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK	119

1. Chronická lymfocytární leukémie – obecné poznatky

1.1 Epidemiologie

Chronická lymfocytární leukémie (CLL) je nejčastější leukémií dospělých na západní polokouli [60]. Incidence CLL v evropských zemích je přibližně 6/100 000 u mužů a 4/100 000 u žen za rok [167]. Údaje o epidemiologii CLL v České republice máme k dispozici z roku 2007, kdy byla pozorována incidence 6,2 na 100 000 obyvatel [207]. Výskyt výrazně stoupá spolu s věkem [148], pouze 10 % nemocných je ve věku pod 55 let [50]. Věkový medián v době stanovení diagnózy je mezi 65 a 72 lety [65; 114; 207]. Jedná se o onemocnění, které postihuje častěji muže než ženy (poměr 1,7:1) [82].

1.2 Klasifikace a diagnostika CLL

CLL je charakterizována postupným hromaděním monoklonálních B lymfocytů v kostní dřeni, obvodové krvi a lymfatických orgánech [74]. Pro stanovení diagnózy jsou nutná vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů, krevního nátěru a průtokové cytometrie obvodové krve [74]. Morfologicky se zpravidla jedná o malé či středně velké buňky s úzkým lemlem světlé cytoplazmy a kondenzovaným jaderným chromatinem bez viditelných jadérek. Častým nálezem v krevním nátěru jsou jaderné (Gumprechtovy) stíny, které vznikají mechanickým poškozením fragilních lymfocytů. Dále mohou být přítomny prolymfocyty, které jsou charakterizovány větším rozměrem, bohatší cytoplazmou, méně kondenzovaným jaderným chromatinem a přítomností jadérka, či elementy se zářezem v jádře. U morfologicky typické CLL je přítomno < 10 % atypických elementů; atypická CLL je definována počtem atypických elementů v 11 - 55 %. Při počtu prolymfocytů > 55 % se zpravidla jedná o prolymfocytární leukémii. Morfologicky lze odlišit dvě varianty atypické CLL, jednak dimorfní variantu CLL/PLL (počet prolymfocytů 11 - 54 %) a pleomorfní variantu (různé atypie jádra či cytoplazmy). Pro stanovení diagnózy CLL je rozhodujícím vyšetřením průtoková cytometrie. Charakteristická je pozitivita CD19, CD22, CD5 a CD23. Exprese znaku CD20 je obvykle slabá v porovnání s patologickými lymfocyty u jiných B-buněčných lymfoproliferací. Klonalita lymfocytů je potvrzována restrikcí lehkých řetězců. Aktuálně platná diagnostická kritéria CLL jsou shrnuta v Tab. 1 [74]. Podle klasifikace Světové zdravotnické organizace tvoří CLL společnou jednotku s lymfomem z malých lymfocytů (SLL) [81]. SLL je považován za identické onemocnění, které má však odlišnou klinickou

manifestaci. U SLL je dominantní postižení lymfatických orgánů a absolutní počet klonálních lymfocytů je $< 5 \times 10^9/l$ [74].

Označení monoklonální B lymfocytóza (MBL) je vyhrazeno pro situaci, kdy neprokážeme lymfadenopatii, organomegalii či cytopenie, ale nalezneme klonální B lymfocyty s imunofenotypem typickým pro CLL pod hranicí $5 \times 10^9/l$ [69] [59; 145]. MBL je považována za předstupěň CLL, k progresi do CLL dochází u 1–2 % případů ročně [160; 170].

Tab. 1. Diagnostická kritéria CLL dle IWCLL [69]

-
- morfologicky zralé B-lymfocyty v periferní krvi v počtu $> 5 \times 10^9/l$
 - < 55 % atypických lymfocytů
 - typický nález v průtokové cytometrii (CD5+, CD19+, CD23+, sIg slabě, FMC7-)
-

1.3 Diferenciální diagnostika

Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit jiná leukemizovaná lymfoproliferativní onemocnění, protože se může zásadně lišit léčebný přístup. Praktické je využití skórovacího systému dle Royal Marsden [82], který umožňuje diferencovat mezi CLL a dalšími lymfoproliferacemi na základě výsledku imunofenotypizace (Tab. 2 a Tab. 3).

Tab. 2. Skórovací systém pro stanovení diagnózy CLL [115]

MEMBRÁNOVÝ ZNAK	BODY	
	1	0
Smlg	slabá pozitivita	střední/silná pozitivita
CD5	pozitivní	negativní
CD23	pozitivní	negativní
FMC7	negativní	pozitivní
CD22/CD79b	slabě pozit./negat.	střední/silná pozitivita
4-5 bodů svědčí pro diagnózu CLL; 0-2 body pro jinou lymfoproliferaci		

Především je nutné odlišit lymfom z buněk plášťové zóny (MCL), který také exprimuje znak CD5, ale je CD23 negativní. V diferenciální diagnostice nám pomůže silná pozitivita cyklinu D1 u MCL při imunohistochemickém vyšetření a především typická cytogenetická změna,

translokace t(11;14) (q13;q32) [27; 45]. Dalším onemocněním, které lze odlišit negativitou znaku CD23, je lymfoplazmocytární lymfom (LPL). LPL má na rozdíl od CLL silnou expresi povrchového imunoglobulinu, znaku CD20 a morfologicky je přítomen u maligních buněk tzv. plazmocytoidní vzhled [81]. Také vlasatobuněčná leukémie (HCL) se může vzácně manifestovat lymfocytózou a k odlišení od CLL nám pomůže charakteristický morfologický nález a imunofenotyp (CD5-, CD25+, CD103+). Negativita znaku CD5 je typická pro folikulární lymfom, který se obvykle neprojevuje výraznou lymfocytózou [168], proto obvykle není obtížné odlišení tohoto lymfomu od CLL. Naopak o poznání složitější je diferenciální diagnostika v případě splenického lymfomu z buněk marginální zóny (MZL), a to zvláště pokud je exprimován znak CD5 [163]. Lze tedy shrnout, že v rámci diferenciální diagnostiky CLL si obvykle pomůžeme klinickým obrazem, vyšetřením morfologie nádorových buněk a výsledky průtokové cytometrie. Histologické vyšetření kostní dřeně nebo uzliny je vyhrazeno pro hraniční, nejasné případy.

Tab. 3. Diferenciální diagnostika CLL dle nálezu v průtokové cytometrii [169]

	Imunofenotyp							
	CD5	CD19	CD20	CD23	CD10	CD103	CD11c/22	SmIg
CLL	+	+	slabě	+	-	-	-	slabě
MCL	+	+	+	-	-	-	-	+
FL	-	+	+	+/-	+/-	-	-	+
MZL	-	+	+	-	-	-	-	+
HCL	-	+	+	-	-	+	+	+
WM	+/-	+	+	+/-	-	-	-	slabě

1.4 Vstupní vyšetření, postavení zobrazovacích metod

U nemocných s nově diagnostikovanou CLL je nutný pečlivý odběr anamnézy a zhodnocení velikosti lymfatických uzlin, jater a sleziny fyzikálním vyšetřením. Doporučovaný rozsah vstupních laboratorních vyšetření je uveden v Tab. 4. Vhodné je také vyšetření prognostických ukazatelů (analýza FISH del 17p, del 11q, del 13q, trisomie 12, mutační stav IgVH, mutace *TP53*).

Na rozdíl od ostatních lymfoproliferací, u kterých běžně využíváme CT k posouzení stádia onemocnění, u CLL jsou stagingové systémy založeny na fyzikálním vyšetření a nálezů v krevním obraze. Přestože v běžné praxi není doporučováno rutinní používání zobrazovacích vyšetření k posouzení břišní lymfadenopatie (ultrazvuk, výpočetní tomografie), jsou k dispozici práce, které poukazují na možný prognostický význam těchto metod u CLL [13; 118; 121]. Rentgenové vyšetření hrudníku je doporučováno, pokud nebylo provedeno CT [74]. Jiná situace nastane, chceme-li vyloučit transformaci CLL do agresivního lymfomu (Richterova transformace) [132]. V takovém případě je vhodné využít hybridní pozitronovou emisní tomografii/výpočetní tomografii (PET/CT), která nám pomůže při výběru vhodné uzliny pro odběr k histologickému vyšetření [74]. Vyšetření kostní dřeně (cytologie, histologie) není nutné k potvrzení diagnózy CLL a je vyhrazeno k objasnění příčiny trombocytopenie nebo anémie před eventuálním zahájením léčby.

Tab. 4. Vhodná vstupní laboratorní vyšetření

-
- Krevní obraz a mikroskopický rozpočet, retikulocyty
 - Minerály, N-katabolity, jaterní panel, elektroforéza bílkovin, laktátdehydrogenáza, beta-2-mikroglobulin
 - Kvantita sérových imunoglobulinů
 - Přímý antiglobulinový (Coombsův) test
-

1.5 Prognostické ukazatele

Ke stanovení klinického stagingu u CLL používáme Raiovu a Binetovu klasifikaci (viz Tab. 5) [6; 119]. Velkou výhodou těchto systémů je, že jsou založeny na velmi jednoduchých vyšetřeních. Naopak mezi nedostatky obou systémů patří to, že neberou v úvahu přítomnost

vnitřní lymfadenopatie zjištěné zobrazovacími metodami a nezohledňují příčinu cytopenií. Přitom u nemocných s masivní lymfadenopatií (> 5 cm), která bývá často lokalizována nitrobřišně, je podle některých prací dosahováno horších léčebných výsledků [13; 33; 121]. Stejně tak imunitně podmíněné cytopenie mají významně lepší prognózu než cytopenie způsobené selháním kostní dřeně při infiltraci CLL [97; 107]. Tyto nedostatky Raiovy a Binetovy klasifikace jsou dány tím, že oba systémy vznikaly před více než 30 lety. Od té doby se zcela změnila léčebná možnost, došlo k prodloužení celkového přežití nemocných s CLL a také je u naprosté většiny nemocných (80 % pacientů) diagnostikována CLL v časně fázi (stádium Rai 0/Binet A) [5]. V 70. letech minulého století byl medián celkového přežití nemocných s CLL 5-6 let, zatímco dnes se pohybuje kolem 8-10 let [5; 114; 162; 171].

Tab. 5 Stagingové systémy CLL

STAGING CLL PODLE RAIE (MODIFIKOVANÝ SYSTÉM)		
Riziko	Definice	Medián OS (měsíce) ^a
Nízké (Rai 0)	Lymfocytóza	150
Střední (Rai I/II)	Lymfocytóza + lymfadenopatie nebo hepato- či splenomegalie	71-101
Vysoké (Rai III/IV)	Anémie (Hb ≤ 110 g/l) a/nebo trombocytopenie (≤ 100 x10 ⁹ /l)	19
STAGING CLL PODLE BINETA		
Stádium	Definice	Medián OS (měsíce) ^a
A	Lymfocytóza	144
B	Postižení ≥ 3 lymfatických oblastí ^b	84
C	Anémie (Hb ≤ 100 g/l) a/nebo trombocytopenie (≤ 100 x10 ⁹ /l)	24

Hb – hemoglobin; ^a medián celkového přežití (OS) v původních publikacích [14; 144],

^b lymfatické oblasti: krční, axilární, tříselné/femorální, slezina a játra

K přesnějšimu odhadu prognózy lze využít nový prognostický index Německé CLL skupiny (DCLLSG), který je uveden v Tab. 6 [137]. Pro přípravu tohoto prognostického systému byla využita data z analýzy osudu 1948 nemocných (medián věku 60 let, rozmezí 30-81; medián doby sledování 63 měsíců), kteří byli zařazeni v letech 1997-2006 do klinických studií pořádaných pod záštitou DCLLSG. Potvrzení platnosti nového systému bylo provedeno na souboru nemocných z Mayo Clinic (n = 676; věkový medián 62 let, rozmezí 32-89; medián sledování 47 měsíců). Nevýhodou tohoto indexu je, že složení pacientů neodpovídá běžné populaci nemocných s CLL (zejména věkový medián je výrazně nižší); tento index tedy vyžaduje další validaci v běžné praxi.

Tab. 6. Nový prognostický index německé CLL skupiny

Riziko	Počet bodů	Zastoupení nemocných (%)	5leté přežití (%)
Nízké	0-2	25	95
Střední	3-5	38	82
Vysoké	6-10	34	68
Velmi vysoké	11-14	4	19
Charakteristika	Počet bodů		
Del 17p	6		
Sérová tymidinkináza > 10 U/l	2		
Sérový beta-2-mikroglobulin > 3,5 mg/l	2		
Sérový beta-2-mikroglobulin 1,7-3,5 mg/l	1		
Nemutované IgVH geny	1		
Performance status ECOG > 0	1		
Del 11q	1		
Mužské pohlaví	1		
Věk > 60 let	1		

K upřesnění individuální prognózy u nemocných s CLL máme k dispozici celou řadu prognostických ukazatelů. V běžné praxi se využívají tradiční ukazatele jako jsou zdvojovací čas lymfocytů, sérový beta-2-mikroglobulin a tymidinkináza [74]. Z těch modernějších se jedná zejména o určení cytogenetických aberací metodou fluorescenční in situ hybridizace (FISH). Přehled vybraných biologických prognostických ukazatelů u CLL je uveden v Tab. 7. Nejvýznamnějšími nepříznivými prognostickými ukazateli jsou přítomnost delece 17p a/nebo mutace *TP53*; u těchto nemocných je typická rychlá progresse onemocnění, refrakterita na běžné léčebné protokoly a krátké přežití [46; 140; 175; 196; 214]. Proto je doporučeno tyto dva ukazatele stanovit před zahájením léčby a před každou další terapeutickou linií. Navíc může docházet ke klonální evoluci (vzniku nových genetických aberací) v čase [173]. Delecí 17p či mutací *TP53* dochází k poškození klíčového regulačního faktoru, který má za úkol navození apoptózy při poškození DNA [89]. Prognostický význam mutace *TP53* bez delece 17p je identický [215; 216]. Přítomnost delece 17p/mutace *TP53* je v době stanovení diagnózy CLL relativně vzácná (< 10 % pacientů), ovšem výskyt výrazně stoupá v průběhu nemoci a je spojen s rozvojem progresivní či refrakterní choroby, kde je výskyt 30-40 % [32; 42; 46; 109; 140; 156; 187; 214].

Dalším vysoce významným prognostickým ukazatelem je mutační stav genu pro variabilní část řetězce imunoglobulinu (IgVH). Nemutovaný stav IgVH je spojen s agresivnějším průběhem onemocnění [71]. Při léčbě režimem FCR je nezávislým rizikovým faktorem pro kratší období do progresse a celkové přežití [186]. Vedle výše uvedených je k dispozici celá řada dalších prognostických ukazatelů. Rutinně se stanovuje exprese CD38, která je ukazatelem nepříznivé prognózy, buněčné aktivace a proliferace [105]. Exprese CD49d je silný nezávislý prognostický faktor celkového přežití a přežití bez léčby [19]. Stanovení exprese intracelulárního proteinu ZAP-70, které v některých studiích ukázalo nezávislý nepříznivý vliv na prognózu CLL, bylo v rutinní praxi opuštěno vzhledem k problémům se standardizací metodiky [34; 40]. Prognostický a prediktivní význam mutací NOTCH1, SF3B1, BIRC3 a MYD88, nedávno objevených díky sekvenování nové generace (next generation sequencing, NGS) [86; 141; 157; 158], nebyl dosud dostatečně validován v prospektivních klinických studiích a aktuálně jde tedy o výzkumná vyšetření, která není doporučeno provádět v běžné praxi.

Tab. 7. Přehled významných biologických prognostických ukazatelů u CLL

Ukazatel	Literární odkaz
Beta-2-mikroglobulin	[58; 70]
Sérová thymidinkináza	[70]
CD38, CD49d	[105] [19; 126]
Mutační stav IgVH	[71; 186]
Del 11q, del 17p, trisomie 12, del 13q	[46; 185]
Mutace <i>TP53</i>	[215; 216]
Mutace NOTCH1, SF3B1, BIRC3, MYD88	[108; 126; 158; 174; 186]

1.6 Indikace k léčbě CLL

Obecně je akceptováno, že léčba CLL by měla být zahájena pouze v případě aktivity choroby (indikace k léčbě viz Tab. 8) [74]. Proto je obvykle terapie CLL indikována až v pokročilém stádiu onemocnění (Rai III/IV nebo Binet C). U nemocných s mírnou lymfocytózou ($<30 \times 10^9/l$) by neměl být jediným důvodem k zahájení terapie krátký zdvojovací čas lymfocytů. Zvláště u těchto nemocných je třeba vyloučit jiné faktory, které mohou přispívat k vzestupu počtu lymfocytů nebo lymfadenopatii, např. infekce. Vzhledem k tomu, že syndrom leukostázy je u CLL velmi vzácný, není samotný vysoký absolutní počet lymfocytů zpravidla indikací k léčbě [74].

Tab. 8. IWCLL kritéria pro zahájení léčby chronické lymfocytární leukémie

-
- Průkaz progresivního selhání kostní dřeně, které se projevuje rozvojem nebo zhoršením anémie a/nebo trombocytopenie
 - Masivní (tj. > 6 cm pod levým žeberním obloukem) nebo progresivní nebo symptomatická splenomegalie
 - Progresivní lymfocytóza se vzestupem >50 % po dobu 2 měsíců nebo doba zdvojnásobení počtu lymfocytů (LDT) kratší než 6 měsíců
 - Autoimunitní anémie a/nebo trombocytopenie špatně odpovídající na kortiko- steroidy nebo jinou standardní léčbu
 - Systémové příznaky související s CLL:
 - a) Nechtěný úbytek hmotnosti ≥ 10 % v průběhu předchozích 6 měsíců
 - b) Významná únava (tj. výkonnostní stav dle ECOG 2 nebo horší, nemožnost pracovat nebo provádět obvyklé činnosti)
 - c) Horečky nad 38°C po dobu 2 nebo více týdnů bez průkazu infekce
 - d) Noční pocení po dobu delší než 1 měsíc bez průkazu infekce
-

CLL je převážně onemocněním starších osob, věkový medián v době stanovení diagnózy se pohybuje mezi 65 a 72 lety [65; 114; 207]. Proto před zahájením léčby je také nutné posoudit funkční zdatnost nemocného a závažnost komorbidit. V současnosti nemáme k dispozici skórovací systém validovaný přímo pro nemocné s CLL, ale v klinických studiích a částečně i v běžné praxi se rozšiřuje použití systémů validovaných v onkologii a geriatrici, např. kumulativní škála přidružených onemocnění (CIRS, Cumulative Illness Rating Scale), kdy hodnotíme počet a závažnost přidružených chorob dle jednotlivých orgánových systémů [52]. Pomocí CIRS lze rozdělit nemocné do tří skupin: a) nemocní v dobrém stavu bez závažných komorbidit, skóre CIRS ≤ 6 ; b) nemocní s významnými přidruženými onemocněními, CIRS = 7-18; c) nemocní ve špatném stavu s těžkými komorbiditami, CIRS ≥ 18 . Před zahájením léčby CLL je také velmi důležité stanovení ledvinných funkcí, protože řada cytotoxických léků (fludarabin, cyklofosfamid, chlorambucil atd.) je vylučována ledvinami, což má za následek zvýšenou hematologickou a infekční toxicitu při jejich porušené funkci. V praxi se nejčastěji používá stanovení vypočtené clearance kreatininu např. pomocí vzorce, který navrhli

Cockcroft a Gault [31]. Výhody z intenzivní chemoimunoterapie (např. FCR) by měl mít nemocný, který je mladší 70 let, má výkonnostní stav 0-1 dle ECOG, skóre CIRS ≤ 6 , clearance kreatininu ≥ 70 ml/min a je bez závažných přidružených chorob (např. srdeční selhání stádia NYHA III-IV, pokročilá ischemická choroba srdeční, chronická obstrukční choroba plicní stádia III-IV dle GOLD) [68].

Imunosupresivní terapie může vést k reaktivaci virové hepatitidy B či C, proto je nutné před zahájením léčby CLL provést pečlivé sérologické vyšetření (odběr HBsAg, anti-HBc total a IgM, anti-HCV), v případě pozitivity pak stanovení virové nálože pomocí PCR a preventivní či léčebné zajištění antivirotiky [11].

1.7 Hodnocení léčebné odpovědi

Při hodnocení léčebného efektu postupujeme v souladu s mezinárodními doporučeními (IWCLL) (Tab. 9) [74]. Cílem léčby je dosažení alespoň parciální remise, naopak stabilní choroba či progresse je považována za selhání léčby, a je proto indikována další léčebná linie.

Tab. 9. Hodnocení léčebného efektu dle kritérií IWCLL

Parametr	Kompletní remise (CR)	Parciální remise (PR)	Progresivní choroba (PD)
Skupina A			
Lymfadenopatie	≤ 1,5 cm	↓ ≥ 50 %	↑ ≥ 50 %
Hepatomegalie	není	↓ ≥ 50 %	↑ ≥ 50 %
Splenomegalie	není	↓ ≥ 50 %	↑ ≥ 50 %
ALC	< 4x10 ⁹ /l	↓ ≥ 50 %	↑ ≥ 50 %
Kostní dřeň	normocelulární, < 30 % lymfocytů, bez B-lymfocytárních infiltrátů	↓ infiltrace o ≥ 50 % nebo přítomny B-lymfocytární infiltráty	
Skupina B			
Trombocyty	> 100x10 ⁹ /l	> 100x10 ⁹ /l nebo ≥ 50 %	↑ ↓ ≥ 50 %
Hemoglobin	> 110 g/l	> 110 g/l nebo ≥ 50 %	↑ ↓ ≥ 20 g/l
ANC	> 1,5x10 ⁹ /l	> 1,5x10 ⁹ /l nebo ≥ 50 %	↑
CR: musí být splněna všechna kritéria A a B; nejsou žádné klinické příznaky CLL.			
PR: musí být splněna nejméně 2 kritéria A a 1 kritérium B, trvání ≥ 2 měsíce.			
PD: musí být přítomno alespoň 1 kritérium A nebo B.			
Stabilní choroba (SD): nedosažení CR, PR, či PD.			

1.8 Léčba CLL

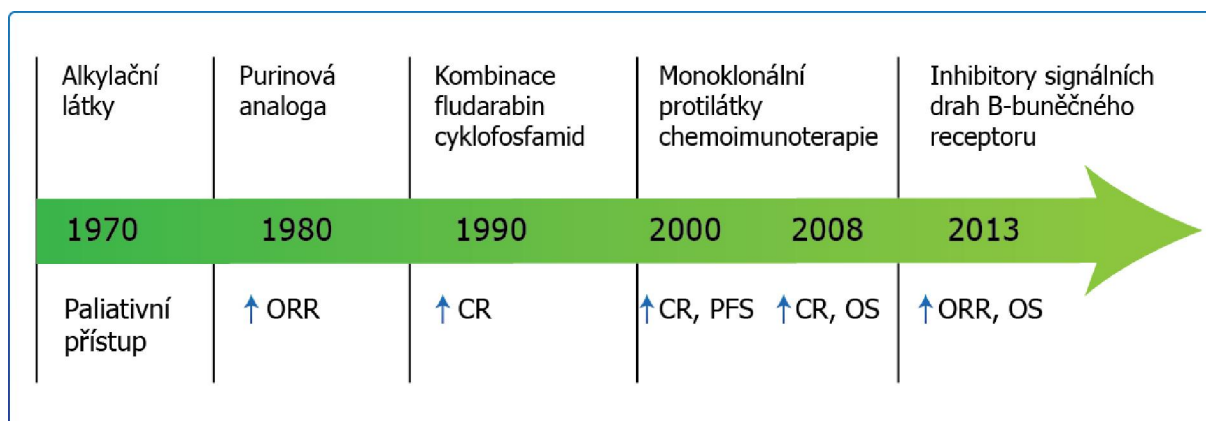
V časných stádiích (nízké riziko dle Raie a stádium A dle Bineta) je prognóza příznivá, u pacientů ≥ 75 let nebo s izolovanou delecí 13q je dokonce srovnatelná s ostatní věkově odpovídající populací [159; 172]. Proto je u asymptomatických nemocných v časném stádiu CLL postupováno strategií „watch and wait“. Tento přístup podporují výsledky několika prospektivních randomizovaných studií, které neprokázaly prospěšnost okamžitého zahájení léčby chlorambucilem pro zlepšení celkového přežití [43; 66]. Nicméně u části nemocných v časných stádiích je vysoké riziko progresse. V analýze Německé CLL studijní skupiny bylo zkoumáno časně proti odloženému zahájení léčby 1. linie u biologicky rizikových nemocných [3]. Rizikové faktory pro progresi CLL byly zdvojovací čas lymfocytů < 12 měsíců, zvýšená sérová thymidinkináza, nemutovaný stav IgVH a nepříznivé cytogenetické změny. Polovině souboru ($n=100$) s ≥ 2 rizikovými faktory byla podána chemoimunoterapie FCR a ostatní nemocní ($n=101$) byli pouze sledováni. Podle očekávání bylo časnou léčbou dosaženo prodloužení období do progresse, ale nebylo prokázáno prodloužení celkového přežití. Naopak léčbu FCR doprovázela závažná toxicita, kdy u 3 nemocných došlo k úmrtí na infekční komplikace. Proto ani tato klinická studie nezměnila přístup k asymptomatickým pacientům v časném stádiu onemocnění.

1.8.1 První linie léčby

Léčba chronické lymfocytární leukémie zaznamenala v posledních několika desetiletích nebývalé pokroky (vývoj léčby viz Obr. 1.). Ještě v 80. letech minulého století bylo hlavním lékem perorální alkylační cytostatikum chlorambucil, které ovšem nedosahovalo dostatečné účinnosti (kompletní remise vzácné, období do progresse kolem 12 měsíců). Monoterapie purinovým analogem fludarabinem v porovnání s režimem CHOP či chlorambucilem vedla k vyššímu počtu léčebných odpovědí včetně kompletních remisí a prodloužení období do progresse, ale nebylo prokázáno zlepšení celkového přežití [63; 195]. Další posun v léčbě přinesla kombinace fludarabinu s cyklofosfamidem, která byla posuzována hned ve 3 prospektivních randomizovaných studiích [39; 76; 143]. Prodloužení celkového přežití však bylo dosaženo až použitím kombinace monoklonální protilátky rituximabu s fludarabinem a cyklofosfamidem (protokol FCR) [67]. Rituximab je chimérická anti-CD20 protilátka, která byla prvotně indikována pro léčbu maligních lymfomů. Denzita exprese znaku CD20 na maligních lymfocytech je u CLL nižší [9]; monoterapie rituximabem je u CLL málo účinná, ke

zvýšení účinnosti vedlo k zvýšení dávky či vyšší frekvenci podávání [24; 123]. Z tohoto důvodu byla pro protokol FCR, který byl vyvinut na MD Anderson Cancer Center v Houstonu, empiricky použita vyšší dávka rituximabu (500 mg/m² od 2. cyklu), která se posléze stala standardem ke kombinaci s ostatními cytostatiky u CLL [205]. Režim FCR je v současnosti standardem pro první linii léčby fit nemocných s CLL, a to na základě výsledků německé studie CLL8. Jedná se o studii fáze III, ve které bylo randomizováno 408 nepředlčených fit nemocných (CIRS ≤ 6, clearance kreatininu ≥ 70 ml/min) k léčbě FC nebo FCR. Léčba FCR vedla nejen k významně vyššímu počtu CR (44 vs. 22 %, p<0,0001), delšímu období do progresu (PFS ve 3 letech 65 vs. 45 %, p=0,0001), ale především k prodloužení celkového přežití (OS ve 3 letech 87 vs. 83 %, p=0,01) [67; 178]. Léčba FCR byla sice spojena s vyšším výskytem závažné neutropenie (34 vs. 21 %, p<0,0001), ale to se nepromítlo do častějších infekčních komplikací. U nemocných s delecí 17p/nebo mutací p53 dosahuje FCR významně horších léčebných výsledků; bohužel ani použití protokolů založených na anti-CD52 protilátce alemtuzumabu u této podskupiny nevedlo k významnému zvýšení účinnosti [79] a kombinace alemtuzumabu s vysokodávkovanými kortikoidy byla v rámci 1. linie léčby zkoumána jen na nízkém počtu nemocných (n=17) [135].

Obr. 1. Vývoj léčby chronické lymfocytární leukémie



U starších/komorbidních nemocných je nutné zvolit odlišný léčebný postup než u fit pacientů, protože počet a závažnost přidružených chorob nepříznivě ovlivňuje snášenlivost chemoterapie [52]. Terapie FC a FCR u této skupiny nemocných je spojena s výraznou myelotoxicitou (stupeň 3/4 u 60 % v léčbě FC a 82 % pacientů v léčbě FCR) a závažnými infekcemi (42 a 22 %) [197]. Donedávna byla léčbou volby pro tuto skupinu nemocných monoterapie chlorambucilem. Chlorambucil je k dispozici v několika dávkovacích režimech:

a) nízkodávkovaný: 0,1 mg/kg kontinuálně, b) pulzní: 0,4 mg/kg á 14 dní s postupným zvýšením na 0,8 mg/kg po dobu, max. 12 měsíců [209], c) britské studie užívají dávkování 10 mg/m² den 1–7, celkově max. 12 cyklů po 28 dnech [79], d) CALGB používá 40mg/m² 1x měsíčně. Celková léčebná odpověď a doba do progresu se pohybuje v různých studiích v rozmezí 37–72 % a 9–20 měsíců, a to v závislosti na patientské populaci (věk, stadia onemocnění atd.). Dosažení kompletní remise je vzácné. Porovnání jednotlivých dávkovacích schémat chlorambucilu v randomizované studii není k dispozici. Historické porovnání naznačuje, že vyšší dávky chlorambucilu na cyklus mohou mít lepší účinnost. Německá studie CLL5 prokázala, že léčba fludarabinem vede v porovnání s chlorambucilem k vyššímu počtu léčebných odpovědí (ORR, 72 vs. 51 %, p=0,003; CR 7 vs. 0 %, p = 0,011), ale podstatné je, že nebylo zaznamenáno prodloužení PFS (medián 19 vs. 18 měsíců, p = 0,7) a OS (medián 46 vs. 64 měsíců, p=0,15) [52].

Nedávno byly zveřejněny výsledky dvou randomizovaných studií, které jako první prokázaly zřetelné zlepšení oproti monoterapii chlorambucilem. Německá studie CLL11 randomizovala 589 neléčených komorbidních nemocných (kumulativní CIRS > 6 a/nebo snížená clearance kreatininu < 70 ml/min) v poměru 1:2:2 k monoterapii chlorambucilem (0,5 mg/kg p.o. v den 1, den 15 každých 28 dnů, 6 cyklů) proti kombinacím chlorambucilu s rituximabem (R-CLB, rituximab 375 mg/m² i.v. den 1 prvního cyklu a 500 mg/m² i.v. v den 1 2. - 6. cyklu) a chlorambucilu s obinutuzumabem (G-CLB, obinutuzumab 100 mg i.v. v den 1 a 900 mg v den 2 prvního cyklu, 1000 mg v den 8 a 15 prvním cyklu a den 1 v 2. - 6. cyklu).

Obinutuzumab je anti-CD20 monoklonální protilátka II. typu s vystupňovanou buněčnou cytotoxicitou závislou na protilátce (ADCC) a přímou indukcí buněčné smrti (direct cell death, DCD) [179]. Oba kombinační režimy dosáhly oproti monoterapii chlorambucilem vyššího počtu CR (R-CLB, 8 %; G-CLB, 22 %; CLB, 8 %) a prodloužení PFS (R-CLB, 16 měsíců; G-CLB, 23 měsíců; CLB, 11 měsíců, p<0,0001). Navíc u nemocných, kteří byli léčeni kombinačním režimem došlo v porovnání s monoterapií chlorambucilem k prodloužení celkového přežití (G-CLB vs. CLB, poměr rizika pro úmrtí 0,47; 95% CI, 0,29 – 0,76; p=0,0014; R-CLB vs. CLB, poměr rizika pro úmrtí 0,60; 95% CI, 0,38 – 0,94; p=0,0242). Léčba G-CLB v kombinaci s R-CLB byla úspěšnější v počtu CR a délce PFS (CR 22 vs. 7 %; PFS 29 vs. 15 měsíců) [61; 62]. Vyšší účinnost obinutuzumabu je do určité míry vykoupena vyšším výskytem závažné infuzní toxicity (G-CLB 21 % vs. 4 % u R-CLB) a častější závažnou neutropenií (G-CLB 34 % vs. 25 % u R-CLB vs. 15 % u CLB); nebylo však pozorováno zvýšení počtu vážných infekcí (6 vs. 8 vs. 11 %) [31; 52]. Na základě výsledků studie CLL11

byl obinutuzumab registrován v kombinaci s chlorambucilem pro léčbu CLL v 1. linii u nemocných s významnými přidruženými chorobami, kteří nemohou podstoupit léčbu režimem FCR. Kombinace chlorambucilu a ofatumumabu, plně humánní monoklonální anti-CD20 protilátky se zvýšenou cytotoxicitou zprostředkovanou komplementem, byla zkoumána v rámci studie fáze III COMPLEMENT-1. Celkově bylo randomizováno 447 nepředlčených nemocných s CLL ≥ 65 let k monoterapii chlorambucilem (10 mg/m² v den 1-7 každých 28 dnů, maximálně 12 cyklů) nebo ke kombinaci CLB + ofatumumab (O-CLB, 300 mg i.v. v den 1, 1000 mg v den 8 prvního cyklu, 1000 mg v den 1 v cyklech 2-12, cykly se opakovaly každých 28 dnů). Kombinace O+CLB dosáhla lepších léčebných výsledků (ORR/CR, 82/14 % vs. 69/1 %, $p < 0,001$) a prodloužení PFS (22 vs. 13 měsíců, $p < 0,001$). K závažné infuzní toxicitě došlo u 10 % nemocných [78]. Na základě výsledků této studie získal také ofatumumab registraci pro 1. linii léčby CLL u nemocných s významnými přidruženými chorobami, kteří nejsou vhodní k léčbě režimem FCR. Lze shrnout, že výše uvedené studie stanovily nový léčebný standard pro nepředlčené nemocné se závažnými komorbiditami, tedy kombinaci chlorambucilu a anti-CD20 monoklonální protilátky.

Bendamustin je unikátní cytostatická látka, která vykazuje vlastnosti alkylační látky i purinového analoga. Nejedná se o nový lék (byl vyvinut v Německé demokratické republice v 60. letech 20. století), ale spolehlivá data o jeho účinnosti u lymfoproliferací byla získána až v posledních letech. Na základě randomizované mezinárodní studie, ve které byla prokázána významně vyšší účinnost bendamustinu (100 mg/m² á 28 dní, max. 6 cyklů) v porovnání s chlorambucilem (0,8 mg/kg á 28 dní, max. 6 cyklů) u neléčených nemocných s CLL (ORR/CR 68/31 vs. 31/2 %, PFS 22 vs. 8 měsíců), je bendamustin schválen pro 1. linii léčby u nemocných nevhodných k fludarabinovému režimu [209]. Zajímavější je však kombinace bendamustinu s rituximabem (BR). Do studie fáze II německé CLL studijní skupiny bylo zařazeno 117 nemocných s věkovým mediánem 64 let (pouze 26 % > 70 let), bendamustin byl podáván v dávce 90 mg/m² i.v. v den 1-2 á 4 týdny a rituximab ve standardním dávkování pro CLL do celkového počtu 6 cyklů. ORR/CR bylo dosaženo u 88/23 %; medián období bez události bylo 27 měsíců, medián přežití bez události byl 34 měsíců; závažné neutropenie a infekce se vyskytly u 20 % a 8 % [54]. Protokol BR byl dále zkoumán v rámci randomizované studie CLL10, ve které byli nepředlčení nemocní (n=688) randomizováni 1:1 k léčbě FCR nebo BR. Výsledky ukázaly významně lepší účinnost režimu FCR (CR 41 vs. 32 %, $p = 0,026$; nepřítomnost MRN v kostní dřeni 58 vs. 32 %, $p < 0,001$, medián PFS 54 vs. 43 měsíců (poměr rizik 1,59, 95% interval spolehlivosti 1,25-2,08; $p = 0,001$). Při mediánu

sledování 36 měsíců nebyl pozorován rozdíl v celkovém přežití. Režim BR byl však spojen s významně nižší toxicitou (závažná neutropenie 88 vs. 68 %, $p < 0,001$; závažné infekce 40 % vs. 25 %, $p = 0,001$). Tato studie potvrdila, že režim FCR zůstává standardem pro nepředléčené, mladší fit nemocné s CLL [51]. Výsledky této studie prozatím nebyly publikovány *in extenso*, ale pouze formou abstraktu.

Pro nemocné, u kterých nelze využít plnodávkovaný režim FCR pro vysoké riziko toxicity, je logickým východiskem snížení dávek fludarabinu a cyklofosfamidu. Slibná účinnost a přijatelná toxicita byla pozorována v několika pilotních studiích [178]. V rámci studie České CLL skupiny prokázal nízkodávkovaný režim FCR (fludarabin 12 mg/m² i.v. nebo 20 mg/m² p.o. v den 1-3, cyklofosfamid 150 mg/m² i.v. nebo p.o., rituximab ve standardním dávkování pro CLL) velmi dobrou účinnost u starších a/nebo komorbidních nemocných, a to jak v 1. linii (n=107; ORR 81 %; medián PFS 28 měsíců), tak i u relabovaných/refrakterních nemocných (n=94; ORR 63 %; medián PFS 15 měsíců). Těžká neutropenie se vyskytla u 56 a 50 % avšak závažné infekce se rozvinuly pouze u 15 a 18 % nemocných [180].

1.8.2 Léčba relapsu CLL

Stejně jako v 1. linii je léčba zahajována až při splnění indikačních kritérií dle IWCLL. Dle aktuálně platných mezinárodních doporučení můžeme využít stejný režim, který byl použit v první linii, trvá-li léčebná odpověď minimálně 12 měsíců v případě předchozí léčby monoterapií, v případě kombinovaných fludarabinových režimů 24 měsíců [74]. Pro léčbu 2. linie u nemocných, kteří nebyli předléčeni rituximabem či kombinačními fludarabinovými režimy, je na základě randomizované studie REACH vhodný režim FCR [151]. V poslední době přibývají důkazy, že opakování režimu FCR je málo účinné také u nemocných, kteří progredují po předchozí léčbě FCR do 36 měsíců, protože je u nich krátký medián celkového přežití (27 měsíců) [131; 191].

1.8.3 Léčba refrakterní CLL

Přes velké pokroky v léčbě CLL dochází postupně u všech nemocných dříve či později k rozvoji refrakterní nemoci, tedy nedosažení léčebné odpovědi či relapsu do 6 měsíců od ukončení léčby. Terapie těchto nemocných je velmi obtížná. Velmi nepříznivou prognózou se vyznačují zejména nemocní refrakterní na fludarabin, neboť u nich dochází ke zhoršování

celkového stavu, nárůstu počtu a tíže infekčních komplikací, kumulaci nepříznivých prognostických faktorů (del 17p/mutace *TP53*), snížení tolerance léčby a častějšímu výskytu Richterovy transformace. Tyto všechny faktory přispívají k omezené léčebné účinnosti a krátkému celkovému přežití [93]. K léčbě fludarabin-refrakterní CLL je možno použít humanizovanou monoklonální anti-CD52 protilátku alemtuzumab, kterou lze dosáhnout léčebné odpovědi u 30-40 % nemocných, ovšem trvání remise je zpravidla krátké (obvykle do 12 měsíců) [93]. Je nutné poznamenat, že léčbu alemtuzumabem doprovází těžká a dlouhotrvající imunosuprese (dochází k závažné a dlouhodobé depleci B a T lymfocytů); kombinovaná protiinfekční profylaxe a monitorace CMV virémie je proto povinná [187]. Dostupnost alemtuzumabu do budoucna je navíc nejistá vzhledem k deregistraci v indikaci CLL a registraci preparátu pro léčbu roztroušené sklerózy.

Kombinace bendamustinu s rituximabem (bendamustin v dávce 70 mg/m²) byla zkoumána u 78 nemocných s relabovanou/refrakterní CLL (věkový medián 67 let; medián počtu předchozích linií 2; fludarabin-refrakternita 28 %, delece 17p v 18 %). ORR/CR bylo dosaženo u 59/9 %, a to včetně 46 % u fludarabin refrakterních. Naopak velmi nízká účinnost (7 %) byla pozorována při průkazu del 17p. Medián období do progresu byl 15 měsíců a medián OS 34 měsíců; závažné neutropenie a infekce se vyskytly u 23 % a 13 % pacientů [55].

Ofatumumab je plně humánní anti-CD20 protilátka, která je registrována pro terapii nemocných s refrakterní CLL, u kterých selhal fludarabin i alemtuzumab. Nemocní, kteří jsou dvojitě refrakterní (k fludarabinu i alemtuzumabu) či fludarabin-refrakterní s masivní lymfadenopatií (≥ 5 cm) mají vysoce nepříznivou prognózu [127]. Mezinárodní studie fáze II Hx-CD20-406 zkoumala podání ofatumumabu v monoterapii (dávka ofatumumabu: 1x300 mg, 8x2000 mg i.v. á 1 týden, 4x2000 mg á 1 měsíc) právě u těchto dvou skupin nemocných. Do studie bylo zařazeno 206 vysoce předléčených nemocných (dvojitě refrakterní, n=95; fludarabin refrakterní s masivní lymfadenopatií, n=111; věkový medián 64 let; medián počtu předchozích linií, 5 a 4). Léčebné odpovědi bylo dosaženo u 44 % pacientů, medián PFS byl 5,5 měsíců v obou skupinách a medián OS 14 a 17 měsíců. Infuzní toxicita byla častá (65 %), ale zpravidla se jednalo o mírné reakce. Závažné infekce se vyskytly u 24 % nemocných [206]. Vysokodávkované kortikoidy s monoklonálními protilátkami mohou být také využity pro léčbu nemocných s relabovanou/refrakterní CLL. Výhodou vysokodávkovaných kortikoidů je nižší hematologická toxicita a možnost účinnosti nezávisle na signální dráze p53 [177].

V menších studiích [17; 30; 49; 138; 142; 177] byla prokázána slibná účinnost režimu rituximab s vysokodávkovaným metylprednisolonem (HDMP, 1 g/m² v den 1-5), limitujícím faktorem byl ovšem vysoký výskyt závažné infekční toxicity (u 7 – 50 % nemocných) [29; 49; 138].

1.8.4 Alogenní transplantace krvetvorných buněk u CLL

Alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk (aloT) u nemocných s CLL poskytuje aktuálně jedinou možnost, jak dosáhnout trvalého vyléčení. V současnosti jsou u CLL doporučovány přípravné režimy s redukovanou intenzitou, protože jsou na rozdíl od myeloblativních režimů spojeny s nižší peritransplantační mortalitou. Imunologický efekt reakce štěpu proti leukémii, který může vést k eliminaci zbytkového leukemického klonu, je velmi dobře zdokumentován. Významným problémem zůstává nerelapsová mortalita kolem 20 % a dlouhodobé snížení kvality života při akutní či chronické reakci štěpu proti hostiteli a výskyt závažných infekcí [51; 54; 180]. AloT by měla být zvažována u všech nemocných do 65 (70) let věku, v celkově dobrém stavu (nízký index komorbidit dle Sorror) a vysoce nepříznivým průběhem léčby. V současnosti jsme svědky změny v přístupu k aloT u CLL, a to v důsledku nástupu nových cílených inhibitorů. Aktualizovaná doporučení byla publikována autory Dreger a kol. v roce 2014; před aloT je doporučeno léčit minimálně jedním z nových inhibitorů a v případě léčebné odpovědi buď pokračovat, nebo přejít k aloT na základě individuálního rizika (riziko transplantace vs. riziko choroby) [47]. Indikace k aloT pro transplantaci kostní dřeně u CLL jsou shrnuty v Tab. 10. Autologní transplantace krvetvorných buněk oproti aloT neposkytuje u CLL lepší výsledky než chemoimunoterapie, proto byla již opuštěna [131].

Tab. 10. Indikace alogenní transplantace krvetvorných buněk u CLL dle EBMT/ERIC

-
1. Refrakterita na purinová analoga
 2. Krátké trvání léčebné odpovědi na předchozí léčbu:
 - a) ≤ 12 měsíců od monoterapie purinovým analogem
 - b) ≤ 24 měsíců od kombinační léčby (např. FCR)
-

EBMT, European Society for Blood and Marrow Transplantation, ERIC, European Research Initiative on CLL

1.8.5 Význam eradikace minimální reziduální nemoci

U významné části nemocných s CLL lze v současnosti dosáhnout snížení leukemického klonu pod hladinu detekce běžnými metodami; přetrvávající reziduální leukemické buňky (minimální reziduální nemoc, MRN) mohou být zdrojem relapsu onemocnění. Sledovat MRN lze několika přístupy; v praxi se nejvíce osvědčilo využití průtokové cytometrie (dostatečná citlivost, nižší ekonomická a časová náročnost) [146; 147]. Studie s alemtuzumabem jako první prokázaly, že dosažení eradikace minimální reziduální choroby (MRN) vede k prodloužení období do progresu a především prodloužení celkového přežití [116]. K podobným výsledkům dospěly také analýzy studie CLL8 (FCR vs. FC) u nepředléčených fit nemocných [67]. MRN byla nezávislým prognostickým ukazatelem pro PFS a OS. Nejlepší prognózu měli nemocní s hodnotou MRN $\leq 10^{-4}$, nezávisle na tom zda byli léčeni režimem FC či FCR [15]. V současnosti přibývá dalších důkazů o prognostickém/prediktivním významu stanovení a eradikace MRN [51; 61; 188], přesto není postavení MRN v běžné praxi jasně definováno.

1.8.6 Nové léky

V posledních letech jsme svědky zásadního rozšíření léčebných možností CLL. K dispozici je několik nových cílených léků. Výzkum nejvíce pokročil u ibrutinibu, idelalisibu a venetoclaxu. Jedná se o léky, které zasahují na různých místech do signálních drah B-buněčného receptoru (idelalisib a ibrutinib) či do systému antiapoptotického proteinu BCL2 (venetoclax). Schéma účinku nových cílených léků je uvedeno na Obr. 2. a Obr. 3.

Ibrutinib je selektivní inhibitor Brutonovy kinázy, jeho podávání vede k omezení proliferace buněk, navíc působí jako antagonist signálů z mikroprostředí a podporuje apoptózu [37; 75;

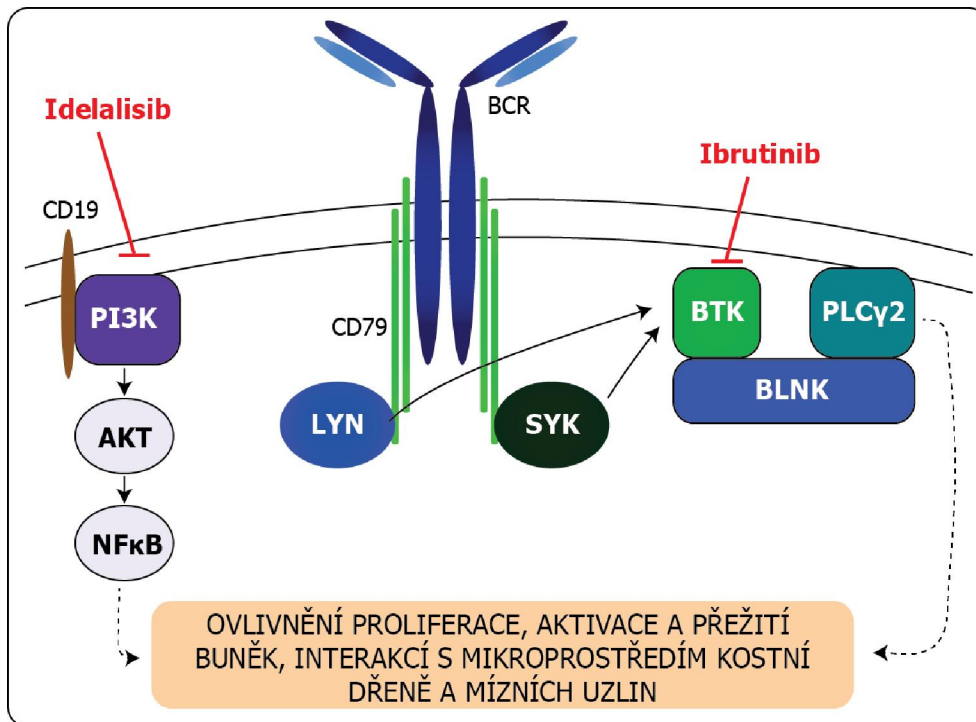
139]. Pilotní studie prokázaly, že monoterapie ibrutinibem je nemocnými s lymfoproliferacemi snášena dobře, u většiny je dosaženo dlouhodobé remise onemocnění [7; 22; 122]. V roce 2014 publikovali Byrd a kol. výsledky multicentrické studie, v rámci které byl porovnáván ibrutinib s ofatumumabem u relabované/refrakterní CLL/SLL. Nemocní byli randomizováni k léčbě ibrutinibem (n=195), nebo ofatumumabem (n=196) [21]. Ibrutinib byl podáván v dávce 420 mg denně až do progresse onemocnění či nepřijatelné toxicity. Již při mediánu sledování 9 měsíců byl mezi léčebnými rameny významný rozdíl. Ibrutinib dosáhl lepší léčebné odpovědi (43 % vs. 4 %), delšího období do progresse (88 % vs. 65 % v 6 měsících) a zejména prodloužení celkového přežití (90 vs. 81 % v 12 měsících, poměr rizik 0,43, 95% interval spolehlivosti 0,24-0,79). Účinnost ibrutinibu byla zachována i u vysoce rizikových nemocných (např. s delecí 17p). Léčba ibrutinibem byla pacienty snášena velmi dobře, specifickými nežádoucími účinky ibrutinibu byly průjem, nauzea a horečka. Na základě výsledků této studie byl ibrutinib schválen pro nemocné s CLL, u kterých byla podána alespoň jedna předchozí léčebná linie. Studie RESONATE-2, která byla určena pro 1. linii terapie starších nemocných (≥ 65 let) s CLL nebo SLL, porovnávala monoterapii ibrutinibem (420 mg denně) do progresse či nepřijatelné toxicity s chlorambucilem (0,5 mg/kg v den 1 a 15; 12 cyklů)[20]. Při mediánu sledování 18,4 měsíců byl významný rozdíl mezi léčebnými rameny ve prospěch ibrutinibu. Oproti chlorambucilu bylo podávání ibrutinibu spojeno s lepší léčebnou odpovědí (ORR 86 vs. 35 %, $p < 0,001$), delším obdobím do progresse (medián nedosažen vs. 18,9 měsíců; HR 0,16; 95% KI 0,09-0,28; $p < 0,001$) a také prodloužením přežití (OS v 24 měsících 98 vs. 85%; poměr rizik 0,16; 95% KI 0,05-0,56; $p = 0,001$).

V rámci 1. linie lze ibrutinib také využít u nemocných s delecí 17p a/nebo mutací *TP53*, kteří nemohou být léčeni chemoimunoterapií. Stejně schválení získal i dalších inhibitor signalizace přes B-buněčný receptor idelalisib. Jedná se o selektivní inhibitor fosfatidylinozitol-3-kinázy (PI3K), konkrétně její delta isoformy. Idelalisib byl zkoumán v rámci prospektivní, multicentrické studie fáze 3, ve které bylo léčeno 220 pacientů s relabovanou CLL. Jednalo se o nemocné, kteří nemohli podstoupit cytotoxickou chemoimunoterapii pro snížení clearance kreatininu < 60 ml/min, závažnou myelotoxicitu v průběhu předchozí léčby, nebo významné přidružené choroby (CIRS > 6) [57]. Nemocní byli randomizováni k monoterapii rituximabem (celkem 8 dávek ve standardním dávkování pro CLL) nebo ke kombinaci rituximab s idelalisibem (150 mg 2x denně per os). Pokud došlo k progresi onemocnění

u pacientů zařazených k monoterapii rituximabem, byl povolen přechod k léčbě idelalisibem. Kombinace rituximabu s idelalisibem byla spojena s prodlouženým obdobím dogrese (medián nedosažen vs. 5,5 měsíců, $p < 0,001$), lepší léčebnou odpovědí (81 % vs. 13 %, $p < 0,001$), prodloužením celkového přežití v 12 měsících (92 % vs. 80 %, $p = 0,02$). Také léčba idelalisibem byla účinná napříč všemi podskupinami pacientů, tedy také u nemocných s del17p a/nebo mutací *TP53*. Výskyt závažné toxicity byl srovnatelný v obou ramenech studie. Léčba idelalisibem může být doprovázena zvýšením jaterních transamináz, pneumonitidou a především závažnou kolitidou [141]. Na základě výsledků randomizovaných studií jsou monoterapie ibrutinibem a kombinace idelalisibu s rituximabem schváleny pro léčbu relabované a/nebo refrakterní CLL [21; 57]. V rámci 1. linie je stejně jako ibrutinib také idelalisib indikován pro nemocné s delecí 17p a/nebo mutací *TP53*, kteří nemohou být léčeni standardní chemoimunoterapií.

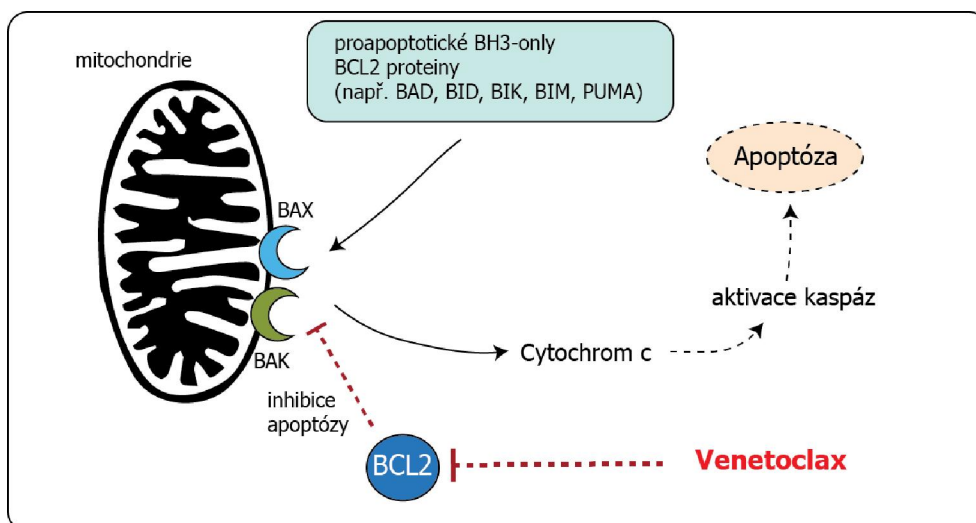
Dalším velmi zajímavým perorálním selektivním inhibitorem je venetoclax (dříve GDC-0199/ABT-199). Při použití venetoclaxu dochází k inhibici antiapoptotické aktivity proteinu BCL2 a následné indukci apoptózy. Zatímco léčba ibrutinibem a idelalisibem vede zpravidla pouze k parciální remisi onemocnění, terapie venetoclaxem je spojena s dosažením kompletní remise u části nemocných [152; 153].

Obr. 2. Schéma účinku inhibitorů drah B-buněčného receptoru (Upraveno podle Byrd a kol., J Clin Oncol 2014) [23]



PI3K, fosfatidylinozitol-3-kináza, AKT, Protein kinase B, NFκB, Nuclear factor-κB, LYN, Lyn kinase, SYK, Spleen tyrosine kinase, BCR, B-cell receptor, BTK, Bruton's tyrosine kinase, PLCγ2, phospholipase C-γ-2, BLNK, B cell linker protein

Obr. 3. Schéma účinku Bcl2 inhibitoru venetoclaxu (Upraveno podle Hotchkiss a kol., N Engl J Med 2009) [80]



BAX, BCL2-associated X protein, BAK, BCL2-antagonist/killer 1, BCL2, B-cell lymphoma protein 2, BAD, BCL2-associated agonist of cell death, BID, BH3-interacting domain death agonist, BIK, BCL2-interacting killer, BIM, BCL2-interacting mediator, PUMA, BCL2-binding component 3

2. Východiska práce

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.

2.1 Epidemiologie a klinický průběh CLL

Již v úvodu práce bylo uvedeno, že je CLL nejčastější leukémií dospělých na západní polokouli [60] s přibližnou incidencí 6/100 000 u mužů a 4/100 000 u žen za rok [167]. Naopak incidence CLL ve východní Asii je až 20krát nižší [83; 213]. 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. [5; 18; 41; 114; 144]. Naopak prognóza nemocných s Richterovým syndromem, tedy histologickou transformací CLL/SLL do vyššího stupně malignity ne Hodgkinského lymfomu, zůstává velmi nepříznivá [190; 198; 200]. 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) [161]. K rozvoji

Richterova syndromu dochází u 2-9 % nemocných s CLL/SLL za 2-4 roky po stanovení diagnózy CLL/SLL [73; 133; 154; 155; 198; 211]. 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 [48; 110; 203]. 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 [97; 107]. Proto je nutné odlišit, zda se jedná o „infiltrativní“ nebo „imunitní“ stádium C dle Bineta.

2.2 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. Jak již bylo uvedeno v úvodu práce 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 [74]. Pro řadu nemocných již nemusí být vhodné použití identického přístupu jako v 1. linii pro obavy z vysoké toxicity (vyšší věk v době relapsu, předlécenost, předchozí toxicita apod.).

Bendamustin je vhodnou alternativou pro nemocné s CLL, u kterých již není možné podat fludarabinový režim (např. pro sníženou funkci ledvin) [55; 175]. V jiné studii prokázala kombinace bendamustinu s ofatumumabem uspokojivou léčebnou odpověď (ORR 72 %, CR 17 %), medián do progresu 24 měsíců [175]. 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) [140]. 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) [56; 91]. Výhodou alemtuzumabu je zachovalá účinnost u nemocných s delecí 17p/mutací *TP53* [101; 128; 135], naopak problematický je výskyt závažných oportunních infekcí [194] a nedostatečný terapeutický efekt u pacientů s masivní lymfadenopatií (> 5 cm) [124]. Pro léčbu dvojité refrakterní CLL, u kterých selhala léčba fludarabinem i alemtuzumabem, je na základě výsledků mezinárodní studie fáze II HX-CD20-406 k dispozici ofatumumab [206]. 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 dvojité 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 [21; 57]. Kombinace vysokodávkovaných kortikoidů s monoklonálními protilátkami je nadějná pro léčbu nemocných s relabovanou/refrakterní CLL. V několika menších studiích [17; 30; 49; 138; 142; 177] 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 [142].

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.

2.3 Infuzní toxicita rituximabu

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 celou řadou klinických příznaků (viz Tab. 11).

Tab. 11. Klinické projevy infuzní toxicity monoklonálních protilátek

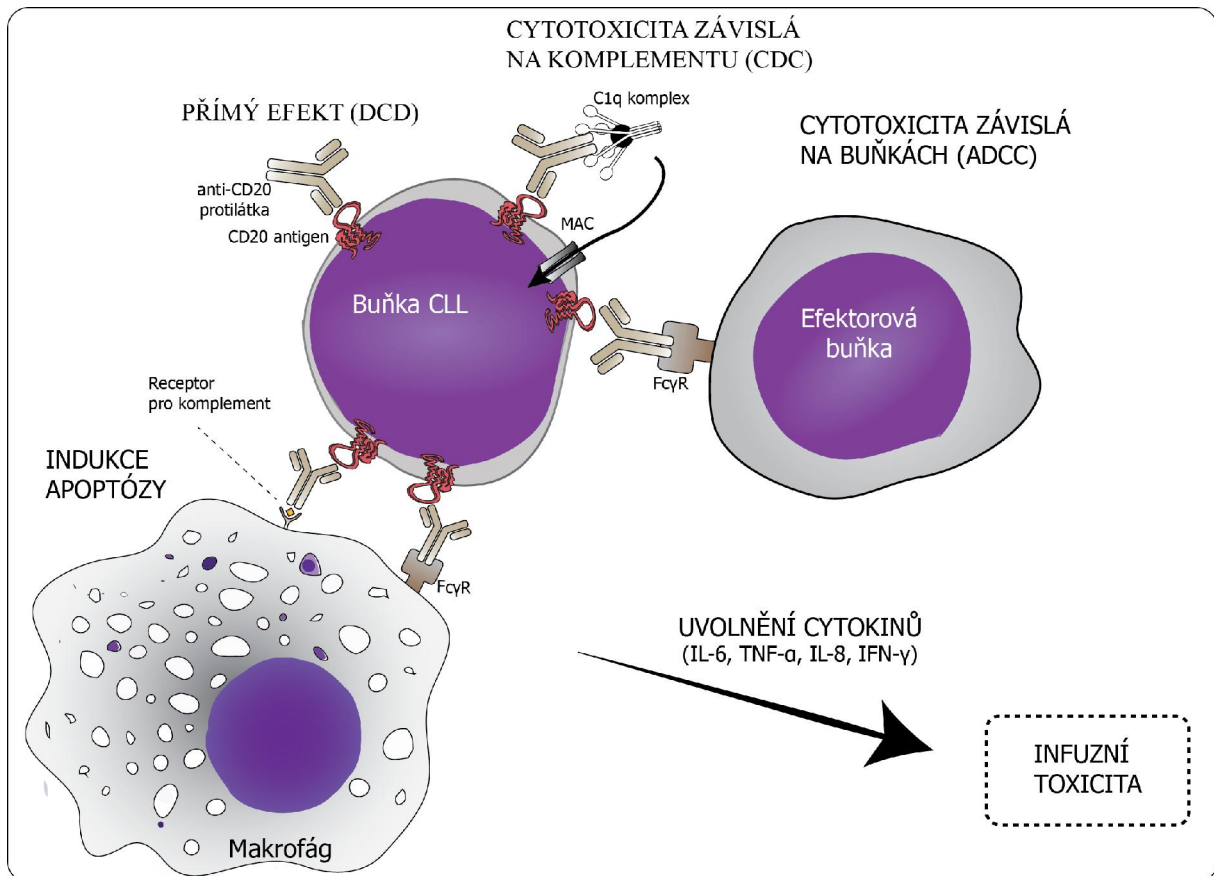
dušnost
horečka, třesavka, zimnice
zarudnutí a svědění kůže, kožní vyrážka
pocit obtížného polykání, otok krku
bolesti břicha, nevolnost, zvracení, průjem
poruchy srdečního rytmu, arteriální hypertenze či hypotenze

Příčinou těchto komplikací je nejčastěji tzv. standardní infuzní reakce (SIR). Dochází k ní do 2 hodin, zpravidla v průběhu prvního podávání infuze [99]. 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 [24; 208] (viz Obr. 4). 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 [65]. 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 [92; 205]. 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 [65]. Nejtěžší forma infuzní toxicity rituximabu, která by vedla k úmrtí, je velmi vzácná (0,04-0,07 % nemocných) [64]. Údaje o infuzní toxicitě rituximabu v běžné klinické praxi jsou však velmi omezené.

Obr. 4. Mechanismus účinku anti-CD20 protilátky rituximabu (interakce protilátka-antigen vede k uvolnění cytokinů a k možnému rozvoji infuzní toxicity)

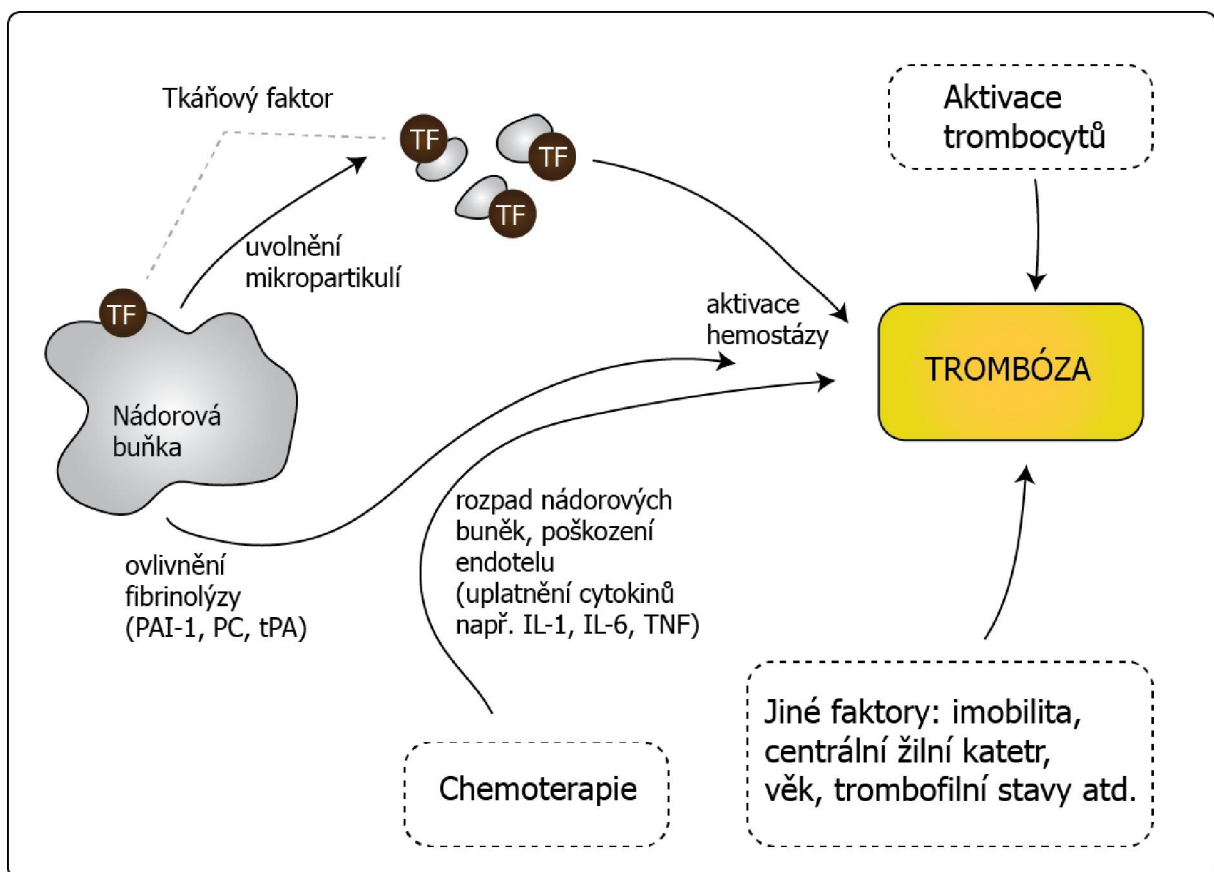


Problematika infuzní toxicity monoklonálních protilátek u nemocných s CLL je nyní vysoce aktuální, a to díky nedávné registraci obinutuzumabu. Obinutuzumab je anti-CD20 monoklonální protilátka II. typu, která má oproti rituximabu vystupňovanou cytotoxicitu. V současnosti je indikován v kombinaci s chlorambucilem 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 %) [61].

2.4 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 [91; 138]. 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 [165] (viz Obr. 5.).

Obr. 5. Mechanismus trombózy u nádorových onemocnění



PAI-1, plazminogen aktivátor inhibitor 1, PC, protein C, tPA, tkáňový aktivátor plazminogenu, IL-1, interleukin 1, IL-6, interleukin 6, TNF, nádorový nekrotizující faktor

Laboratorně je například možné pozorovat významné zvýšení tkáňového faktoru (TF), trombin-antitrombinových komplexů (TAT), fragmentů protrombinu nebo aktivitu faktoru VII [56]. Dobře je také zdokumentován důsledek aktivace některých onkogenů (např. K-ras, EGFR, PML-RAR α a *p53*) na hemostázu, který se typicky projeví zvýšením tkáňového faktoru [149]. U pacientů s nádorovými onemocněními byly také prokázány cirkulující buněčné mikropartikelky uvolněné z nádorových buněk, který mají na svém povrchu vystaven tkáňový faktor a/nebo fosfatidylserin [125]. V patogenezi VTE se ovšem uplatňuje celá řada dalších faktorů, které jsou uvedeny v Tab. 12. Nejvyšší riziko VTE je u pacientů se solidními tumory (např. karcinom slinivky břišní, žaludku či plic). Zvýšená incidence VTE byla také prokázána u hematologických onemocnění, především u chronických myeloproliferativních chorob, monoklonálních gamapatií a maligních lymfomů [117]. Přestože chronická lymfocytární leukémie patří k nejčastějším hematologickým malignitám euroamerické populace [124], 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.

Tab. 12. Rizikové faktory pro vznik VTE u nemocných s malignitami (upraveno dle Falanga a kol., *J Thromb Haemost* 2012) [194]

Běžné vrozené a získané trombofilní stavy

vyšší věk, imobilita, obezita, anamnéza VTE, protrombotické mutace, hyperleukocytóza, trombocytóza, přidružené choroby

Rizikové faktory se vztahem k malignímu onemocnění

lokalizace tumoru (mozek, pankreas, ledvina, žaludek, močový měchýř, gynekologické tumory, hematologická onemocnění), pokročilé stádium onemocnění

Rizikové faktory se vztahem k léčbě malignity

hospitalizace, operační výkon, chemoterapie, hormonální či antiangiogenní léčba, erythropoézu stimulující léky, krevní transfuze, centrální žilní katetry, radioterapie

Tento názor byl podporován nálezem zvýšené exprese znaku CD39 na povrchu buněk CLL, což je hlavní inhibitor aktivace krevních destiček [101]. 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) [128]. A především máme údaje z recentní práce britských autorů, která byla zaměřena specificky na populaci nemocných s CLL [84]. 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 [26; 44; 61; 77]. Přestože má heparin anti-angiogenní vlastnosti a omezuje metastazování nádoru [205], data o jeho profylaktickém podávání pro prodloužení přežití nemocných jsou rozporuplná [166]. Proto je trombopfyaxe doporučována pouze u nemocných s omezenou mobilitou či podstupujících chirurgický výkon [26; 44; 61; 77]. Význam trombopfyaxe u hematologických malignit je dobře prostudován pouze u mnohočetného myelomu [44; 61]. 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 [100]. 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 [4].

3. 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.

3.1 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

–
Nulová hypotéza: prognóza (celkové přežití) nemocných s CLL v okrese Hradec Králové se mezi obdobími 1999-2005 a 2006-2013 neliší

- zhodnocení standardních rizikových faktorů CLL (pokročilé stádium dle Raie, nemutovaný stav IgVH, nepříznivé cytogenetické změny) na celkové přežití nemocných

Nulová hypotéza: pacienti v pokročilém stádiu onemocnění, s nemutovaným stavem IgVH a s nepříznivým nálezem v analýze FISH nemají horší prognózu

- analýza vývoje výskytu Richterovy transformace a autoimunitních cytopenií u CLL v okrese Hradec Králové v obdobích 1999-2005 a 2006-2013

Nulová hypotéza: výskyt Richterovy transformace a autoimunitních cytopenií se u nemocných s CLL v okrese Hradec Králové mezi obdobími 1999-2005 a 2006-2013 neliší

3.2 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

Nulová hypotéza: věk ≥ 65 vs, del 17p a/nebo *TP53* mutace, del 11q, velká nádorová masa, refrakterita na fludarabin, stádium III/IV podle Raie, splenomegalie, nemutovaný stav IgVH, mužské pohlaví, vyšší dávka dexametazonu nejsou ukazateli ORR, PFS, OS u relabovaných/refrakterních nemocných s CLL léčených režimem R-Dex

3.3 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

Nulová hypotéza: vyšší vstupní hodnota absolutního počtu lymfocytů, pokročilá klinická stádia (III/IV) dle Raie, masivní splenomegalie či lymfadenopatie nejsou spojeny s vyšším výskytem infuzní toxicity

- určení rizikových faktorů pro rozvoj infuzní reakce
- zhodnocení významu výskytu infuzní reakce pro dosažení léčebné odpovědi, období do progresu a celkové přežití

Nulová hypotéza: výskyt infuzní reakce není spojen s prodloužením PFS, OS v 1. či 2. linii léčby CLL

3.4 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 tromboembolizmu

Nulová hypotéza: věk > 60 let, performance status > 1, léčba vysokodávkovanými kortikosteroidy, sekundární malignita, obezita, vrozená trombofilie, varixy dolních končetin, chronická obstrukční choroba plicí, akutní infekce, autoimunitní hemolytická anémie, imobilita, anamnéza cévní mozkové příhody, městnavé srdeční selhání a probíhající léčba CLL nejsou rizikovými faktory pro rozvoj tromboembolické nemoci u CLL

- zhodnocení prognostické významu TEN u CLL

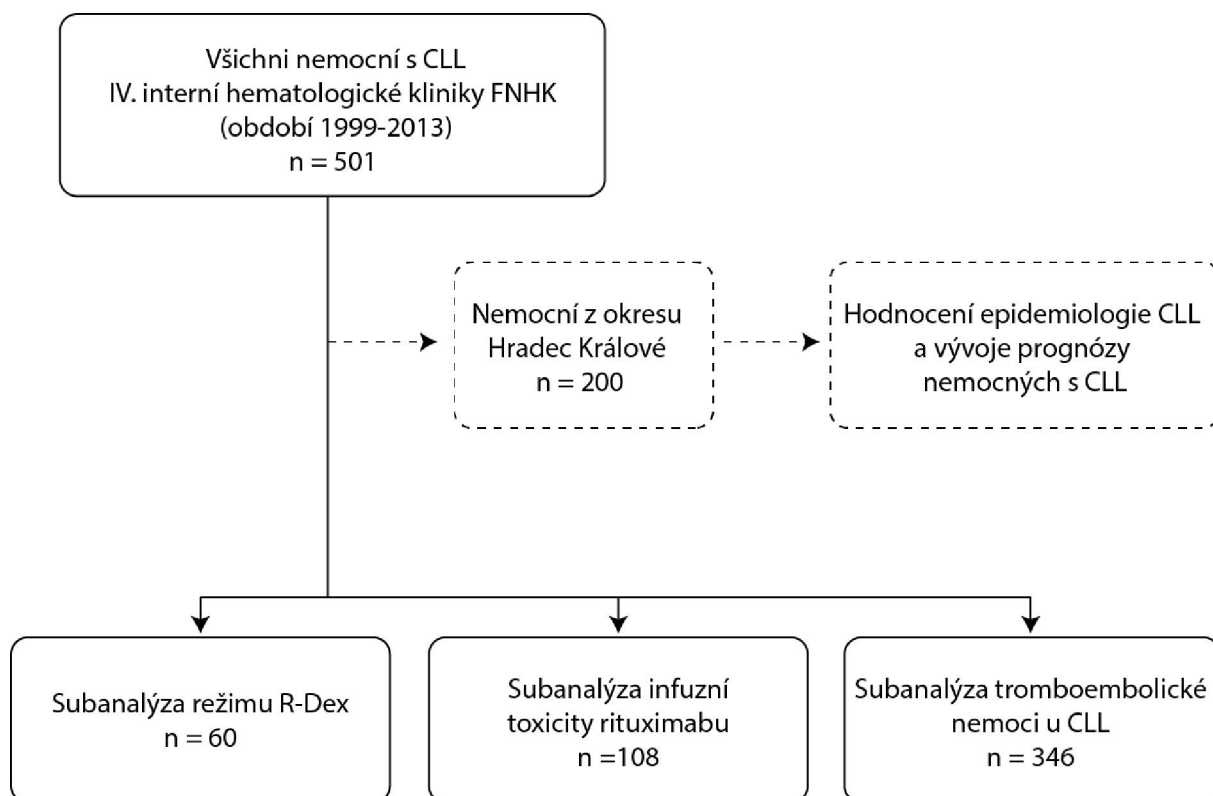
Nulová hypotéza: výskyt tromboembolické nemoci u pacientů s CLL není spojen s horší prognózou (OS)

4. Metodika a pacienti

4.1 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. 6.

Obr. 6. Schéma rozdělení nemocných do jednotlivých analýz



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).

4.2 Hodnocení léčebné odpovědi a hodnocení toxicity

Léčebná odpověď byla hodnocena v souladu s NCI-WG a IWCLL kritérii [69] 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. Kritéria pro posuzování infuzní toxicity jsou uvedena v Tab. 13.

Tab. 13. Stanovení tíže infuzní toxicity dle CTCAE (National Cancer Institute)

Stupeň 1	Mírná přechodná infuzní reakce; bez nutnosti přerušení podávání; bez nutnosti léčebné intervence.
Stupeň 2	Nutnost léčby infuzní reakce či alespoň přerušení infuze; rychlá odpověď na symptomatickou léčbu (např. antihistaminika, NSAIDs, narkotika, intravenózní tekutiny); profylaktická léčba indikována ≤ 24 hodin.
Stupeň 3	Infuzní reakce bez rychlé odpovědi na symptomatickou léčbu; návrat příznaků po úvodním zlepšení; nutnost hospitalizace.
Stupeň 4	Život ohrožující důsledky s nutností neodkladné intervence.
Stupeň 5	Úmrtí na infuzní reakci.

NSAIDs; nesteroidní protizánětlivé léky

4.3 Statistické metody

Statistická analýza byla provedena v počítačovém programu MedCalc (MedCalc, Mariakerke, Belgie). Data byla testována na normalitu Shapirovým-Wilkovým testem. K porovnání kvantitativních dat s normálním rozložením hodnot byl použit Studentův t-test, pro ostatní data Mann-Whitneyův test. K porovnání četností výskytu jsme použili Fisherův exaktní 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.

5. Výsledky

5.1 Epidemiologie a klinický průběh CLL

Od 1999-2013 bylo v okrese HK (162 651 obyvatel k 31.12.2013) diagnostikováno 200 nemocných s CLL (viz Tab. 14). 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 (viz Tab. 15). 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. Srovnání obou podskupin je uvedeno v Tab. 15. 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], $p=0,001$) (viz Obr. 7.). K zlepšení celkového přežití došlo u nemocných ≤ 70 let, ale nikoli u starších pacientů (viz Obr. 8. a Obr. 9.). 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 (viz Obr. 10., Obr. 11. a Obr. 12.).

Tab. 14. Deskriptivní charakteristiky výchozího souboru nemocných

	1999-2013	
	n	%
Počet nemocných	200	
Medián věku (rozmezí)	69 (31-89)	
Muži	119	60
Klinické stádium - modifikovaná klasifikace podle Raie		
Nízké	120	60
Střední	58	29
Vysoké	20	11
Nemutovaný stav IgVH*	46	51
FISH**		
negativní	30	32
delece 11q	18	19
trisomie 12	7	8
delece 13q	35	38
delece 17p	3	3
B-příznaky	15	8
Léčba pro CLL	84	42
Richterova transformace	5	3
Autoimunitní cytopenie	20	10
Alogenní transplantace	4	2
Medián sledování, měsíce (rozmezí)	65 (3-196)	
Medián období do léčby 1. linie, měsíce	36	
Medián celkového přežití, měsíce	98	
Celkové přežití v 5 letech	71 %	

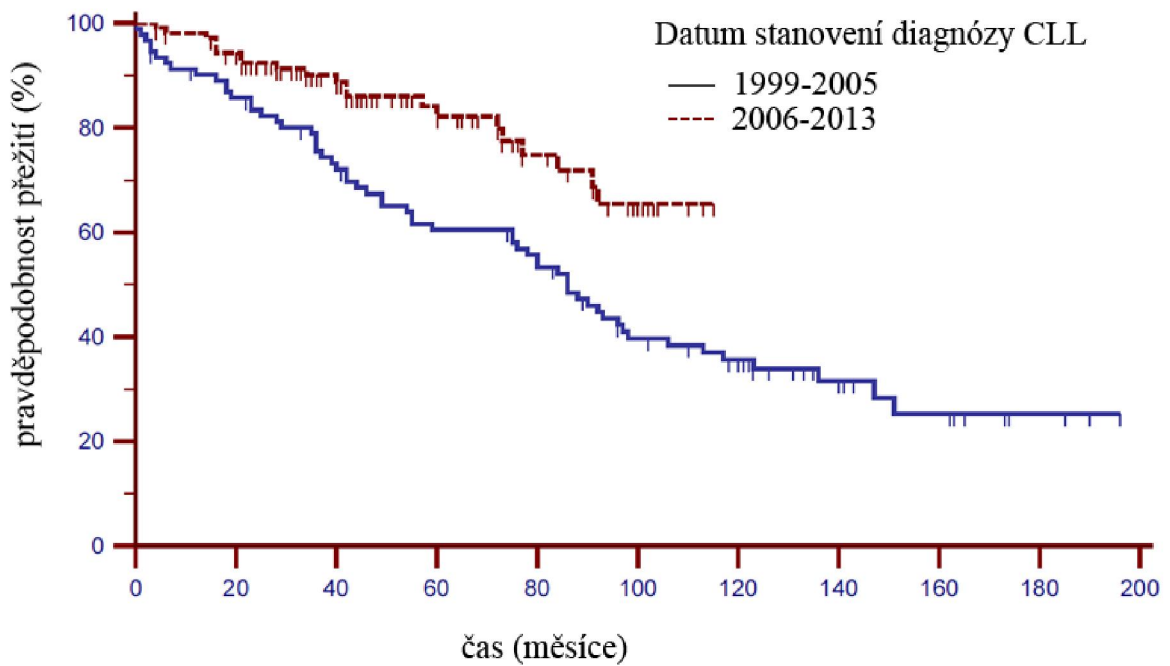
* Mutační stav IgVH k dispozici u 91 pacientů.

** FISH analýza k dispozici u 93 pacientů.

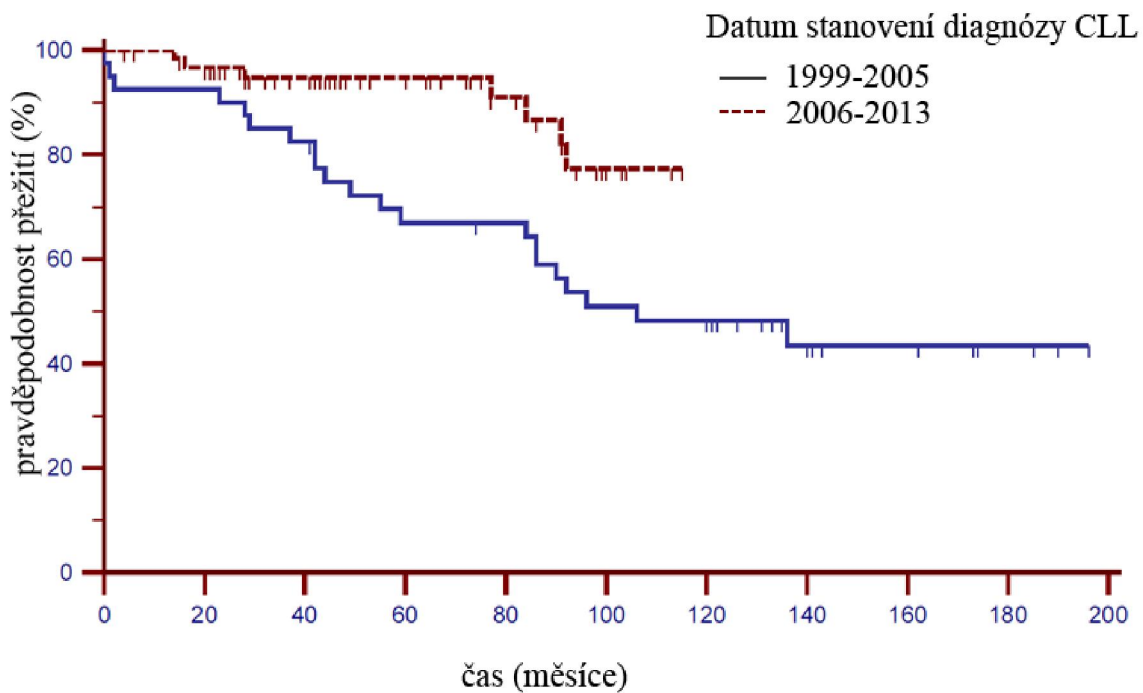
Tab. 15. Deskriptivní charakteristiky podskupiny nemocných podle data diagnózy

	1999-2005		2006-2013		p
	n	%	n	%	
Počet nemocných	92		108		
Medián věku (rozmezí)	71 (31-88)		68 (42-89)		0,06
Muži	50	54	69	64	NS
Klinické stádium - modifikovaná klasifikace podle Raie					
Nízké	62	67	60	56	NS
Střední	21	23	37	34	NS
Vysoké	9	10	11	10	NS
B-příznaky	3	3	12	11	0,07
Léčba pro CLL	48	53	41	37	0,03
Richterova transformace	2	2	3	3	NS
Autoimunitní cytopenie	12	13	8	7	NS
Alogenní transplantace	3	3	1	1	NS
Medián sledování, měsíce (rozmezí)	123 (2-196)		48 (4-115)		<0,0001
Medián období do léčby 1. linie, měsíce	37		37		NS
Medián celkového přežití, měsíce	86		nedosažen		0,001
Celkové přežití v 5 letech	60 %		82 %		0,001

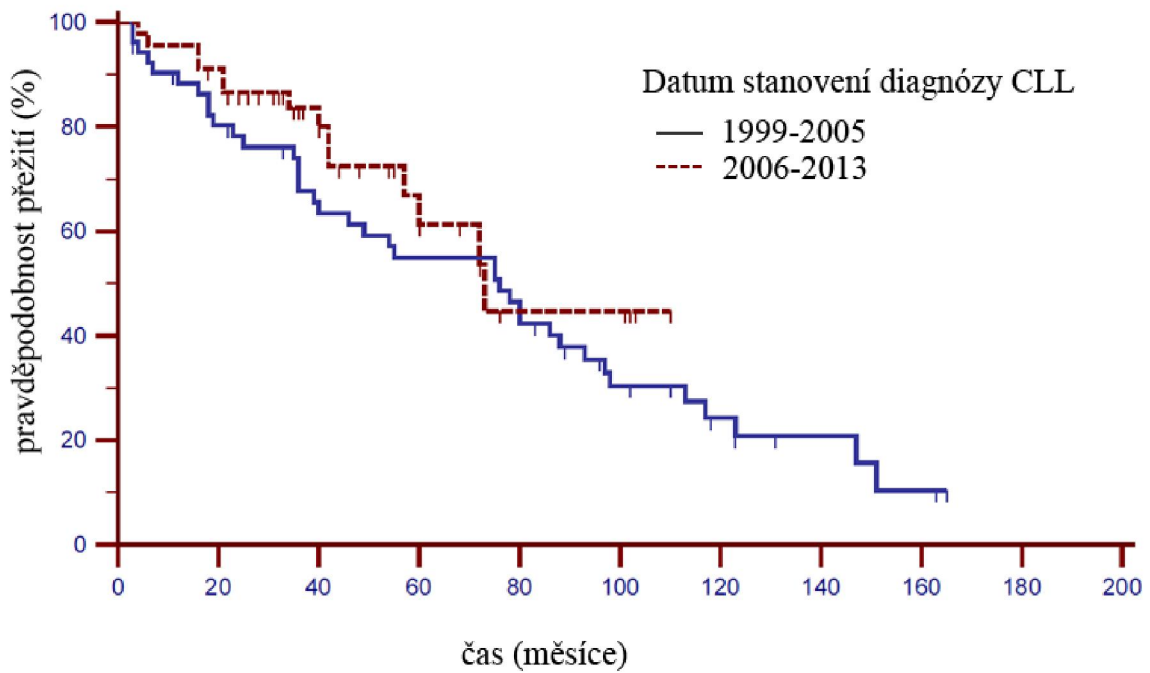
Obr. 7. Celkové přežití nemocných s CLL podle data diagnózy CLL (medián OS nedosažen vs. 86 měsíců; HR 0,46 [95% IS 0,30-0,72]; $p < 0,001$)



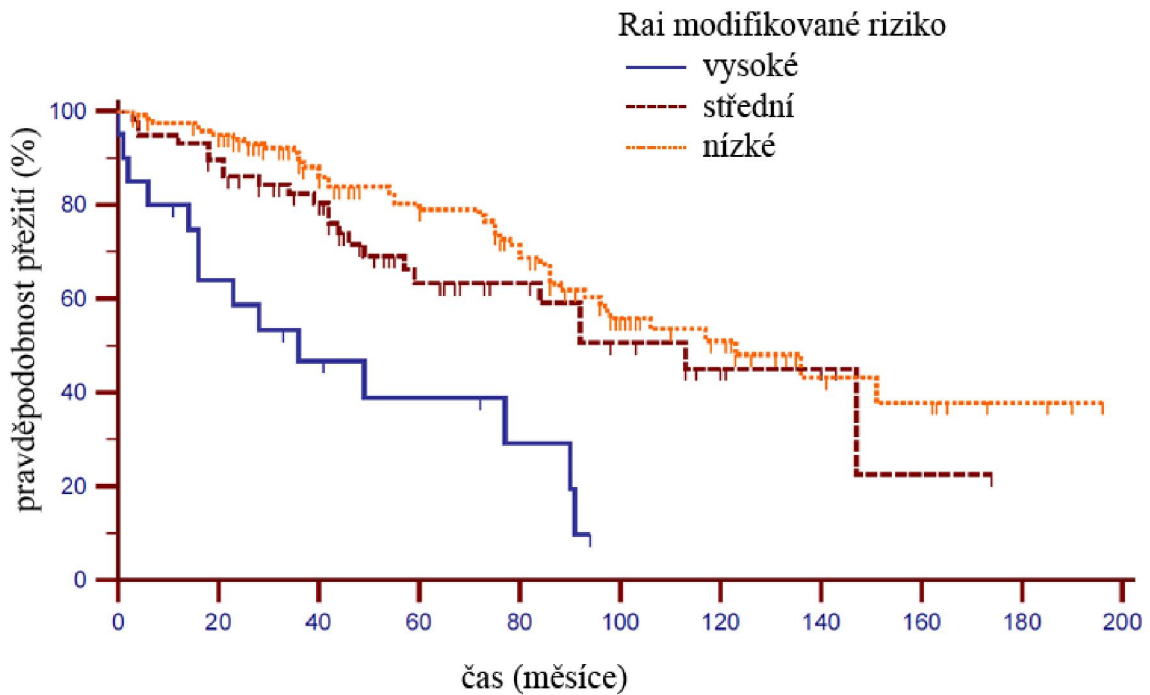
Obr. 8. Celkové přežití nemocných ≤ 70 let s CLL podle data diagnózy CLL (medián OS nedosažen vs. 106 měsíců; HR 0,33 [95% IS 0,16-0,69]; $p = 0,005$)



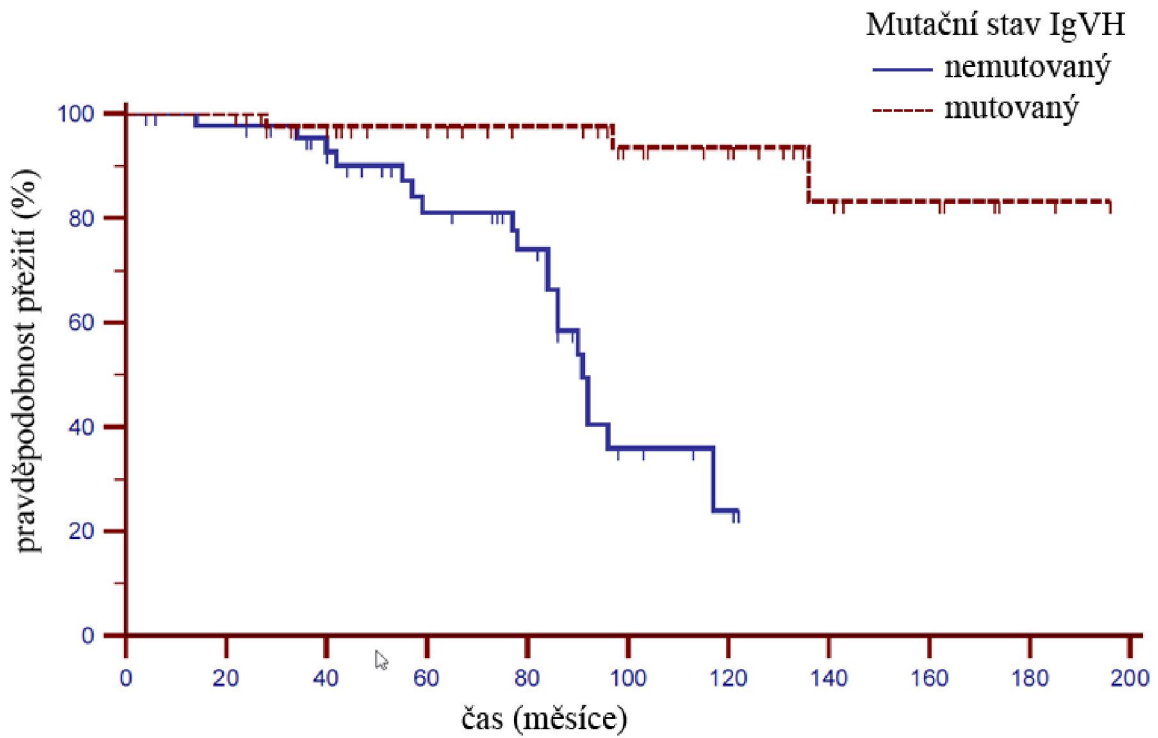
Obr. 9. Celkové přežití nemocných s CLL > 70 let podle data diagnózy CLL (medián OS 76 vs. 73 měsíců; HR 0,73 [95% IS 0,41-1,29]; p = 0,27)



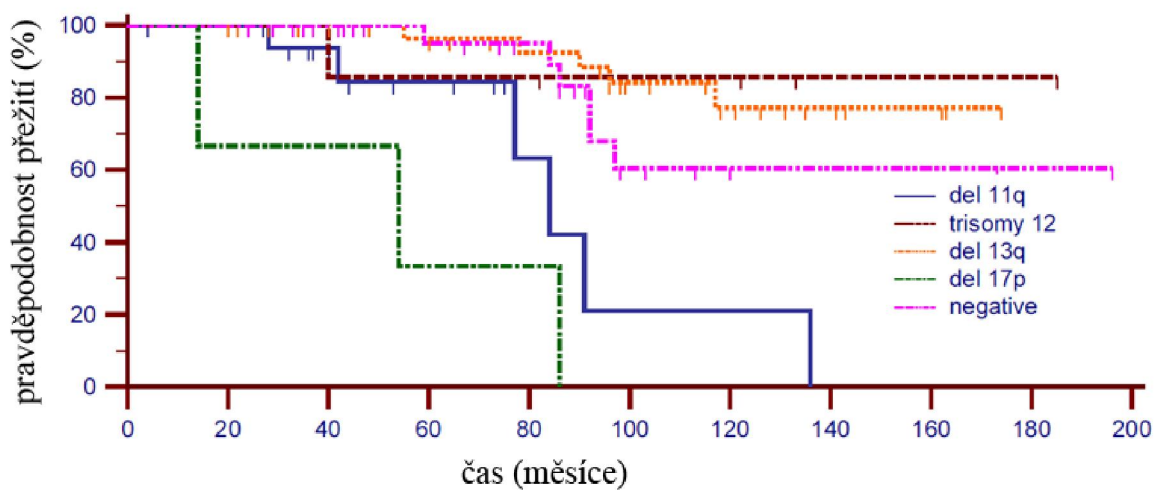
Obr. 10. Přežití nemocných podle stádia onemocnění v době stanovení diagnózy CLL (medián OS 36 vs. 123 měsíců, p < 0,0001)



Obr. 11. Přežití nemocných podle mutačního stavu IgVH (medián OS 91 měsíců vs. nedosažen; HR 0,1 [95% IS 0,04-0,23]; $p < 0,0001$)



Obr. 12. Přežití nemocných podle výsledku vyšetření FISH (medián OS 84 měsíců s del11q, 54 měsíců s del17p; medián nedosažen u trisomy12, del13q a FISH negativní nemocní; $p < 0,0001$)



5.2 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. Léčebné schéma režimu R-Dex je uvedeno v Tab. 16. 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 antivirotikem 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 zařazení do předchozí publikované analýzy [181].

Tab. 16. Schéma režimu vysokodávkovaný dexametazon plus rituximab (R-Dex)

Rituximab 500 mg/m² i.v. (v 1. cyklu 375 mg/m²)

Dexametazon 40 mg p.o. den 1-4 a 10-13

Celkově 6-8 cyklů, opakování po 21 dnech

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 (viz Tab. 17). 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).

Tab. 17. Deskriptivní charakteristiky nemocných léčených režimem R-Dex

	n	%
Celkový počet nemocných	60	
Muži	44	73
Věkový medián (rozmezí)	66 (37-86)	
Klinické stádium - modifikovaná klasifikace podle Raie		
Střední riziko	20	33
Vysoké riziko	40	67
Velká nádorová masa (≥ 5 cm)	35	58
IgVH geny		
mutované	8	18
nemutované	36	82
FISH		
negativní	5	11
del 13q jako jediná abnormalita	7	16
trisomie 12 jako jediná abnormalita	4	9
del 11q	20	43
del 17p	11	23
Medián počtu předchozích léčebných linií (rozmezí)	2 (1-7)	
Předchozí léčba fludarabinem	51	85
Předchozí léčba alemtuzumabem	6	10
Refrakterita na fludarabin	30	50
Refrakterita na fludarabin a zároveň velká nádorová masa	20	33

Celková léčebná odpověď/kompletní remise byla dosažena u 75/3 % nemocných (viz Tab. 18). 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 (Tab. 19). 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.

Tab. 18. Léčebné odpovědi na režim R-Dex

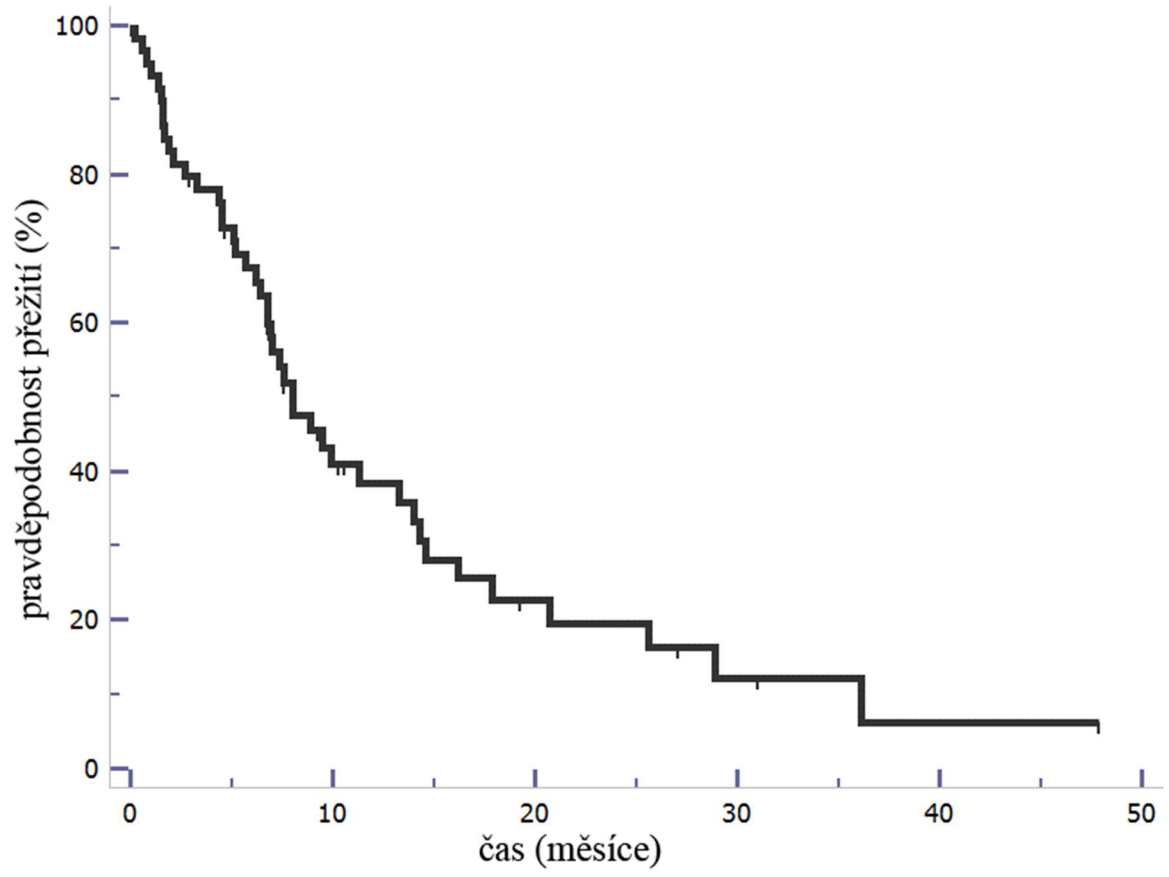
	n	%
Celková léčebná odpověď	60	75
Kompletní remise	2	3
Parciální remise	43	73
Stabilní choroba	5	8
Progresivní choroba	2	3
Nehodnotitelná léčebná odpověď	8	13

Při mediánu sledování 21 měsíců byl medián doby do progresu 8 měsíců (viz Obr. 13), medián doby do další léčby byl 12,9 měsíců (viz Obr. 14) a medián celkového přežití byl 25,5 měsíců (viz Obr. 15). Statisticky významnými ukazateli pro kratší období do progresu byla v univariální 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, $p=0,08$) (viz Obr. 16, Obr. 17, Obr. 18 a Obr. 19).

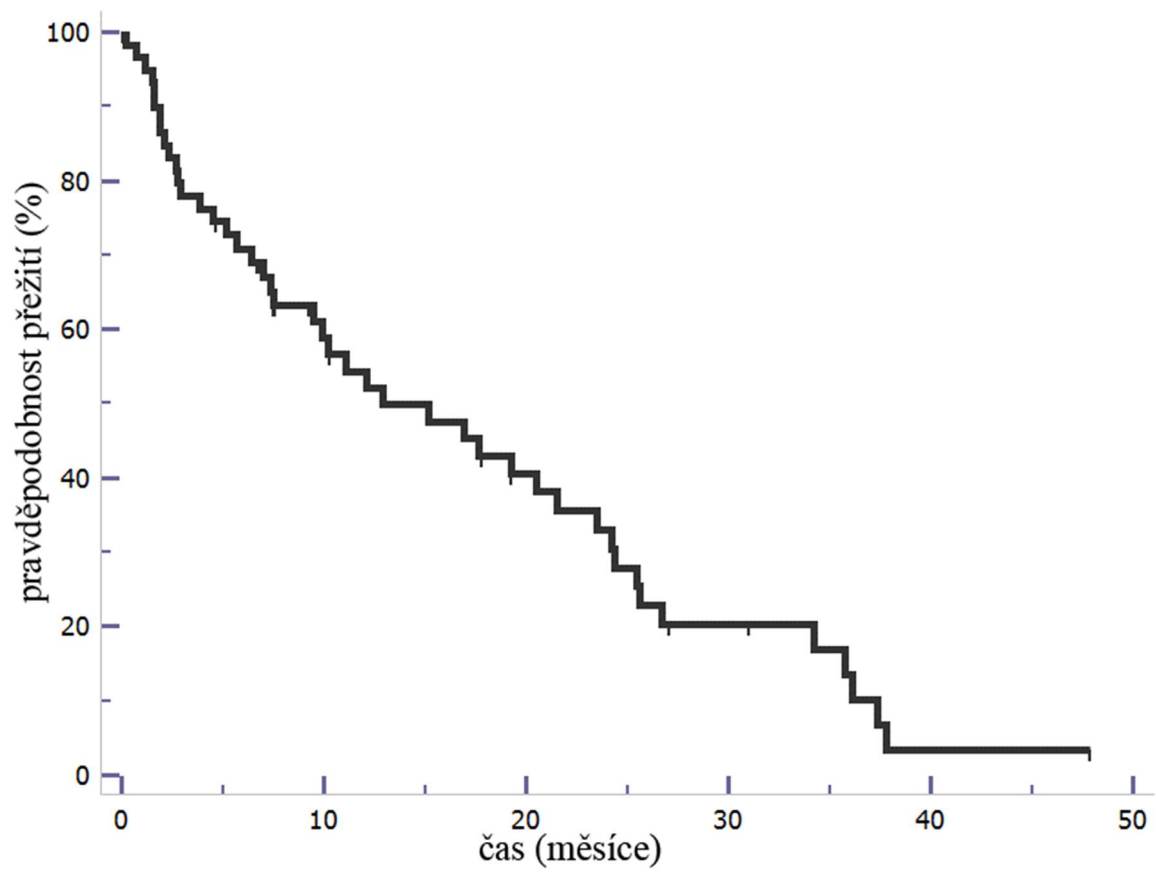
Tab. 19. Vztah mezi prognostickými ukazateli a léčebnou odpovědí

Prognostický faktor	ORR	Fisherův exaktní test p-hodnota
Věk ≥ 65 vs. < 65 let	71 vs. 80 %	0,55
Del 17p a/nebo <i>TP53</i> mutace	67 vs. 77 %	0,47
Velká nádorová masa	74 vs. 76 %	1,00
Refrakterita na fludarabin	67 vs. 83 %	0,23
Stádium III/IV podle Raie	72 vs. 81 %	0,54
Splenomegalie	76 vs. 74 %	1,00
IgVH nemutované	82 vs. 63 %	0,35
Mužské pohlaví	75 vs. 75 %	1,00
Del 11q	68 vs. 79 %	0,51
Dávka dexametazonu 160 vs. 320 mg/cyklus	68 vs. 73 %	0,53

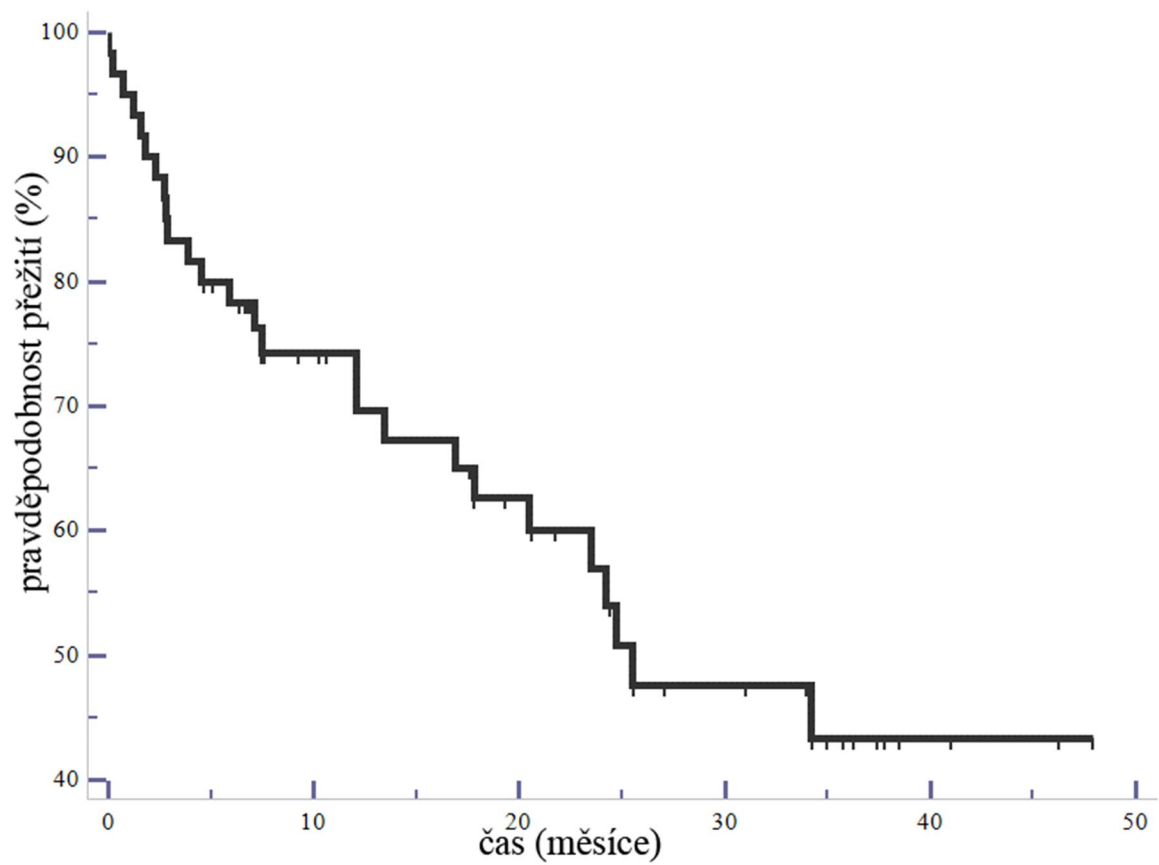
Obr. 13. Období do progresu při léčbě režimem R-Dex (medián PFS 8 měsíců)



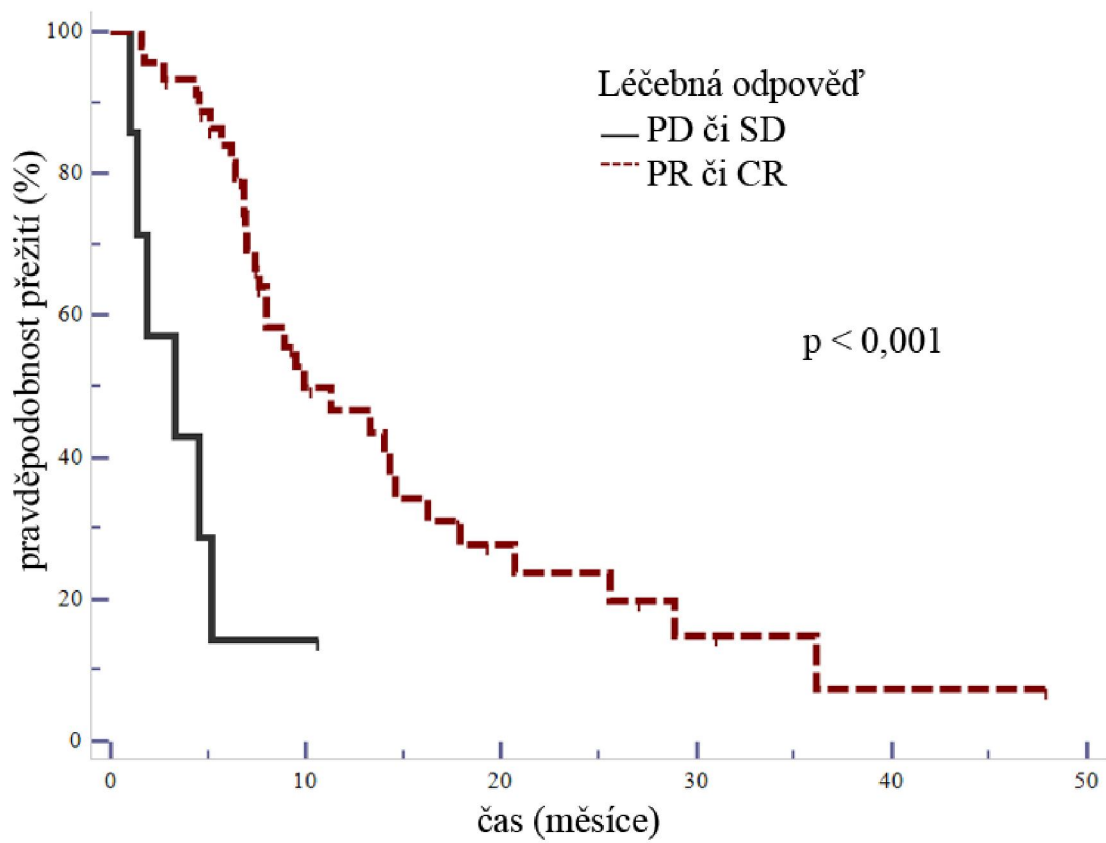
Obr. 14. Doba do další terapie (TTNT) při léčbě režimem R-Dex (medián TTNT 12,9 měsíců)



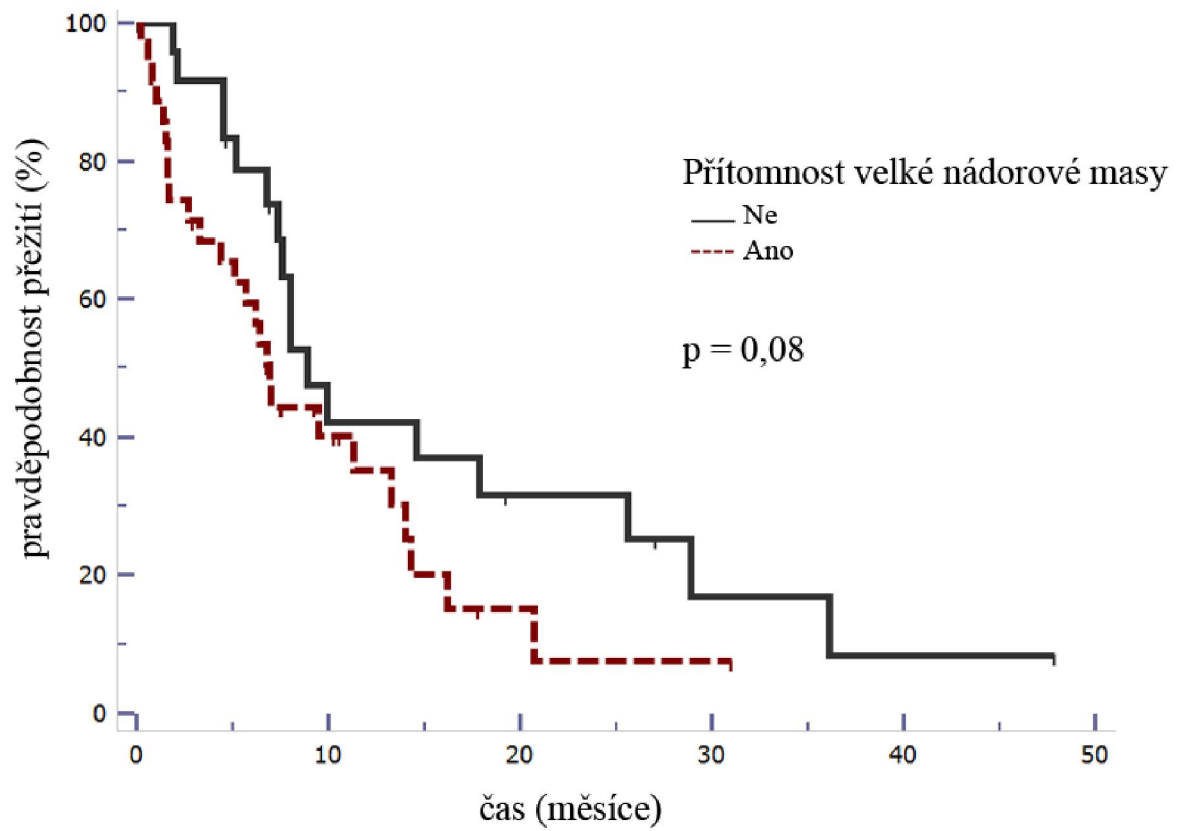
Obr. 15. Celkové přežití při léčbě režimem R-Dex (medián OS 25,5 měsíců)



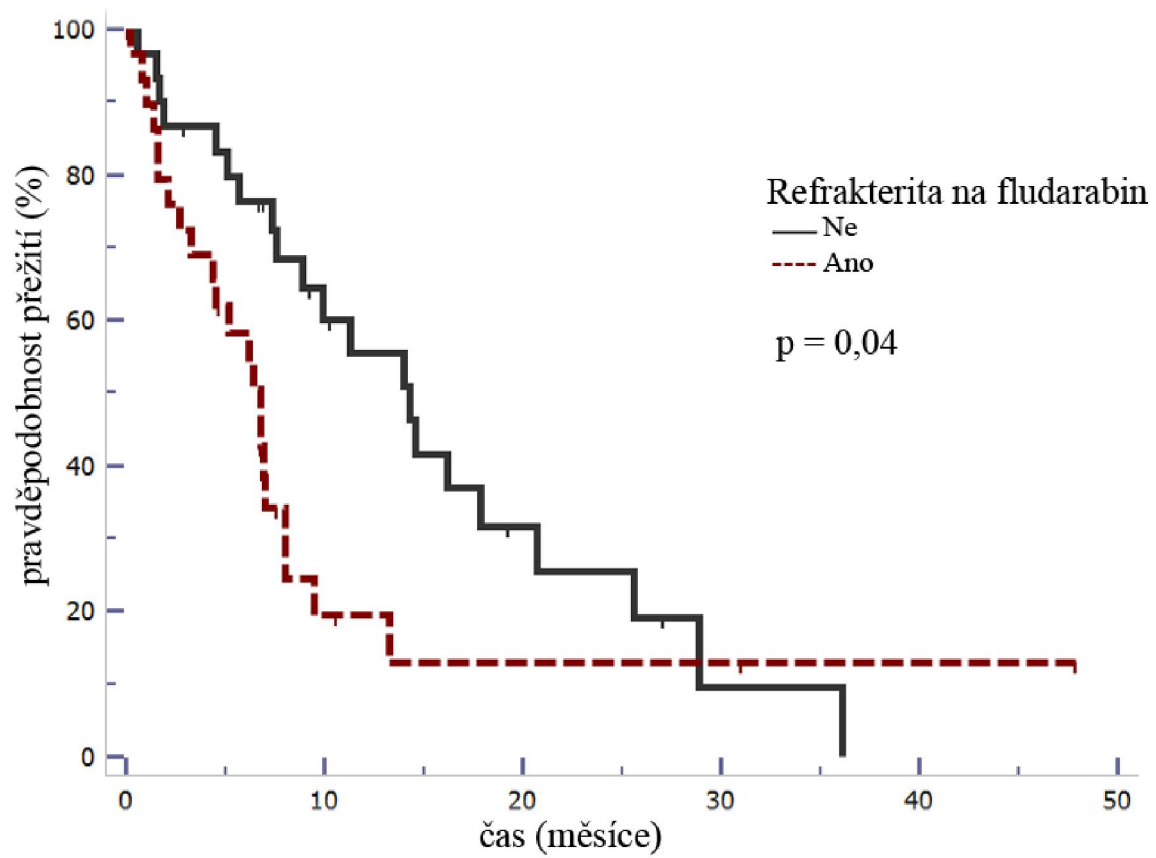
Obr. 16. Období do progrese dle dosažené léčebné odpovědi



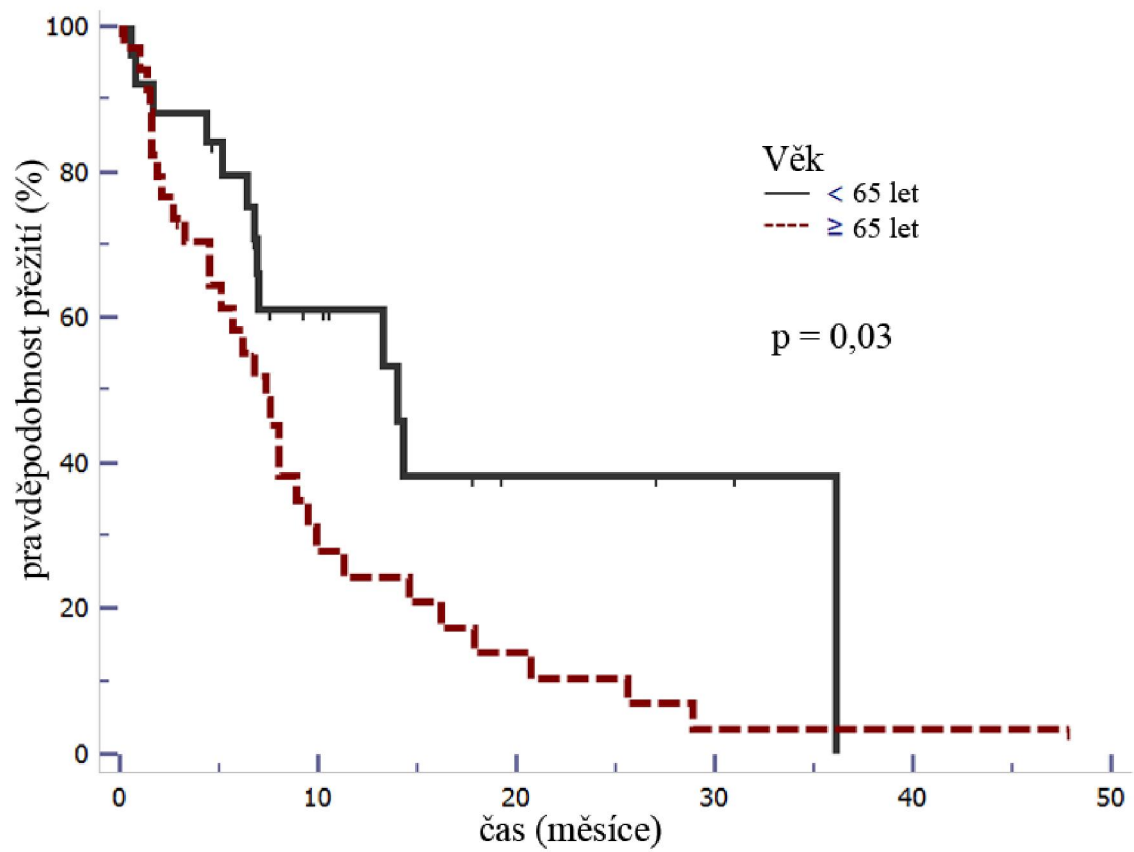
Obr. 17. Období do progresu dle přítomnosti velké nádorové masy



Obr. 18. Období do progresu dle refrakterity na fludarabin



Obr. 19. Období do progresu dle věku nemocných



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 univariantní analýze. Nálezy univariantní analýzy celkového přežití a období do progresu jsou uvedeny v Tab. 20. V multivariantní 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).

Nežádoucí účinky léčby R-Dex

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. Přehled závažné toxicity režimu R-Dex je uveden v Tab. 21.

Tab. 20. Coxův model proporcionálních rizik pro PFS a OS

	Medián PFS (měsíce)	Univariantní analýza	
		Poměr rizik (95% IS)	p-hodnota
Věk ≥ 65 vs. < 65 let	7,4 vs. 14	2,02 (1,11–3,67)	0,03
Fludarabin refrakterní vs. senzitivní	6,8 vs. 14,3	1,84 (0,99–3,43)	0,04
Masivní lymfadenopatie ano vs. ne	6,9 vs. 8,9	1,67 (0,92–3,05)	0,08
Mužské vs. ženské pohlaví	7,6 vs. 13,3	1,26 (0,66–2,41)	0,49
Del 17p a/nebo mutace <i>TP53</i> ano vs. ne	8 vs. 8,9	1,25 (0,51–3,06)	0,60
Stádium III/IV vs. I/II (podle Raie)	7,4 vs. 8,9	0,97 (0,51–1,84)	0,92
Splenomegalie ano vs. ne	7,6 vs. 9,5	0,93 (0,53–1,77)	0,93
Stav IgVH nemutovaný vs. mutovaný	6,8 vs. 8,9	0,87 (0,35–2,18)	0,77
Dávka dexametazonu 160 vs. 320 mg	7,6 vs. 9,9	0,68 (0,31–1,49)	0,29
Del 11q prokázána vs. neprokázána	6,8 vs. 13,3	0,45 (0,21–0,96)	0,01
Léčebná odpověď (CR/PR vs. PD/SD)	3,3 vs. 9,9	0,23 (0,05–1,13)	$<0,001$

	Medián OS (měsíce)	Univariantní analýza	
		Poměr rizik (95% IS)	p-hodnota
Věk ≥ 65 vs. < 65 let	23,5 vs. NR	3,07 (1,41–6,69)	0,02
Fludarabin refrakterní vs. senzitivní	23,5 vs. 34,2	2,17 (0,67–7,08)	0,09
Masivní lymfadenopatie ano vs. ne	24,7 vs. NR	2,02 (0,94–4,36)	0,08
Mužské vs. ženské pohlaví	23,5 vs. NR	1,97 (0,91–4,28)	0,08
Del 17p a/nebo mutace <i>TP53</i> ano vs. ne	24,2 vs. NR	1,54 (0,67–3,51)	0,35
Stádium III/IV vs. I/II (podle Raie)	23,5 vs. 34,2	1,34 (0,62–2,90)	0,46
Splenomegalie ano vs. Ne	24,2 vs. NR	1,22 (0,43–3,44)	0,71
Stav IgVH nemutovaný vs. mutovaný	24,7 vs. NR	1,11 (0,47–2,58)	0,82
Dávka dexametazonu 160 vs. 320 mg	23,5 vs. 34,7	1,06 (0,44–2,56)	0,89
Del 11q prokázána vs. neprokázána	25,5 vs. 34,2	0,92 (0,40–2,09)	0,84
Léčebná odpověď (CR/PR vs. PD/SD)	16,9 vs. NR	0,35 (0,08–1,47)	0,03

NR, nedosaženo

Tab. 21. Závažná toxicita stupně 3-5 během léčby režimem R-Dex

Nežádoucí účinek	Počet pacientů	%
Infekce	16	27
pneumonie	10	17
invazivní plicní aspergilóza	4	7
fatální chřipka A/H1N1	2	3
urosepsy	2	3
střevní infekce	1	2
otitis media	1	2
Hematologická toxicita	11	18
neutropenie	10	17
trombocytopenie	3	5
Steroidní diabetes/dekompenzace diabetu	12	20
Úmrtí spojená s léčbou režimem R-Dex	6	10

5.3 Výsledky analýzy infuzní toxicity rituximabu u nemocných s CLL

Celkově bylo do retrospektivní studie zařazeno konsektivních 108 nemocných s chronickou lymfocytární leukémií, kteří byli léčeni na IV. interní hematologické klinice FNHK od března 2005 do května 2011. Infuzní toxicita rituximabu byla hodnocena u 66 nemocných v 1. linii a 42 v 2. léčebné linii. Základní charakteristiky souboru nemocných jsou uvedeny v Tab. 22. V rámci 1. linie léčby byl nejčastěji podán režim fludarabin, cyklofosfamid, rituximab (FCR, n=43). V rámci 2. linie byli nemocní léčeni rituximabem s vysokodávkovaným dexametazonem (n=18), FCR (n=9), nízkodávkovaným FCR (n=7), monoterapií rituximabem (n=4), režimem R-CHOP (n=3) a rituximabem s chlorambucilem (n=1). Součástí premedikace před infuzí rituximabu byl metylprednisolon 80 mg i.v., paracetamol 1000 mg p.o. a bisulepin 1 mg i.v. Premedikace v tomto složení byla podávána před každou infuzí rituximabu, a to bez ohledu na výskyt toxicity rituximabu v předchozím cyklu. Všichni nemocní měli nitrožilní hydrataci nejméně 2000 ml/den a allopurinol 300-600 mg p.o. denně. V 1. cyklu byl rituximab aplikován frakcionovaně v celkové dávce 375 mg/m² (nejprve 100 mg po dobu 120 minut, poté zbývající část s postupným navyšováním rychlosti podávání á 30 minut ze 100 mg/hod až do maximální rychlosti 400 mg/hod při dobré toleranci). Od 2. cyklu byl rituximab aplikován v dávce 500 mg/m² u většiny nemocných formou rychlé infuze, tedy během 90 minut. K rozvoji infuzní reakce došlo u 19 (32 %) pacientů v 1. linii léčby a 7 (19 %) pacientů v 2. linii (podrobněji viz Tab. 23). U žádného z nemocných nedošlo k úmrtí v důsledku infuzní toxicity rituximabu. U všech nemocných bylo možné dokončit infuzi rituximabu v plánované dávce. Většina infuzních reakcí (86 %) se objevila v 1. léčebném cyklu. Infuzní toxicita se projevila třesavkou, zimnicí, dušností, horečkou či hypotenzí. Porovnání souborů podle výskytu infuzní toxicity je uveden v Tab. 24 a Tab. 25. Nemocní, kteří prodělali infuzní toxicitu rituximabu, měli vyšší vstupní hodnotu absolutního počtu lymfocytů (1. linie, medián 87 vs. 56 x 10⁹/l, p=0,21; 2. linie, 101 vs. 14 x 10⁹/l, p=0,043) a pokročilá klinická stádia (III/IV dle Raie) (viz Graf 1). Ostatní rizikové faktory pro rozvoj infuzní toxicity rituximabu jsou shrnuty v Tab. 26. Při mediánu sledování souboru 36 měsíců nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v PFS a OS mezi oběma skupinami (viz Obr. 20, Obr. 21, Obr. 22 a Obr. 23).

Tab. 22. Základní charakteristiky souboru

	1. linie	2. linie
Počet nemocných	66	42
Muži	47 (71 %)	32 (76 %)
Věkový medián (rozmezí)	63 let (32-84)	65 let (37-81)
Léčebný režim		
FCR	43 (65 %)	9 (21 %)
Nízkodávkovaný FCR	13 (20 %)	7 (17 %)
Jiný*	10 (15 %)	26 (62 %)
Stádium III/IV dle Raie	39 (59 %)	25 (60 %)
Nemutované IgVH	72 %	87 %

* Režim rituximab plus vysokodávkovaný dexametazon byl použit u 16 nemocných.

Tab. 23. Výskyt infuzní reakce rituximabu v 1. a 2. linii

	1. linie (n = 66)	2. linie (n = 42)
Celkový výskyt infuzní toxicity (%)	32	19
Stupeň infuzní toxicity dle CTCAE		
Stupeň 1 (%)	3	2
Stupeň 2 (%)	24	14
Stupeň 3 (%)	3	2
Stupeň 4 a 5 (%)	0	0

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events

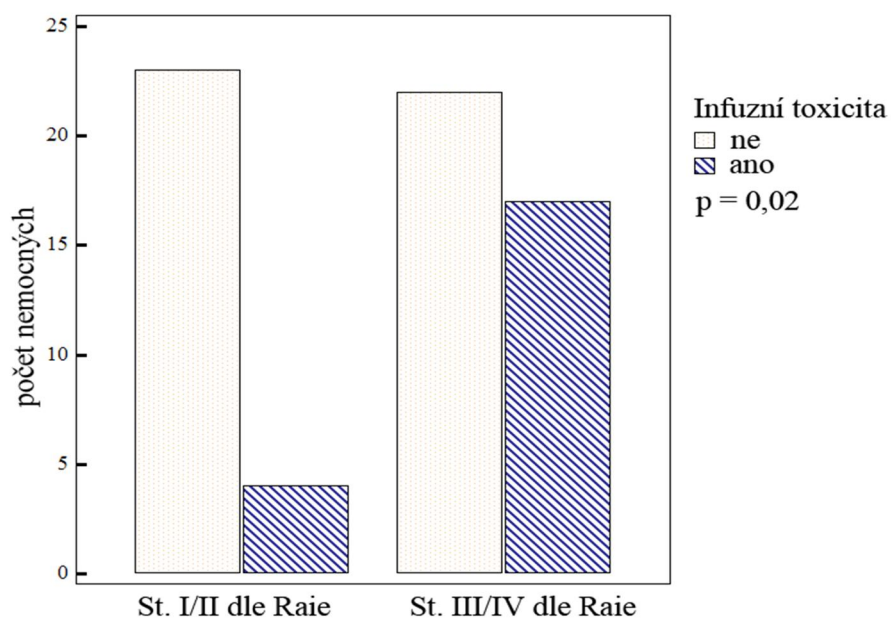
Tab. 24. Porovnání podle výskytu infuzní reakce (1. linie, n = 66)

	S infuzní toxicitou	Bez infuzní toxicity	p-hodnota
Počet nemocných	21	45	
Věkový medián (rozmezí)	64 (32 - 75)	62 (44 – 84)	0,76
Muži	15 (71 %)	32 (71 %)	1,0
Léčebný režim			
FCR	14 (67 %)	29 (64 %)	1,0
Nízkodávkovaný FCR	5 (24 %)	11 (24 %)	1,0
Jiný	2 (10 %)	5 (11 %)	1,0
Stádium III/IV dle Raie (%)	67	39	0,02
ORR (%)	86	89	0,56
Vstupní absolutní lymfocytóza (x 10 ⁹ /l) (rozmezí)	87 (18 – 272)	56 (3 - 366)	0,17
Lymfadenopatie > 10 cm (%)	17	8	1,0
Medián PFS (měsíce)	31	34	0,27
Medián OS (měsíce)	92	nedosaženo	0,81
Medián sledování (měsíce) (rozmezí)	47 (8-101)	42 (1-103)	0,71

Tab. 25. Porovnání podle výskytu infuzní reakce (2. linie, n = 42)

	S infuzní toxicitou	Bez infuzní toxicity	p-hodnota
Počet nemocných	8	34	
Věkový medián (rozmezí)	60 (40 – 81)	65 (37-80)	0,07
Muži	7 (88 %)	25 (74 %)	0,65
Léčebný režim			
FCR	5 (63 %)	4 (12 %)	0,006
Nízkodávkovaný FCR	0 (0 %)	8 (24 %)	0,31
Jiný	3 (38 %)	23 (68 %)	0,22
Stádium III/IV dle Raie (%)	62	81	1,0
ORR (%)	75	68	1,0
Vstupní absolutní lymfocytóza (x 10 ⁹ /l) (rozmezí)	101 (8 – 177)	14 (1 - 282)	0,04
PFS	34	20	0,59
OS	55	30	0,44
Medián sledování (měsíce) (rozmezí)	48 (2-64)	28 (2-80)	0,12

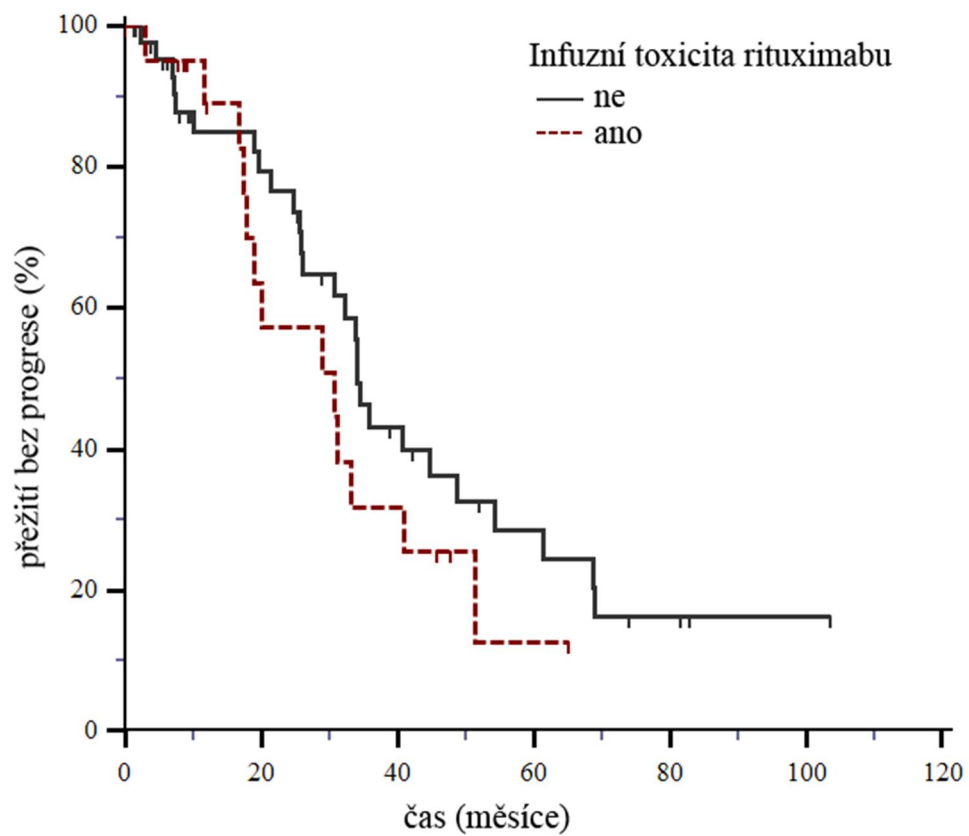
Graf 1. Výskyt infuzní toxicity rituximabu podle stádia onemocnění



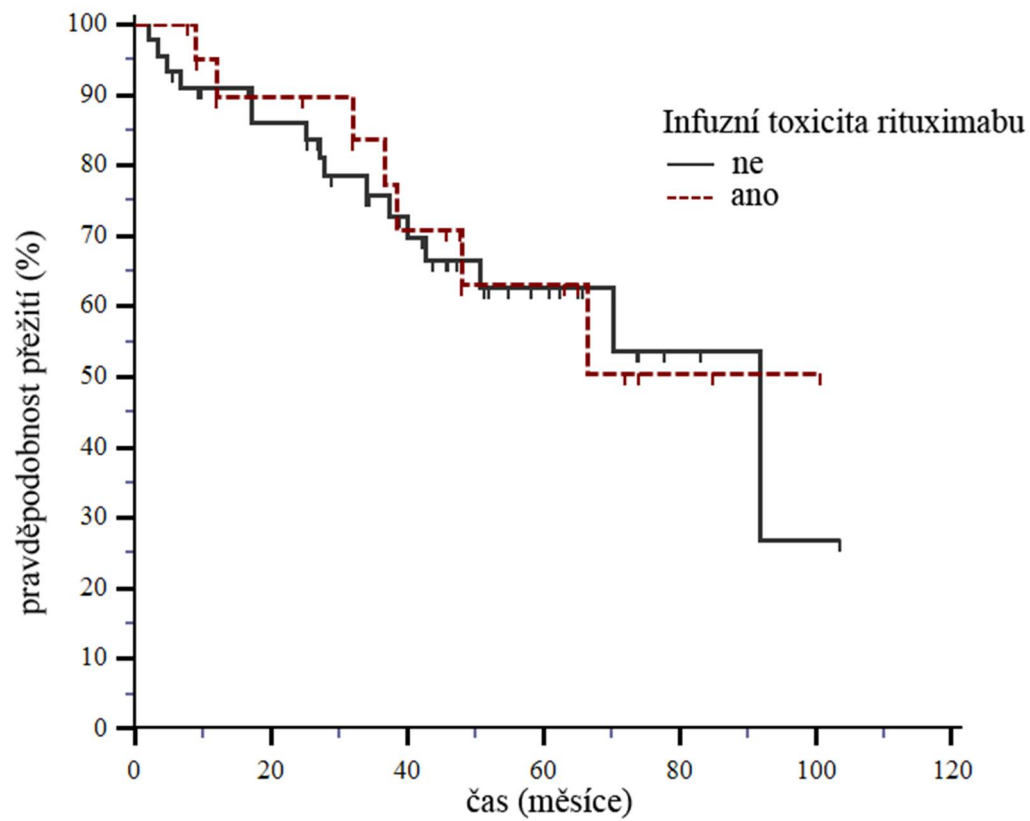
Tab. 26. Rizikové faktory pro rozvoj infuzní reakce

Rizikový faktor	Infuzní toxicita (% nemocných)
Stádium dle Raie III/IV	35
Absolutní lymfocytóza > 100 x 10 ⁹ /l	46
Absolutní lymfocytóza > 200 x 10 ⁹ /l	67
Masivní splenomegalie (≥ 6 cm pod levým žeberním obloukem)	38
Masivní lymfadenopatie (≥ 5cm)	22

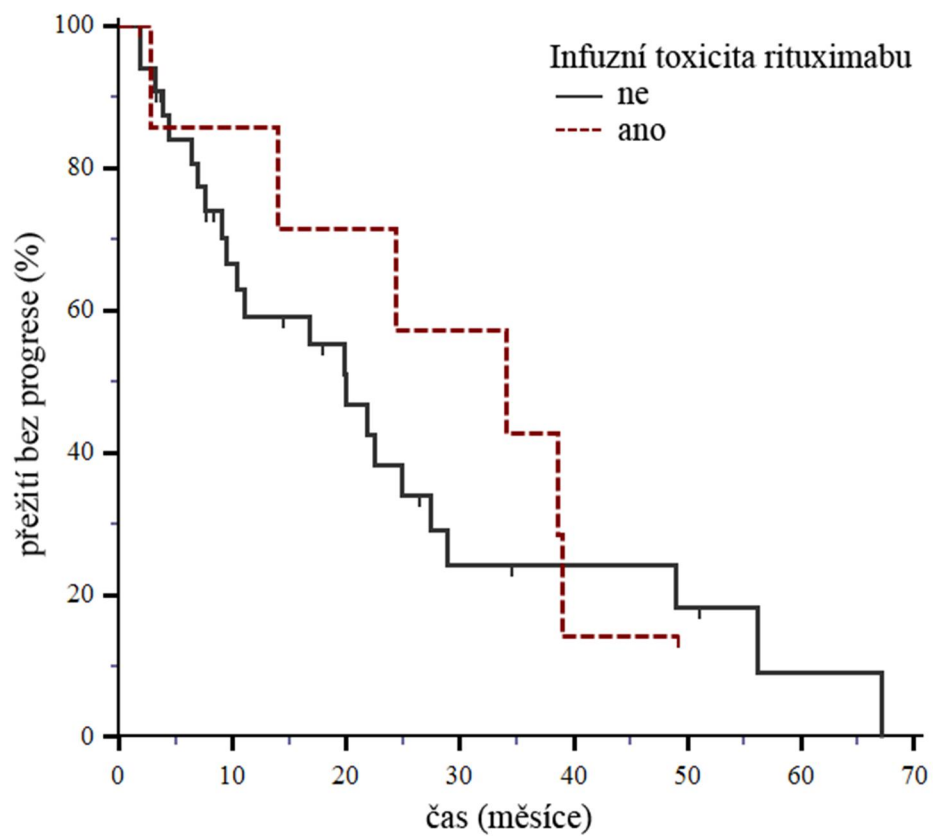
Obr. 20. Období do progresu podle výskytu infuzní toxicity u nemocných v 1. linii léčby
(medián PFS 34 vs. 31 měsíců; HR 1,44 [95% IS 0,71-2,95]; p = 0,27)



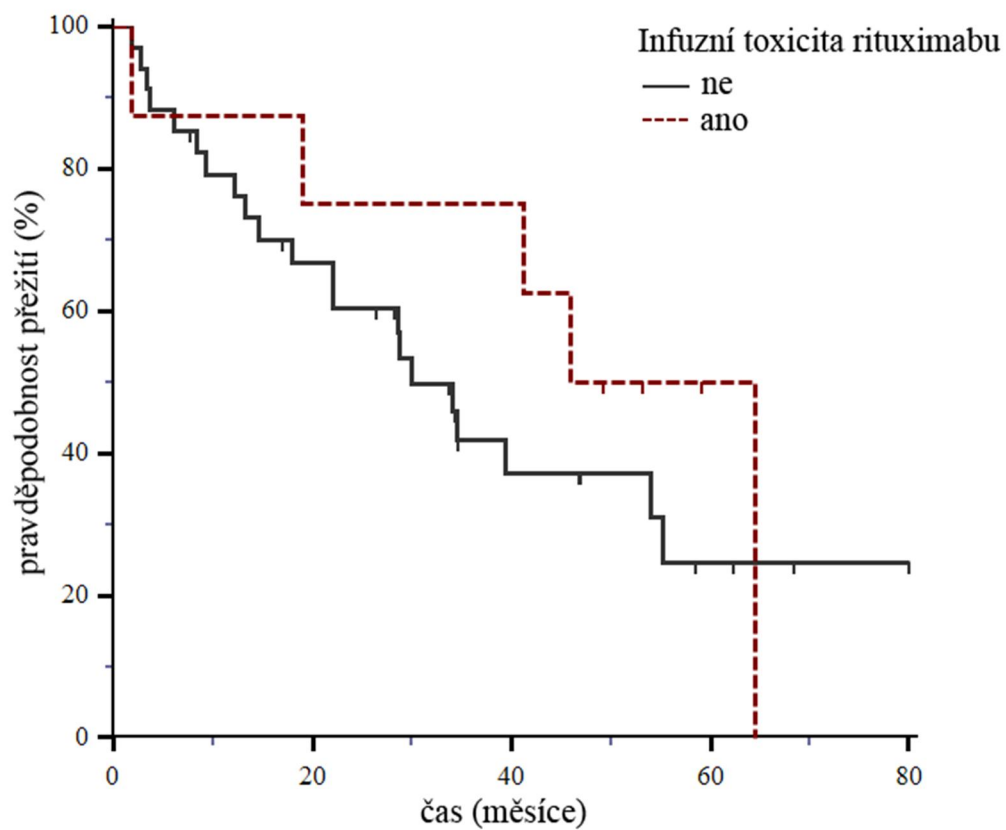
Obr. 21. Celkové přežití podle výskytu infuzní toxicity u nemocných v 1. linii léčby
(medián OS 92 měsíců vs. nedosažen; HR 0,9 [95% IS 0,38-2,15]; p = 0,81)



Obr. 22. Období do progresu podle výskytu infuzní toxicity u nemocných v 2. linii léčby
(medián PFS 20 vs. 34 měsíců; HR 0,79 [95% IS 0,34-1,82]; p = 0,59)



Obr. 23. Celkové přežití podle výskytu infuzní toxicity u nemocných v 2. linii léčby
(medián OS 30 vs. 55 měsíců; HR 0,69 [95% IS 0,29-1,66]; p = 0,44)



5.4 Výsledky analýzy tromboembolické nemoci u CLL

Celkově bylo do retrospektivní studie zařazeno konsektivních 346 nemocných s chronickou lymfocytární leukémií, kteří byli léčeni na IV. interní hematologické klinice FNHK od roku 1999 do 2010. Do analýzy jsme zařadili pouze nemocné s radiologicky potvrzenou hlubokou žilní trombózou (ultrazvukové vyšetření) nebo plicní embolií (počítačová tomografie). Incidence žilního tromboembolismu byla stanovena u nemocných (n=144), kteří spádově patří do okresu Hradec Králové s populací 162 820 obyvatel, protože tito nemocní byli dispenzarizováni po celou dobu na našem pracovišti. Studie byla vedena v souladu s Helsinskou deklarácí Světové lékařské asociace. Statistická analýza byla provedena pomocí programu MedCalc (MedCalc, Mariakerke, Belgie). Jednotlivé charakteristiky jsme porovnávali Fisherovým exaktním testem. Ke konstrukci křivek přežití jsme využili Kaplan-Maierovu metodu a rozdíl v přežití jsme posuzovali log-rank testem. K určení nezávislých prognostických faktorů doby do sledované události byla použita Coxova regresní analýza; byly analyzovány tyto rizikové faktory: věk > 60 let, výkonnostní stav > 1 dle ECOG, léčba vysokodávkovanými kortikosteroidy, sekundární malignita, obezita, vrozená trombofilie, varixy dolních končetin, chronická obstrukční choroba plicní, akutní infekce, autoimunitní hemolytická anémie, imobilita, anamnéza cévní mozkové příhody a městnavé srdeční selhání. Nemocní, kteří obdrželi konsolidační léčbu (např. alogenní transplantace krvetvorných buněk), byli cenzorováni z analýzy přežití. Výsledky byly považovány za statisticky významné, pokud hodnota p (hodnota statistické významnosti) byla nižší než 0,05.

Základní charakteristiky nemocných a klinická manifestace žilního tromboembolismu

Základní charakteristiky nemocných jsou shrnuty v Tab. 27. Při mediánu sledování 72 měsíců (rozmezí, 26-138) došlo k nejméně jedné události žilního tromboembolismu u 38 (11 %) nemocných (viz

Tab. 28). 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. Vztah výskytu VTE k léčbě CLL je uveden v Tab. 29. 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 %).

Rizikové faktory pro rozvoj žilního tromboembolismu

Rizikové faktory pro rozvoj VTE jsou shrnuty v Tab. 30. 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.

Tab. 27. Základní charakteristiky souboru nemocných

	n	%
Celkový počet nemocných	346	
Muži	222	64
Věkový medián (rozmezí)	66 (37-86)	
Riziko dle Raie		
Nízké (stádium 0)	142	41
Střední (stádium I/II)	163	47
Vysoké (stádium III/IV)	41	12
Medián počtu leukocytů (rozmezí), $\times 10^9/l$	18 (1-93)	
Medián počtu trombocytů (rozmezí), $\times 10^9/l$	134 (37-545)	
Medián hladiny hemoglobinu (rozmezí), g/l	122 (65-186)	
Medián doby sledování, měsíce	72	

Tab. 28. Základní charakteristiky nemocných s VTE

	n	%
Celkový počet nemocných	38	
Muži	25	66
Věkový medián (rozmezí)	65 (31-87)	
Riziko dle Raie		
Nízké (stádium 0)	8	21
Střední (stádium I/II)	12	32
Vysoké (stádium III/IV)	18	47
Medián doby sledování (rozmezí), měsíce	72 (26-138)	
Progresivní choroba	25	66
Nemutované geny IgVH	15	79
Nepříznivý FISH (del 11q/17p)	11	58

Tab. 29. Vztah rozvoje žilního tromboembolismu a aktivity CLL

Časový bod výskytu VTE	n	%
Před léčbou CLL	15	40
V průběhu 1. progrese	2	5
V průběhu léčby CLL	14	37
V remisi	7	18

Tab. 30. Rizikové faktory pro rozvoj VTE (n=38)

	N	%
Věk > 60 let	30	79
Performance status > 1 dle ECOG	18	47
Léčba vysokodávkovanými kortikosteroidy	13	34
Sekundární malignita	9	24
Obezita	7	18
Vrozená trombofilie	7	18
Varixy žil dolních končetin	6	16
Chronická obstrukční choroba plicní	4	11
Akutní infekce	4	11
Autoimunitní hemolytická anémie	3	8
Imobilita	2	5
Anamnéza cévní mozkové příhody	2	5
Městnavé srdeční selhání	1	3

V Tab. 31 je souhrn výsledků univariantsní a multivariantsní analýzy možných rizikových faktorů pro rozvoj žilního tromboembolismu. Vrozený trombofilní stav a snížený výkonnostní stav (Eastern Cooperative Oncology Group skóre ≥ 2) byly spojeny s rozvojem VTE v univariantsní i multivariantsní analýze. U našeho souboru jsme pozorovali snížené riziko VTE u nemocných se srdečním selháním.

Tab. 31. Analýza poměru rizik pro výskyt VTE u nemocných s CLL

	Poměr rizik	Univariantní analýza	
		95% IS	p-hodnota
Vrozená trombofilie, ano vs. ne	8,94	3,96-20,16	<0,0001
PS>1 vs. PS ≤1	3,83	2,05-7,16	0,0001
Srdeční selhání, ano vs. ne	0,17	0,02-1,23	0,02
Jiná malignita, ano vs. ne	1,67	0,88-3,15	0,13
Vysokodávkované kortikoidy, ano vs. ne	1,59	0,87-2,92	0,14
Věk ≥ 60 vs. < 60 let	1,43	0,76-2,72	0,27
Obezita, ano vs. ne	0,75	0,36-1,55	0,42
Cévní mozková příhoda, ano vs. ne	0,66	0,16-2,72	0,54
Žilní nedostatečnost, ano vs. ne	0,86	0,38-1,94	0,72
CHOPN, ano vs. ne	1,20	0,43-3,56	0,73
Mužské vs. ženské pohlaví	0,95	0,51-1,76	0,86
AIHA, ano vs. ne	1,08	0,39-3,05	0,88
Léčba CLL, ano vs. ne	1,00	0,53-1,87	1,00

	Poměr rizik	Multivariantní analýza	
		95% IS	p-hodnota
Vrozená trombofilie, ano vs. ne	6,14	2,37-15,91	0,0002
PS>1 vs. PS ≤1	3,48	1,66-7,31	0,001
Srdeční selhání, ano vs. ne	0,11	0,02-0,88	0,04
Jiná malignita, ano vs. ne	1,51	0,77-2,96	0,23
Vysokodávkované kortikoidy, ano vs. ne	1,29	0,57-2,92	0,54
Věk ≥ 60 vs. < 60 let	0,65	0,32-1,30	0,22
Obezita, ano vs. ne	0,84	0,39-1,79	0,65
Cévní mozková příhoda, ano vs. ne	0,45	0,10-2,01	0,30
Žilní nedostatečnost, ano vs. ne	1,74	0,69-4,40	0,24
CHOPN, ano vs. ne	1,53	0,52-4,49	0,45
Mužské vs. ženské pohlaví	1,16	0,60-2,23	0,66
AIHA, ano vs. ne	1,15	0,39-3,44	0,80
Léčba CLL, ano vs. ne	0,92	0,38-2,22	0,85

PS, výkonostní stav, CHOPN, chronická obstrukční choroba plicní, AIHA, autoimunitní hemolytická anémie.

Léčba nemocných s žilním tromboembolismem

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.

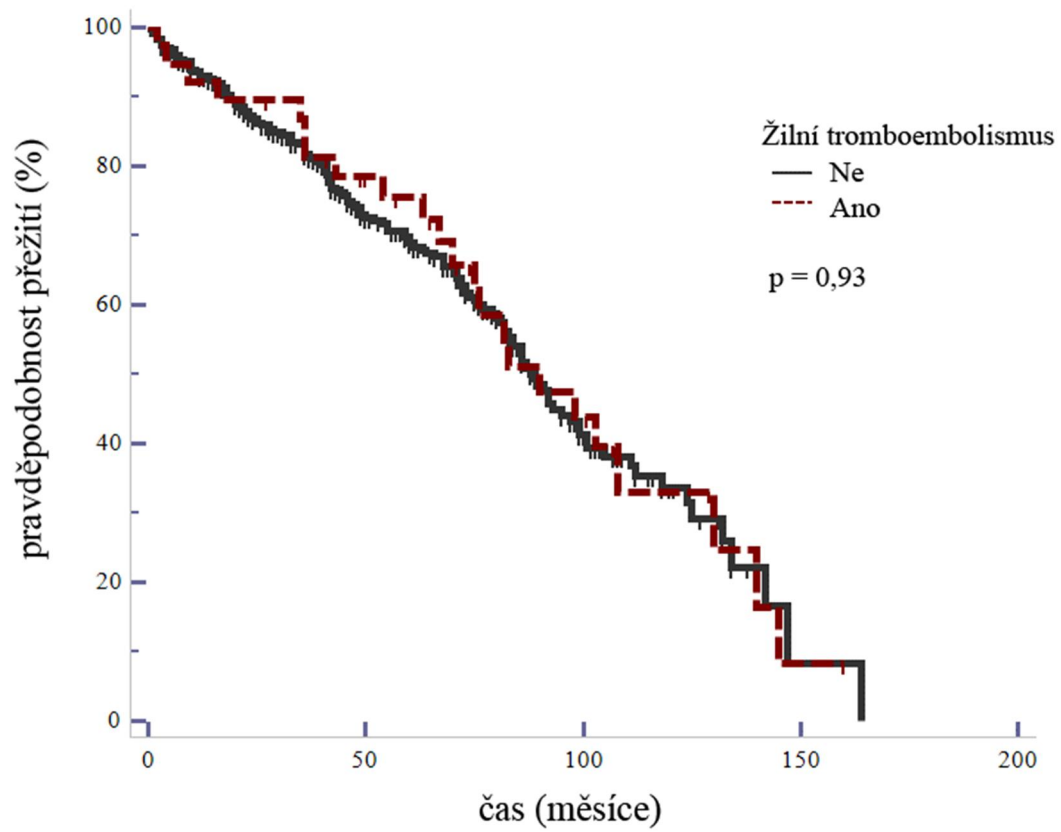
Celkové přežití nemocných s či bez žilního tromboembolismu

Celkové přežití nemocných s či bez VTE bylo identické (90 vs. 91 měsíců, $p=0,93$, viz Obr. 24). 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, $p=0,23$, viz Obr. 25). Ovšem přežití pacientů po výskytu VTE bylo pouze 37 měsíců (viz Obr. 26). Tento nálezn může naznačovat, že VTE je relativně pozdní komplikace u nemocných s relabovanou/refrakterní nemocí a nepříznivou prognózou.

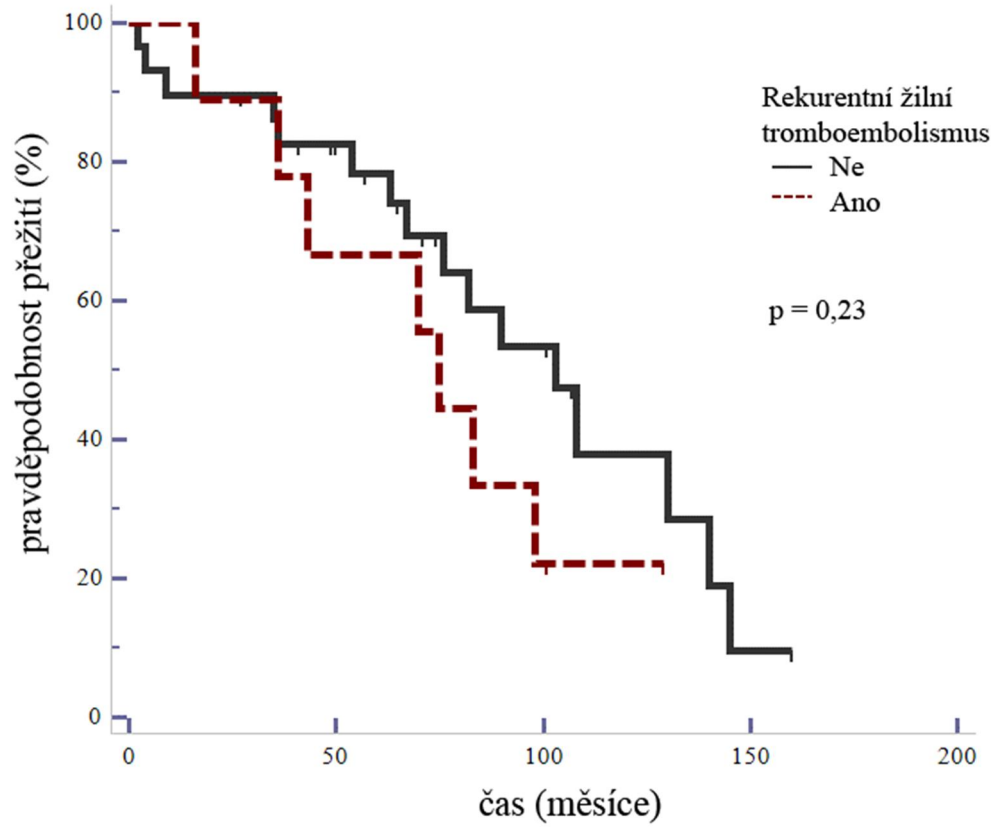
Incidence žilního tromboembolismu

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.

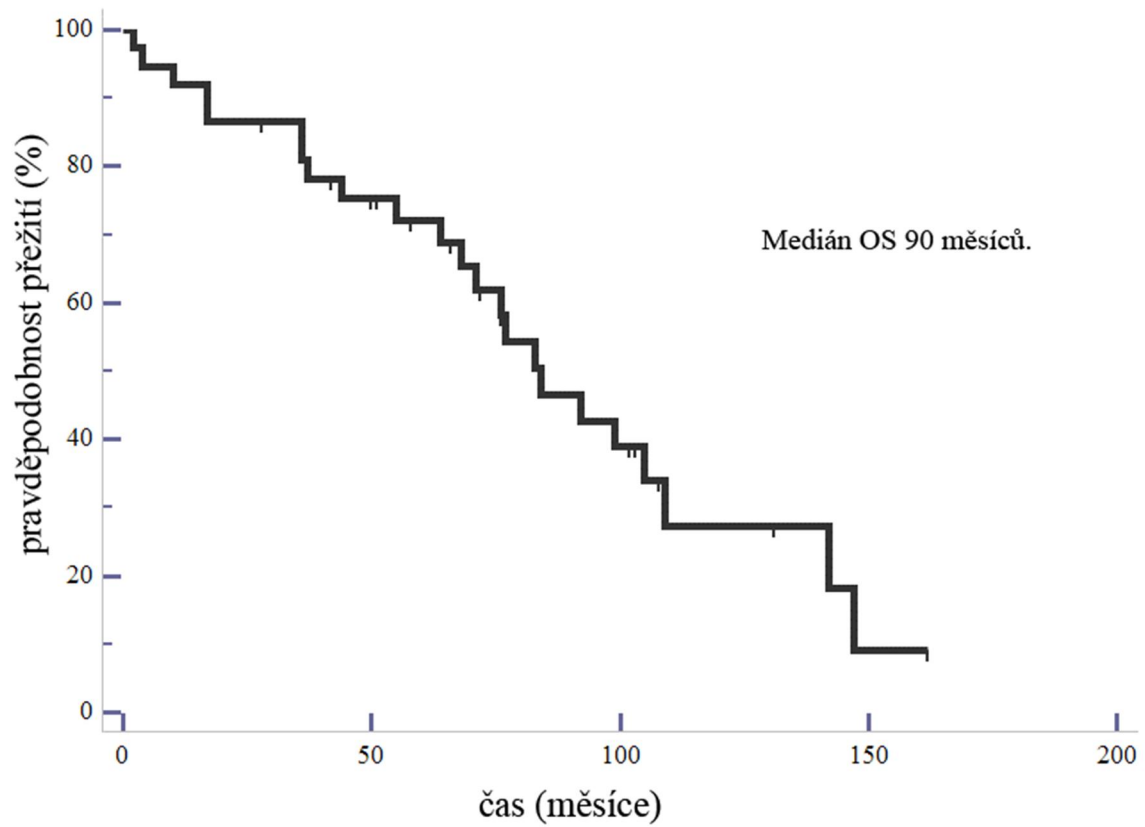
Obr. 24. Celkové přežití podle výskytu VTE



Obr. 25. Celkové přežití podle výskytu rekurentní VTE



Obr. 26. Celkové přežití od výskytu VTE



6. Diskuze

6.1 Epidemiologie a klinický průběh CLL

Již v úvodu práce bylo uvedeno, že incidence CLL v evropských zemích je přibližně 6/100 000 u mužů a 4/100 000 u žen za rok [167]. Naopak výskyt CLL je velmi nízký v asijských zemích [210]. 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 [130]. 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 okresu 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 nepříjemných nežádoucích účinků. U této skupiny nemocných byl donedávna hlavní léčebnou

volbou chlorambucil. Monoterapie chlorambucilem není příliš úspěšná: celková léčebná odpověď a doba do progrese 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 Raie, 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).

Porovnání výsledků naší práce s podobnými analýzami přežití nemocných s CLL a s historickými daty ze 70. let 20. století je uvedeno v Tab. 32. Nejvíce pacientů (n=1195) bylo zařazeno do retrospektivní práce autorů Thurmes a kol. z Mayo Clinic z roku 2008. Tato analýza byla primárně zaměřena na význam přidružených chorob pro přežití nemocných s CLL [114; 193] 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 doložen v analýze italských autorů z roku 2001 [114; 193]. 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 [5]. 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.

Tab. 32. Přežití nemocných s CLL (retrospektivní studie a historická data)

Autor	Období	N	Věkový medián (rozmezí)	Muži (%)	Rai 0-I (%)	IgVH nemut.	Del mutace TP53	17p/ OS letech	v 5
Thurmes kol.	^a 1995-2006	1195	68 (59-75)	63	84	37 %	5 %	≈ 75 %	
Abrisqueta a kol.	1980-1994	451	68 (24-89)	54	69	NA	NA	≈ 78 %*	
	1995-2004	365	64 (28-96)	58	80	NA	NA	≈ 90 %*	
Molica a kol.	1970-1979	75	67 (40-85)	67	26	NA	NA	≈ 35 %	
	1980-1989	149	66 (37-92)	65	50	NA	NA	≈ 50 %	
	1991-1998	293	68 (40-98)	60	72	NA	NA	≈ 72 %	
Rai a kol.	1941-1971	125	58 ± 12	62	41	NA	NA	medián OS 71 měsíců	
Binet a kol.	1962-1975	129	(39-88)	54	63	NA	NA	medián OS 114 měsíců	
Šimkovič kol.	^a 1999-2005	92	71 (31-88)	54	67			60 %	
	2006-2013	108	68 (42-89)	64	56	51 %	3 %	82 %	

* relativní přežití; NA, údaj není k dispozici

6.2 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 [93; 199]. První zkušenosti s využitím vysokodávkovaného metylprednisolonu (HDMP) u této skupiny nemocných publikoval Thornton v roce 1999 [192]. Následně byla několika skupinami zkoumána účinnost kombinace HDMP s rituximabem a alemtuzumabem [17; 30; 49; 136; 138; 142]. Léčebné odpovědi se v těchto studiích pohybovaly v rozmezí od 62 do 93 % [30; 49; 138; 142; 181]. 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 [181]. 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 [181]. 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 univariální a multivariální 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 předléčenost (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 [206]. Porovnání výsledků naší práce s dalšími studiemi je obtížné, protože se jedná o odlišné kohorty pacientů Tab. 33. Například nemocní ve 2 studiích [29; 138] nebyli předléčeni alemtuzumabem. Zastoupení nemocných s vysoce rizikovými cytogenetickými

změnami (del 17p/mutace *TP53*) bylo velmi rozdílné, kdy některé studie měly velmi nízký počet těchto pacientů [29; 49]. Ve studii z Mayo Clinic bylo pouze 22 % nemocných s masivní lymfadenopatií [17]. 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 % [17; 49; 138]. 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.

Tab. 33. Přehled studií HDMP nebo vysokodávkovaného dexametazonu v monoterapii či v kombinaci s rituximabem

Autor	Rok	Léčebný režim	N	FR	Del 17p/ mutace <i>TP53</i>	ORR/CR	Medián PFS (měsíce)
Thornton	1999	HDMP	14	NA	NA	55/0 %	8
Bowen	2007	HDMP	37	NA	33 %	78/22 %	12
Dungarwalla	2008	R-HDMP	14	NA	7 %	93/14 %	7
Quinn	2008	Dex, R-dex	12	NA	8 %	75/8 %	14*
Castro	2009	R-HDMP	28	NA	4 %	93/36 %	30
Pileckyté	2011	R-HDMP	29	34%	31 %	62/0 %	12
Smolej, Doubek	2012	R-Dex	54	NA	19 %	66 %/NA	7
Šimkovič (současná analýza)	2014	R-Dex	60	50%	23 %	75/3 %	8

N, počet nemocných; NA, není k dispozici; * trvání léčebné odpovědi.

6.3 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 [99]. 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 tumor-nekrotizujícího faktoru-alfa (TNF- α), interleukinu-6 (IL-6), interleukinu-8 (IL-8) a interferonu gama (IFN- γ) [24; 208]. 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 (HAHA, human anti-human antibodies) zřetelně nižší [65]. 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 [85].

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 [88]. Dalším efektem rituximabu zjištěným *in vitro* je přímá inhibice proliferace a potenciační efekt s některými cytostatiky (např. fludarabin) [8]. Stejně jako u ostatních monoklonálních protilátek je podávání rituximabu doprovázeno infuzními reakcemi. Výskyt infuzní toxicity anti-CD20 protilátek v klinických studiích je shrnut v Tab. 34. Lze shrnout, že závažné infuzní reakce rituximabu (stupeň ≥ 3) se vyskytují u méně než 10 % nemocných [65]. Nejtěžší forma infuzní toxicity rituximabu, která by vedla k úmrtí, je ojedinělá (0,04-0,07 % nemocných) [64].

Tab. 34. Infuzní toxicita anti-CD20 monoklonálních protilátek u nemocných s CLL v klinických studiích

Autor (odkaz)	Rok	N	Režim, linie	Infuzní reakce	
Hallek a kol. [67]	2010	408	FCR, 1. linie	Stupeň III/IV	< 1 %
Keating a kol. [92]	2005	224	FCR, 1. linie	Stupeň I/II	42 %
				Stupeň III/IV	1 %
Robak a kol. [150]	2010	276	FCR, předléčení	Stupeň III/IV	7 %
Wierda a kol. [205]	2005	177	FCR, předléčení	Stupeň I/II	63 %
				Stupeň III/IV	< 1 %
Hillmen a kol. [79]	2013	221	O+CLB	Stupeň III/IV	10 %
Goede a kol. [61]	2014	330	G+CLB, 1. linie	Stupeň III/IV	20 %
		333	R+CLB, 1. linie	Stupeň III/IV	4 %
Norin a kol. [120]	2015	96	R+chemo	Stupeň I/II	53 %
			1. linie i předléčení	Stupeň III/IV	5 %
Šimkovič a kol. (současná analýza)	2015	108	R+chemo	Stupeň I/II	27 %
			1. linie	Stupeň III/IV	3 %

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; O+CLB, ofatumumab plus chlorambucil; G+CLB, obinutuzumab plus chlorambucil; R+CLB, rituximab plus chlorambucil

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 [120] (porovnání viz Tab. 34). 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 [120], tak i s rozsáhlými klinickými studiemi [61; 67; 151]. 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 [25]. 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 [94; 120; 123]. 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 %) [61]. Je nutné také zmínit nevýhody naší analýzy. Jedná se o retrospektivní unicentrickou 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.

6.4 Tromboembolická nemoc (TEN) u CLL

Žilní tromboembolismus je jedním z nejvýznamnějších příčin morbidity 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 %) [204]. 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 [28; 95; 134; 212; 217] – viz Tab. 35. 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 [87; 189], který je způsobem především zvýšením hladiny koagulačních faktorů (faktory VII, VIII, XI a fibrinogen). Nicméně jejich dlouhodobé podávání vede naopak k omezení agregace trombocytů [201; 202]. 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 [12; 36]. 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 [183]. Zatím nebyla určena jasná věková hranice, od které zahrnovat věk jako rizikový faktor pro VTE [10]. V naší studii jsme považovali za rizikový věk ≥ 60 let stran VTE komplikací, postupovali jsme tedy stejně jako Yokoyama a kol. v podobné práci [212]. 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.

Tab. 35. Incidence žilního tromboembolismu u nemocných s hematologickými malignitami

Onemocnění	Autor	N	Pacienti s VTE (%)
Akutní leukémie	Mohren a kol. [113]	455	55 (12%)
	De Stefano a kol. [38]	379	24 (6%)
	Ziegler a kol. [218]	719	15 (2%)
Agresivní NHL	Mohren a kol. [112]	348	37 (11%)
	Ottinger a kol. [129]	593	39 (7%)
CLL	Whittle a kol. [204]	268	14 (5%)
	Šimkovič a kol. [176]	346	38 (11%)
Hodgkinův lymfom	Mohren a kol. [112]	193	14 (7%)
Indolentní NHL	Mohren a kol. [112]	485	28 (6%)
MGUS	Sallah a kol. [164]	310	19 (6%)
	Kristinsson a kol. [96]	2374	31 (1%)
Mnohočetný myelom	Kristinsson a kol. [96]	6192	151 (2%)
	Srkalovic a kol. [184]	404	40 (10%)

MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu; NHL – NeHodgkinův lymfom

Vrozený trombofilní stav a zhoršený výkonnostní stav (ECOG PS \geq 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 [16; 53]. V roce 2012 Yokoyama a kol. publikovali vysokou incidenci VTE u nemocných s DLBCL, kteří měli zhoršený výkonnostní stav v době diagnózy [212]. Vrozený trombofilní stav je také významný rizikový faktor pro rozvoj žilní trombózy [35]. Zajímavým nálezem bylo zjištění, že u našich nemocných se srdečním selháváním bylo nižší riziko žilního tromboembolismu. To lze vysvětlit vyšší frekvencí tromboprolaxe nízkomolekulárním heparinem u těchto pacientů. Nemocní s žilním tromboembolismem jsou ohroženi zvýšenou mortalitou [111; 182], 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. [104], 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 [72].

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; 90; 103; 106]. Léčba nízkomolekulárním heparinem je považována za účinnější v porovnání s warfarinem, a to ve smyslu prevence rekurence VTE u nemocných s nádorovými onemocněními [98]. Na druhou stranu, data o profylaxi VTE u hematologických malignit jsou velmi omezená. Jedinou výjimkou je mnohočetný myelom, u kterého je indikována tromboprofylaxe u nemocných léčených talidomidem nebo lenalidomidem v kombinaci s dexametazonem či chemoterapií [103; 106]. 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 tromboprofylaxe u CLL v souladu s všeobecnými doporučeními pro nemocné s malignitami [2; 102; 103; 106]. Na základě výsledků naší analýzy lze jen velmi obtížně doporučovat úpravu aktuálně platných postupů v tromboprofylaxi u nemocných s CLL. Podle našich zkušeností zvláště v průběhu léčby vysokodávkovanými kortikoidy by mělo být podání tromboprofylaxe 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.

7. 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.

8. 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. Obinutuzumab breaks through to FDA approval. *Cancer Discov*, 2014, vol. 4, no. 1.
4. Imbruvica (ibrutinib) [product monograph]. Toronto, Ontario, Canada: Janssen Inc November 2014.
5. 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.
6. ABRISQUETA P., VILLAMOR N., TEROL M. J., GONZALEZ-BARCA E., et al. Rituximab maintenance after first-line therapy with rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) for chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2013, vol. 122, no. 24, s. 3951-3959.
7. ADVANI R. H., BUGGY J. J., SHARMAN J. P., SMITH S. M., et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol*, 2013, vol. 31, no. 1, s. 88-94.
8. 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.
9. ALMASRI N. M., DUQUE R. E., ITURRASPE J., EVERETT E., et al. Reduced expression of CD20 antigen as a characteristic marker for chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*, 1992, vol. 40, no. 4, s. 259-263.
10. ANDERSON F. A., JR. AND SPENCER F. A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*, 2003, vol. 107, no. 23 Suppl 1, s. I9-16.
11. ARTZ A. S., SOMERFIELD M. R., FELD J. J., GIUSTI A. F., et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *J Clin Oncol*, 2010, vol. 28, no. 19, s. 3199-3202.

12. 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.
13. BACHH A., VODAREK P., SIMKOVIC M., MOTYCKOVA M., et al. The Role of Imaging Methods in CLL: Significant Internal Lymphadenopathy is Frequent and Associated with Shorter Overall Survival. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2011, vol. 11, s. 199-S200.
14. BINET J. L., LEPOPRIER M., DIGHIERO G., CHARRON D., et al. A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. *Cancer*, 1977, vol. 40, no. 2, s. 855-864.
15. BOTTCHEER S., RITGEN M., FISCHER K., STILGENBAUER S., et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*, 2012, vol. 30, no. 9, s. 980-988.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. BULIAN P., SHANAFELT T. D., FEGAN C., ZUCCHETTO A., et al. CD49d is the strongest flow cytometry-based predictor of overall survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2014, vol. 32, no. 9, s. 897-904.
20. BURGER J. A., TEDESCHI A., BARR P. M., ROBAK T., et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 2015, vol. 373, no. 25, s. 2425-2437.
21. 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.

22. BYRD J. C., FURMAN R. R., COUTRE S. E., BURGER J. A., et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*, 2015, vol. 125, no. 16, s. 2497-2506.
23. BYRD J. C., JONES J. J., WOYACH J. A., JOHNSON A. J., et al. Entering the era of targeted therapy for chronic lymphocytic leukemia: impact on the practicing clinician. *J Clin Oncol*, 2014, vol. 32, no. 27, s. 3039-3047.
24. 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.
25. 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.
26. CAMERON F. AND MCCORMACK P. L. Obinutuzumab: first global approval. *Drugs*, 2014, vol. 74, no. 1, s. 147-154.
27. CAMPO E., RAFFELD M. AND JAFFE E. S. Mantle-cell lymphoma. *Semin Hematol*, 1999, vol. 36, no. 2, s. 115-127.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. COCKCROFT D. W. AND GAULT M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976, vol. 16, no. 1, s. 31-41.

32. CORDONE I., MASI S., MAURO F. R., SODDU S., et al. p53 expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia: a marker of disease progression and poor prognosis. *Blood*, 1998, vol. 91, no. 11, s. 4342-4349.
33. CRAMER P., FINK A. M., BUSCH R., EICHHORST B., et al. Second-line therapies of patients initially treated with fludarabine and cyclophosphamide or fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for chronic lymphocytic leukemia within the CLL8 protocol of the German CLL Study Group. *Leuk Lymphoma*, 2013, vol. 54, no. 8, s. 1821-1822.
34. CRESPO M., BOSCH F., VILLAMOR N., BELLOSILLO B., et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2003, vol. 348, no. 18, s. 1764-1775.
35. 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.
36. 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.
37. DE ROOIJ M. F., KUIL A., GEEST C. R., ELDERING E., et al. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2012, vol. 119, no. 11, s. 2590-2594.
38. DE STEFANO V., SORA F., ROSSI E., CHIUSOLO P., et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost*, 2005, vol. 3, no. 9, s. 1985-1992.
39. DECAUP E., JEAN C., LAURENT C., GRAVELLE P., et al. Anti-tumor activity of obinutuzumab and rituximab in a follicular lymphoma 3D model. *Blood Cancer J*, 2013, vol. 3, no. 3.
40. DEL PRINCIPE M. I., DEL POETA G., BUCCISANO F., MAURILLO L., et al. Clinical significance of ZAP-70 protein expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2006, vol. 108, no. 3, s. 853-861.
41. 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.
42. DICKER F., HERHOLZ H., SCHNITTGER S., NAKAO A., et al. The detection of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia independently predicts rapid disease progression and is highly correlated with a complex aberrant karyotype. *Leukemia*, 2009, vol. 23, no. 1, s. 117-124.
 43. DIGHIRO G., MALOUM K., DESABLENS B., CAZIN B., et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 1998, vol. 338, no. 21, s. 1506-1514.
 44. 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.
 45. DIRAIMONDO F., ALBITAR M., HUH Y., O'BRIEN S., et al. The clinical and diagnostic relevance of CD23 expression in the chronic lymphoproliferative disease. *Cancer*, 2002, vol. 94, no. 6, s. 1721-1730.
 46. DOHNER H., STILGENBAUER S., BENNER A., LEUPOLT E., et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2000, vol. 343, no. 26, s. 1910-1916.
 47. DREGER P., SCHEDELIG J., ANDERSEN N., CORRADINI P., et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*, 2014, vol. 124, no. 26, s. 3841-3849.
 48. 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.
 49. 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.
 50. EICHHORST B., DREYLING M., ROBAK T., MONTSERRAT E., et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2011, vol. 22 Suppl 6, s. 50-54.

51. EICHHORST B., FINK A. M., BUSCH R., KOVACS G., et al. Frontline Chemoimmunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Shows Superior Efficacy in Comparison to Bendamustine (B) and Rituximab (BR) in Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final Analysis of an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). *Blood*, 2014, vol. 124, no. 21, s. 19-19.
52. EICHHORST B., GOEDE V. AND HALLEK M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2009, vol. 50, no. 2, s. 171-178.
53. 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.
54. FISCHER K., CRAMER P., BUSCH R., BOTTCHE S., et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*, 2012, vol. 30, no. 26, s. 3209-3216.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. GENTILE M., CUTRONA G., NERI A., MOLICA S., et al. Predictive value of beta2-microglobulin (beta2-m) levels in chronic lymphocytic leukemia since Binet A stages. *Haematologica*, 2009, vol. 94, no. 6, s. 887-888.
59. GHIA P. AND CALIGARIS-CAPPIO F. Monoclonal B-cell lymphocytosis: right track or red herring? *Blood*, 2012, vol. 119, no. 19, s. 4358-4362.
60. 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.

61. 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.
62. GOEDE V., FISCHER K., ENGELKE A., SCHLAG R., et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*, 2015, vol. 29, no. 7, s. 1602-1604.
63. GOLAY J., DA ROIT F., BOLOGNA L., FERRARA C., et al. Glycoengineered CD20 antibody obinutuzumab activates neutrophils and mediates phagocytosis through CD16B more efficiently than rituximab. *Blood*, 2013, vol. 122, no. 20, s. 3482-3491.
64. 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.
65. GRILLO-LOPEZ A. J., WHITE C. A., VARNS 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.
66. GROUP C. T. C. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst*, 1999, vol. 91, no. 10, s. 861-868.
67. 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.
68. HALLEK M. AND GERMAN C. L. L. S. G. Chronic lymphocytic leukemia (CLL): first-line treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2005, s. 285-291.
69. 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.
70. HALLEK M., WANDERS L., OSTWALD M., BUSCH R., et al. Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leuk Lymphoma*, 1996, vol. 22, no. 5-6, s. 439-447.

71. HAMBLIN T. J., DAVIS Z., GARDINER A., OSCIER D. G., et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1999, vol. 94, no. 6, s. 1848-1854.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. HERMAN S. E., GORDON A. L., HERTLEIN E., RAMANUNNI A., et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood*, 2011, vol. 117, no. 23, s. 6287-6296.
76. HERTER S., HERTING F., MUNDIGL O., WALDHAUER I., et al. Preclinical activity of the type II CD20 antibody GA101 (obinutuzumab) compared with rituximab and ofatumumab in vitro and in xenograft models. *Mol Cancer Ther*, 2013, vol. 12, no. 10, s. 2031-2042.
77. 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.
78. HILLMEN P., ROBAK T., JANSSENS A., BABU K. G., et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*, 2015, vol. 385, no. 9980, s. 1873-1883.
79. HILLMEN P., ROBAK T., JANSSENS A., GOVINDBABU K., et al. Ofatumumab + Chlorambucil Versus Chlorambucil Alone In Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results Of The Phase III Study Complement 1 (OMB110911). *Blood*, 2013, vol. 122, no. 21, s. 528-528.

80. HOTCHKISS R. S., STRASSER A., MCDUNN J. E. AND SWANSON P. E. Cell death. *N Engl J Med*, 2009, vol. 361, no. 16, s. 1570-1583.
81. HOWLADER N., CHEN V. W., RIES L. A., LOCH M. M., et al. Overview of breast cancer collaborative stage data items--their definitions, quality, usage, and clinical implications: a review of SEER data for 2004-2010. *Cancer*, 2014, vol. 120 Suppl 23, s. 3771-3780.
82. HOWLADER N., RIES L. A., STINCHCOMB D. G. AND EDWARDS B. K. The impact of underreported Veterans Affairs data on national cancer statistics: analysis using population-based SEER registries. *J Natl Cancer Inst*, 2009, vol. 101, no. 7, s. 533-536.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. JEROMIN S., WEISSMANN S., HAFERLACH C., DICKER F., et al. SF3B1 mutations correlated to cytogenetics and mutations in NOTCH1, FBXW7, MYD88, XPO1 and TP53 in 1160 untreated CLL patients. *Leukemia*, 2014, vol. 28, no. 1, s. 108-117.
87. 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.
88. 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.
89. KASTAN M. B., ONYEKWERE O., SIDRANSKY D., VOGELSTEIN B., et al. Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. *Cancer Res*, 1991, vol. 51, no. 23 Pt 1, s. 6304-6311.
90. 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.

91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. KIMBY E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev*, 2005, vol. 31, no. 6, s. 456-473.
95. 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.
96. KRISTINSSON S. Y., FEARS T. R., GRIDLEY G., TURESSON I., et al. Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood*, 2008, vol. 112, no. 9, s. 3582-3586.
97. 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.
98. 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.
99. LENZ H. J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*, 2007, vol. 12, no. 5, s. 601-609.
100. 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.

101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. MALAVASI F., DEAGLIO S., DAMLE R., CUTRONA G., et al. CD38 and chronic lymphocytic leukemia: a decade later. *Blood*, 2011, vol. 118, no. 13, s. 3470-3478.
106. 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.
107. 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, e1-4.
108. MANSOURI L., CAHILL N., GUNNARSSON R., SMEDBY K. E., et al. NOTCH1 and SF3B1 mutations can be added to the hierarchical prognostic classification in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2013, vol. 27, no. 2, s. 512-514.
109. MARINELLI M., PERAGINE N., DI MAIO V., CHIARETTI S., et al. Identification of molecular and functional patterns of p53 alterations in chronic lymphocytic leukemia patients in different phases of the disease. *Haematologica*, 2013, vol. 98, no. 3, s. 371-375.
110. 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.

111. MEYER G., PLANQUETTE B. AND SANCHEZ O. Long-term outcome of pulmonary embolism. *Curr Opin Hematol*, 2008, vol. 15, no. 5, s. 499-503.
112. MOHREN M., MARKMANN I., JENTSCH-ULLRICH K., KOENIGSMANN M., et al. Increased risk of thromboembolism in patients with malignant lymphoma: a single-centre analysis. *Br J Cancer*, 2005, vol. 92, no. 8, s. 1349-1351.
113. MOHREN M., MARKMANN I., JENTSCH-ULLRICH K., KOENIGSMANN M., et al. Increased risk of venous thromboembolism in patients with acute leukaemia. *Br J Cancer*, 2006, vol. 94, no. 2, s. 200-202.
114. 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.
115. MOREAU E. J., MATUTES E., A'HERN R. P., MORILLA A. M., et al. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am J Clin Pathol*, 1997, vol. 108, no. 4, s. 378-382.
116. MORETON P., KENNEDY B., LUCAS G., LEACH M., et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol*, 2005, vol. 23, no. 13, s. 2971-2979.
117. 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.
118. MUNTANOLA A., BOSCH F., ARGUIS P., ARELLANO-RODRIGO E., et al. Abdominal computed tomography predicts progression in patients with Rai stage 0 chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2007, vol. 25, no. 12, s. 1576-1580.
119. NORDSTROM B. L., KNOPF K. B., TELTSCH D. Y., ENGLE R., et al. The safety of bendamustine in patients with chronic lymphocytic leukemia or non-Hodgkin lymphoma and concomitant renal impairment: a retrospective electronic medical record database analysis. *Leuk Lymphoma*, 2014, vol. 55, no. 6, s. 1266-1273.
120. 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.

121. NORIN S., KIMBY E. AND LUNDIN J. Tumor burden status evaluated by computed tomography scan is of prognostic importance in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Med Oncol*, 2010, vol. 27, no. 3, s. 820-825.
122. O'BRIEN S., FURMAN R. R., COUTRE S. E., SHARMAN J. P., et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol*, 2014, vol. 15, no. 1, s. 48-58.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. OSCIER D. G., ROSE-ZERILLI M. J., WINKELMANN N., GONZALEZ DE CASTRO D., et al. The clinical significance of NOTCH1 and SF3B1 mutations in the UK LRF CLL4 trial. *Blood*, 2013, vol. 121, no. 3, s. 468-475.
127. OSTERBORG A., FOA R., BEZARES R. F., DEARDEN C., et al. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2009, vol. 23, no. 11, s. 1980-1988.
128. 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.
129. OTTINGER H., BELKA C., KOZOLE G., ENGELHARD M., et al. Deep venous thrombosis and pulmonary artery embolism in high-grade non Hodgkin's lymphoma: incidence, causes and prognostic relevance. *Eur J Haematol*, 1995, vol. 54, no. 3, s. 186-194.
130. 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.

131. PANOVSKA A., SMOLEJ L., LYSAK D., BRYCHTOVA Y., et al. 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.
132. PAPAJK T., MYSLIVECEK M., URBANOVA R., BURIANKOVA E., et al. 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography examination in patients with chronic lymphocytic leukemia may reveal Richter transformation. *Leuk Lymphoma*, 2014, vol. 55, no. 2, s. 314-319.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. PFLUG N., BAHLO J., SHANAFELT T. D., EICHHORST B. F., et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2014, vol. 124, no. 1, s. 49-62.
138. 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.
139. PONADER S., CHEN S. S., BUGGY J. J., BALAKRISHNAN K., et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood*, 2012, vol. 119, no. 5, s. 1182-1189.

140. 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.
141. QUESADA V., RAMSAY A. J. AND LOPEZ-OTIN C. Chronic lymphocytic leukemia with SF3B1 mutation. *N Engl J Med*, 2012, vol. 366, no. 26, s. 2530.
142. 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.
143. RADFORD J., DAVIES A., CARTRON G., MORSCHHAUSER F., et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000). *Blood*, 2013, vol. 122, no. 7, s. 1137-1143.
144. 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.
145. RAWSTRON A. C., BENNETT F. L., O'CONNOR S. J., KWOK M., et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2008, vol. 359, no. 6, s. 575-583.
146. RAWSTRON A. C., BOTTCHE S., LETESTU R., VILLAMOR N., et al. Improving efficiency and sensitivity: European Research Initiative in CLL (ERIC) update on the international harmonised approach for flow cytometric residual disease monitoring in CLL. *Leukemia*, 2013, vol. 27, no. 1, s. 142-149.
147. RAWSTRON A. C., KENNEDY B., EVANS P. A., DAVIES F. E., et al. Quantitation of minimal disease levels in chronic lymphocytic leukemia using a sensitive flow cytometric assay improves the prediction of outcome and can be used to optimize therapy. *Blood*, 2001, vol. 98, no. 1, s. 29-35.
148. REDAELLI A., LASKIN B. L., STEPHENS J. M., BOTTEMAN M. F., et al. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2004, vol. 13, no. 3, s. 279-287.
149. 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.
150. ROBAK T., DMOSZYNSKA A., SOLAL-CELIGNY P., WARZOCHA K., et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival

- compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2010, vol. 28, no. 10, s. 1756-1765.
151. 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.
 152. ROBERTS A. W., DAVIDS M. S., PAGEL J. M., KAHL B. S., et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 2016, vol. 374, no.4, s. 311-322.
 153. ROBERTS A. W., MA S., BRANDER D. M., KIPPS T. J., et al. Determination of Recommended Phase 2 Dose of ABT-199 (GDC-0199) Combined with Rituximab (R) in Patients with Relapsed / Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood*, 2014, vol. 124, no. 21, s. 325-325.
 154. 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.
 155. 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.
 156. ROSSI D., CERRI M., DEAMBROGI C., SOZZI E., et al. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clin Cancer Res*, 2009, vol. 15, no. 3, s. 995-1004.
 157. ROSSI D., FANGAZIO M., RASI S., VAISITTI T., et al. Disruption of BIRC3 associates with fludarabine chemorefractoriness in TP53 wild-type chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2012, vol. 119, no. 12, s. 2854-2862.
 158. ROSSI D., RASI S., FABBRI G., SPINA V., et al. Mutations of NOTCH1 are an independent predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2012, vol. 119, no. 2, s. 521-529.
 159. ROSSI D., RASI S., SPINA V., BRUSCAGGIN A., et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2013, vol. 121, no. 8, s. 1403-1412.
 160. ROSSI D., SOZZI E., PUMA A., DE PAOLI L., et al. The prognosis of clinical monoclonal B cell lymphocytosis differs from prognosis of Rai 0 chronic lymphocytic

- leukaemia and is recapitulated by biological risk factors. *Br J Haematol*, 2009, vol. 146, no. 1, s. 64-75.
161. 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.
 162. ROZMAN C., BOSCH F. AND MONTSERRAT E. Chronic lymphocytic leukemia: a changing natural history? *Leukemia*, 1997, vol. 11, no. 6, s. 775-778.
 163. SALIDO M., BARO C., OSCIER D., STAMATOPOULOS K., et al. Cytogenetic aberrations and their prognostic value in a series of 330 splenic marginal zone B-cell lymphomas: a multicenter study of the Splenic B-Cell Lymphoma Group. *Blood*, 2010, vol. 116, no. 9, s. 1479-1488.
 164. SALLAH S., HUSAIN A., WAN J., VOS P., et al. The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Oncol*, 2004, vol. 15, no. 10, s. 1490-1494.
 165. 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.
 166. 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.
 167. 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.
 168. SARKOZY C., BASEGGIO L., FEUGIER P., CALLET-BAUCHU E., et al. Peripheral blood involvement in patients with follicular lymphoma: a rare disease manifestation associated with poor prognosis. *Br J Haematol*, 2014, vol. 164, no. 5, s. 659-667.
 169. SHANAFELT T. D., BYRD J. C., CALL T. G., ZENT C. S., et al. Narrative review: initial management of newly diagnosed, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Ann Intern Med*, 2006, vol. 145, no. 6, s. 435-447.
 170. SHANAFELT T. D., KAY N. E., RABE K. G., CALL T. G., et al. Brief report: natural history of individuals with clinically recognized monoclonal B-cell lymphocytosis

- compared with patients with Rai 0 chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2009, vol. 27, no. 24, s. 3959-3963.
171. SHANAFELT T. D., KAY N. E., RABE K. G., INWARDS D. J., et al. Hematologist/oncologist disease-specific expertise and survival: lessons from chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL). *Cancer*, 2012, vol. 118, no. 7, s. 1827-1837.
 172. SHANAFELT T. D., RABE K. G., KAY N. E., ZENT C. S., et al. Age at diagnosis and the utility of prognostic testing in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 2010, vol. 116, no. 20, s. 4777-4787.
 173. SHANAFELT T. D., WITZIG T. E., FINK S. R., JENKINS R. B., et al. Prospective evaluation of clonal evolution during long-term follow-up of patients with untreated early-stage chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2006, vol. 24, no. 28, s. 4634-4641.
 174. SCHNAITER A., PASCHKA P., ROSSI M., ZENZ T., et al. NOTCH1, SF3B1, and TP53 mutations in fludarabine-refractory CLL patients treated with alemtuzumab: results from the CLL2H trial of the GCLLSG. *Blood*, 2013, vol. 122, no. 7, s. 1266-1270.
 175. 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.
 176. SIMKOVIC M., VODAREK P., MOTYCKOVA M., BELADA D., et al. Venous thromboembolism in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Thromb Res*, 2015, vol. 136, no. 6, s. 1082-1086.
 177. 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.
 178. SMOLEJ L. Therapy of elderly/comorbid patients with chronic lymphocytic leukemia. *Curr Pharm Des*, 2012, vol. 18, no. 23, s. 3399-3405.
 179. SMOLEJ L. Targeted treatment for chronic lymphocytic leukemia: clinical potential of obinutuzumab. *Pharmgenomics Pers Med*, 2015, vol. 8, s. 1-7.
 180. SMOLEJ L., BRYCHTOVA Y., DOUBEK M., CMUNT E., et al. Low-Dose FCR Is a Safe and Effective Treatment Option for Elderly/Comorbid Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Updated Results of Project Q-Lite By Czech CLL Study Group. *Blood*, 2014, vol. 124, no. 21, s. 4670-4670.

181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. SRKALOVIC G., CAMERON M. G., RYBICKI L., DEITCHER S. R., et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer*, 2004, vol. 101, no. 3, s. 558-566.
185. STILGENBAUER S., LICHTER P. AND DOHNER H. Genetic features of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Rev Clin Exp Hematol*, 2000, vol. 4, no. 1, s. 48-72.
186. STILGENBAUER S., SCHNAITER A., PASCHKA P., ZENZ T., et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*, 2014, vol. 123, no. 21, s. 3247-3254.
187. STILGENBAUER S., ZENZ T., WINKLER D., BUHLER A., et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*, 2009, vol. 27, no. 24, s. 3994-4001.
188. STRATI P., KEATING M. J., O'BRIEN S. M., BURGER J., et al. Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL. *Blood*, 2014, vol. 123, no. 24, s. 3727-3732.
189. 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.
190. 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.

191. TAM C. S., O'BRIEN S., PLUNKETT W., WIERDA W., et al. Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab). *Blood*, 2014, vol. 124, no. 20, s. 3059-3064.
192. 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.
193. 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.
194. 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.
195. TRAYNOR K. Obinutuzumab approved for CLL: Monoclonal antibody product is first FDA-approved breakthrough therapy. *Am J Health Syst Pharm*, 2013, vol. 70, no. 24, s. 2162.
196. TRBUSEK M. AND MALCIKOVA J. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia. *Adv Exp Med Biol*, 2013, vol. 792, s. 109-131.
197. TREON S. P., EMMANOUILIDES C., KIMBY E., KELLIHER A., et al. Extended rituximab therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol*, 2005, vol. 16, no. 1, s. 132-138.
198. TSIMBERIDOU A. M. AND KEATING M. J. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer*, 2005, vol. 103, no. 2, s. 216-228.
199. TSIMBERIDOU A. M. AND KEATING M. J. Treatment of fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 2009, vol. 115, no. 13, s. 2824-2836.
200. 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.
201. 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.

202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. WIERDA W. G., PADMANABHAN S., CHAN G. W., GUPTA I. V., et al. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase 2 international study. *Blood*, 2011, vol. 118, no. 19, s. 5126-5129.
208. 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 (FcγRIII) and CD11a/CD18 (LFA-1) on NK cells. *J Clin Invest*, 1996, vol. 98, no. 12, s. 2819-2826.
209. WINKLER U., JENSEN M., MANZKE O., SCHULZ H., et al. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood*, 1999, vol. 94, no. 7, s. 2217-2224.
210. 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.
211. 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.
212. 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.

213. 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.
214. ZENZ T., HABE S., DENZEL T., MOHR J., et al. Detailed analysis of p53 pathway defects in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): dissecting the contribution of 17p deletion, TP53 mutation, p53-p21 dysfunction, and miR34a in a prospective clinical trial. *Blood*, 2009, vol. 114, no. 13, s. 2589-2597.
215. ZENZ T., KROBER A., SCHERER K., HABE S., et al. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood*, 2008, vol. 112, no. 8, s. 3322-3329.
216. ZENZ T., VOLLMER D., TRBUSEK M., SMARDOVA J., et al. TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. *Leukemia*, 2010, vol. 24, no. 12, s. 2072-2079.
217. 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.
218. ZIEGLER S., SPERR W. R., KNOBL P., LEHR S., et al. Symptomatic venous thromboembolism in acute leukemia. Incidence, risk factors, and impact on prognosis. *Thromb Res*, 2005, vol. 115, no. 1-2, s. 59-64.

9. Přehled použitých zkratk

ADCC	buněčná cytotoxicita závislá na protilátce (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)
ALC	absolutní počet lymfocytů (absolute lymphocyte count)
aloT	alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk (allogeneic bone marrow transplant)
ANC	absolutní počet neutrofilů (absolute neutrophil count)
anti-HBc total	protilátky proti core antigenu viru hepatitidy B (hepatitis B core total antibodies)
anti-HCV	protilátky proti viru hepatitidy C (hepatitis C antibodies)
B2M	beta-2-mikroglobulin (beta-2 microglobulin)
BCR	B-buněčný receptor (B-cell receptor)
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CD	diferenční znak (cluster of differentiation)
CIRS	kumulativní škála přidružených onemocnění (Cumulative Illness Rating Scale)
CLB	chlorambucil
CLL	chronická lymfocytární leukémie (chronic lymphocytic leukemia)
CLL/PLL	chronická lymfocytární leukémie/prolymfocytární leukémie (chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia)
CMV	cytomegalovirus
CR	kompletní remise (complete remission)
CT	výpočetní tomografie (computed tomography)
CTCAE	kritéria pro toxicitu National Cancer Institute (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DCD	přímá buněčná smrt (direct cell death)
DCLLSG	Německá CLL skupina (Deutsche CLL Studiengruppe)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FC	fludarabin, cyklofosfamid (léčebný režim)
FCR	fludarabin, cyklofosfamid, rituximab (léčebný režim)
PET/CT	hybridní zobrazování pozitronovou emisí a výpočetní tomografií

FISH	fluorescenční hybridizace <i>in situ</i> (fluorescent <i>in situ</i> hybridization)
G-CLB	obinutuzumab, chlorambucil (léčebný režim)
GOLD	Globální iniciativa proti CHOPN (the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
GvL	reakce štěpu proti leukémii (graft versus leukemia effect)
H1N1	chřipkový virus A subtypu H1N1
HACA	lidské anti-chimérické protilátky (human anti-chimeric antibodies)
HAHA	lidské anti-humánní protilátky (human anti-human antibodies)
HAMA	lidské anti-myší protilátky (human antimouse antibodies)
Hb	hemoglobin
HBsAg	povrchový antigen viru hepatitidy B
HCL	vlasatobuněčná leukémie (hairy cell leukaemia)
HDMP	vysokodávkovaný metylprednisolon (high-dose methylprednisolone)
HR	poměr rizik (hazard ratio)
CHOP	cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison (léčebný režim)
IFN- γ	interferon-gamma
IgVH	variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu
IL-6	interleukin-6
IL-8	interleukin-8
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
LDT	doba zdvojnásobení počtu lymfocytů (lymphocyte doubling time)
MCL	lymfom z pláštěvé zóny (mantle cell lymphoma)
MRN	minimální reziduální nemoc
MZL	lymfom z buněk marginální zóny (marginal zone lymphoma)
NCI-WG	National Cancer Institute – Sponsored Working Group
NYHA	New York Heart Association
O+CLB	ofatumumab, chlorambucil (léčebný režim)
ORR	celková léčebná odpověď (overall response rate)
OS	celkové přežití (overall survival)
PET/CT	hybridní zobrazování pozitronovou emisí a výpočetní tomografií
PD	progressivní choroba (progressive disease)
PFS	období do progresu (progression-free survival)

PI3K	fosfatidylinozitol-3-kináza (phosphoinositide 3-kinase)
PR	parciální remise (partial remission)
SD	stabilní choroba (stable disease)
SIR	standardní infuzní reakce (standard infusion reaction)
SLL	lymfom z malých lymfocytů (small lymphocytic lymphoma)
SmIg	povrchové imunoglobuliny (surface immunoglobulins)
SPC	souhrn údajů o přípravku (summaries of product characteristics)
TAT	trombin-antitrombinový komplex (thrombin-antithrombin complex)
TF	tkáňový faktor (tissue factor)
TNF- α	tumor nekrotizující faktor alfa (tumor necrosis factor alpha)
<i>TP53</i>	gen kódující protein p53 (tumor protein p53)
VTE	žilní tromboembolismus (venous thromboembolism)
WM	Waldenströмова makroglobulinémie (Waldenström's macroglobulinemia)