

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Marta Marčinković

INCIDENCIJA KRONIČNE LIMFOCITNE LEUKEMIJE U PRIMORSKO-GORANSKOJ
ŽUPANIJI U RAZDOBLJU OD 2018. DO 2021. GODINE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Marta Marčinković

INCIDENCIJA KRONIČNE LIMFOCITNE LEUKEMIJE U PRIMORSKO-GORANSKOJ
ŽUPANIJI OD 2018. DO 2021. GODINE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: prof. dr. sc. Toni Valković, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____ pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Duška Petranović, dr. med.

2. prof. dr. sc. Sandra Milić, dr. med.

3. prof. dr. sc. Dubravka Jurišić-Eržen, dr. med.

Rad sadrži 39 stranica, 7 slika, 8 tablica, 40 literaturnih navoda.

Zahvala

Zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Toniju Valkoviću, dr. med. na strpljenju, stručnosti, vodstvu i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada. Veliko hvala mojoj obitelji i svima ostalima koji su bili dio ovog puta.

SADRŽAJ

1.UVOD	1
1.1. DEFINICIJA	1
1.2. EPIDEMIOLOGIJA	1
1.3. ETIOLOGIJA	1
1.4. ETIOPATOGENEZA	2
1.4.1 Genetski defekti i interakcije mikrokoliša	3
1.4.2. Struktura receptora B stanica	3
1.4.3. BCR signali generirani u stanicama kronične limfocitne leukemije	4
1.4.4. Razvoj i evolucija kronične limfocitne leukemije	4
1.5. KLINIČKA SLIKA	5
1.6. DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK	6
1.6.1. PERIFERNA KRV	6
1.6.2. IMUNOFENOTIPIZACIJA	7
1.6.3. LIMFNI ČVOR	7
1.6.4. KOŠTANA SRŽ	7
1.7. KLINIČKA KLASIFIKACIJA	8
1.7.1. RAI KLINIČKA KLASIFIKACIJA	8
1.7.2. BINET KLINIČKA KLASIFIKACIJA	9
1.7.3. KRITERIJI ZA PROCJENU UKUPNE TUMORSKE MASE (TTM)	10
1.8. LIJEČENJE	10
1.8.1. INHIBITORI BRUTONOVE TIROZIN KINAZE	12
1.8.2. BCL-2 INHIBITORI	12
1.8.3. MONOKLONSKA PROTUTIJELA	13

1.8.4. ANALOZI PURINA	13
1.8.5. ALKILIRAJUĆA SREDSTVA	13
1.8.6. KOMBINIRANA TERAPIJA	14
1.8.7. ANTINEOPLASTIČNO LIJEČENJE.....	14
1.9. ODGOVOR NA LIJEČENJE	15
2. SVRHA RADA.....	16
2.1. HIPOTEZE.....	16
3. ISPITANICI I POSTUPCI	17
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	18
4.1. BROJ NOVOOBOLJELIH OD KLL U PRIMORSKO-GORANSKOJ ŽUPANIJI OD 2018. DO 2021. GODINE	18
4.2. SPOLNA RAZDIOBA OBOLJELIH OD KLL U PRIMORSKO-GORANSKOJ ŽUPANIJI OD 2018. DO 2021. GODINE.....	19
4.3. OPĆA STOPA INCIDENCIJE KLL U PRIMORSKO-GORANSKOJ ŽUPANIJI OD 2018. DO 2021. GODINE.....	20
4.4. SPOLNO SPECIFIČNA STOPA INCIDENCIJE KLL U PRIMORSKO- GORANSKOJ ŽUPANIJI OD 2018. DO 2021. GODINE	22
4.5. DOBNO SPECIFIČNA STOPA INCIDENCIJE KLL U PRIMORSKO-GORANSKOJ ŽUPANIJI OD 2018. DO 2021. GODINE	23
5. RASPRAVA	25
6. ZAKLJUČAK.....	28
7. SAŽETAK	29
8. SUMMARY	30
9. LITERATURA	31
10. ŽIVOTOPIS.....	38

Popis skraćenica i akronima

KLL – kronična limfocitna leukemija

MBL – monoklonalna B-limfocitoza

SLL – limfom malih stanica

BCR – B stanični receptor

iwCLL – od engl. “International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia”

TTM – totalna tumorska masa

BTK – Brutonova tirozin kinaza

FCR – fludarabin, ciklofosfamid, rituksimab

PGŽ – Primorsko-goranska županija

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA

Kronična limfocitna leukemija (KLL) imfoproliferativna je bolest karakterizirana monoklonskom proliferacijom zrelih, ali disfunkcionalnih limfocita B. B-stanična kronična limfocitna leukemija i srodni poremećaji (monoklonalna B-limfocitoza - MBL i limfom malih stanica (SLL, od engl. *small lymphocytic lymphoma*)) definirani su prisutnošću zrelih klonalnih B-limfocita s tipičnim imunofenotipom u perifernoj krvi, koštanoj srži i limfoidnim organima koji predstavljaju jedan nosološki entitet. Danas se smatra da su ti entiteti zapravo isti spektar bolesti s različitim kliničkim manifestacijama (1,2).

1.2. EPIDEMIOLOGIJA

KLL je najčešći oblik leukemije odraslih osoba u zapadnim zemljama, s incidencijom približno 6 slučajeva na 100 000 ljudi godišnje (2). Srednja dob pri postavljanju dijagnoze globalno raste te trenutno iznosi 70 godina, s predominacijom muškaraca od otprilike 2:1 slučajeva. Incidencija KLL varira ovisno o geografskom položaju i rasi. Najčešće se javlja u bijele rase dok je iznimno rijetka kod žute rase (3). Prevalencija će se u budućnosti vjerojatno povećati zbog demografskih promjena u društvu. Štoviše, čini se da se udio mlađih pacijenata s ranim stadijem KLL i minimalnim simptomima povećava zbog sve češćih pretraga krvi koje su provedene iz nekih drugih medicinskih razloga (4).

1.3. ETIOLOGIJA

Iako točan uzrok KLL i dalje nije poznat: postoje određeni predisponirajući čimbenici koji mogu precipitirati nastanak iste. Kao najvjerojatniji uzroci spominju se genski faktori, dob, spol te stečeni imunološki defekti.

Genski čimbenici nesumnjivo pridonose sklonosti bolesti: čak 9 % pacijenata ima rođaka s KLL. Osim toga, srodnici u prvom koljenu bolesnika s KLL imaju 8,5 puta veći rizik od razvoja ove bolesti (5).

Genske promjene u KLL mogu uključivati kromosomske promjene, mutacije, promjene u ekspresiji miRNK i epigenetske modifikacije. Približno 80 % pacijenata s KLL nosi barem jednu od četiriju uobičajenih kromosomskih promjena: deleciju u kromosomu 13q14.3 del(13q), del(11q), del(17p) i trisomiju 12 (5). Del(13q) najčešća je citogenetska aberacija koja se očituje u više od 50 % bolesnika, a povezana je s benignim tijekom bolesti te ima vrlo povoljnu prognozu. Unutar ove izbrisane regije nalazi se klaster DLEU2-mir-15-16, koji regulira ekspresiju proteina koji mogu inhibirati apoptozu ili koji su uključeni u napredovanje staničnog ciklusa (5). Del(17p) nalazi se u 7 % pacijenata i povezana je s gubitkom tumor supresorskog gena TP53 dok se del(11q) nalazi u 18 % pacijenata i često je povezana s promjenama u ATM-u (protein kinaza koja kodira protein uključen u popravak DNK) (6); svaka od ovih kromosomskih promjena povezana je s nepovoljnim kliničkim ishodom. Trisomija 12 nalazi se u 16 % bolesnika s KLL i povezana je s osrednjom prognozom (6).

Primjenom sekvenciranja cijelog egzoma na KLL unaprijeđena su naša razumijevanja genske heterogenosti KLL te je ustanovljeno da KLL sadrži visok stupanj genske varijabilnosti. Iz raznih studija uočene su ponavljajuće somatske mutacije u genima koji imaju ulogu u oštećenju DNK (na primjer, TP53 i ATM), obradi mRNA (na primjer, SF3B1 i XPO1), modificiranju kromatina (na primjer, HIST1H1E, CHD2 i ZMYM3), WNT signalizaciji, Notch signalizaciji (na primjer, NOTCH1) i upalnim putovima (na primjer, MYD88) (7,8).

Osim prethodno navedenih čimbenika na koje sam čovjek ne može utjecati, postoje i razni okolišni čimbenici poput zračenja i kemoterapije. Iako su ovi čimbenici još poznati kao leukemogeni činioci, još uvijek malo je dokaza koji upućuju na njihovu direktnu vezu s razvojem KLL (5,9). S druge strane, postoje jasni dokazi koji sugeriraju da bi izloženost insekticidima mogla biti čimbenik rizika za razvoj KLL (5).

1.4. ETIOPATOGENEZA

Zloćudne stanice u KLL zreli su B limfociti koji ekspimiraju antigen T-stanica CD5, antigene B stanica CD19, CD20 i CD23 i niske razine površinskih IgM i IgD. Obilježje ovih stanica njihova je rezistencija na apoptozu, koja se čini glavnim razlogom njihova neumoljiva nakupljanja (9,10).

1.4.1 Genetski defekti i interakcije mikrookoliša

KLL potaknuta je kombinacijom genskih defekata i interakcija mikrookoliša. Najčešće genske promjene su del (13q), del (11q), trisomija kromosoma 12 i del (17p). Ove kromosomske abnormalnosti pružaju važne prognostičke informacije, pri čemu su del11q22 i 17p13 povezani sa značajno kraćim preživljenjem u usporedbi s pacijentima s normalnim kariotipom ili izoliranim del13q14 ili trisomijskim aberacijama kromosoma 12 koji imaju nešto povoljniju prognozu (10). Pojava sekvenciranja sljedeće generacije zajedno s analizom broja kopija gena omogućila je identifikaciju dodatnih rekurentnih genskih lezija u KLL. Geni za koje je utvrđeno da su najčešće mutirani su TP53, NOTCH1, SF3B1, BIRC3 i MYD88 (10). Uz navedene genske defekte, vjeruje se da brojne interakcije mikrookoliša doprinose razvoju bolesti. Te se interakcije javljaju prvenstveno u specijaliziranim strukturama u limfnim čvorovima i koštanoj srži, nazvanim centri proliferacije, gdje su KLL stanice u bliskom kontaktu s različitim elementima mikrookoliša uključujući T stanice, mezenhimalne stromalne stanice, *nurse like* stanice i folikularne dendritične stanice. Leukemijske stanice primaju signale o proliferaciji i preživljavanju od navedenih staničnih elemenata mikrookoliša različitim interakcijama liganda/receptora: CD40L/CD40, VCAM-1/VLA-4, BAFF/BAFF-R, APRIL/TACI, CXCL12/CXCR4 i CD31/CD38 (10).

1.4.2. Struktura receptora B stanica

Osim signala dobivenih iz staničnih elemenata mikrookoliša, KLL stanice također primaju važne signale koje potiču njihov rast putem B staničnih receptora (BCR). BCR je signalni kompleks koji se nalazi na površini B stanica, a sastoji se od molekule membranskog imunoglobulina (IG) odgovorne za prepoznavanje antigena i signalne jedinice koja se sastoji od heterodimera proteina CD79a (Ig α) i CD79b (Ig β). IG molekula sastoji se od dvaju identičnih teških lanaca (HC) i dvaju identičnih lakih lanaca (LC). Svaki od ovih lanaca može se podijeliti na varijabilnu (V) i konstantnu (C) regiju. V regija dio je molekule koji se veže na antigen dok C regija ima efektorske funkcije. Svaka V regija sastoji se od četiriju područja relativno ograničene raznolikosti, poznatih kao okvirne regije (FR) i triju područja sa značajnom različitošću sekvenci, poznatih kao regije koje određuju komplementarnost (CDR) (10).

1.4.3. BCR signali generirani u stanicama kronične limfocitne leukemije

BCR signalizacija igra ključnu ulogu u patogenezi KLL. Ona pokreće puteve koji upravljaju sudbinom normalnih ili leukemijskih B stanica. BCR aktivira kinaze, kao što su splenična tirozin kinaza (SYK) i SRC kinaza LYN, koje fosforiliraju aktivacijske motive bazirane na imunoreceptoru tirozina (ITAM), konkretno CD79a i CD79b. Fosforilacija CD79a i CD79b omogućuje regrutiranje adapterskih proteina i drugih kinaza, kao što je Brutonova tirozin kinaza ili fosfatidilinozitol 3-kinaza (PI3K), u kompleks dodatne molekule BCR. Aktivacija ovih signalnih molekula dovodi do nizvodne aktivacije AKT/mTOR, NF- κ B i/ili ERK (kinaze regulirane izvanstaničnim signalom). Studije provedene na stanicama KLL pokazale su da se BCR signalizacija može poboljšati ζ -povezanim proteinom od 70 kD (ZAP-70), koji je izražen u približno polovine svih slučajeva KLL, posebno u onih koji imaju agresivni oblik bolesti (11). ZAP-70 može poboljšati BCR signalizaciju u KLL neovisno o njegovoj kinaznoj aktivnosti, već olakšavajući regrutiranje drugih kinaza, kao što je SYK, u BCR kompleks (11). U svakom slučaju, pojačani signalni potencijal koji pruža ekspresija ZAP-70 vjerojatno objašnjava njegovu povezanost s agresivnom bolešću. Stimulacija KLL aktivacijom BCR signalizacije ili kokulturom s pomoćnim stanicama, kao što su *nurse like* stanice, može poboljšati ekspresiju važnih kemokina, CCL3 i CCL4. Oslobođanje ovih kemokina privlači u mikrookruženje dodatne pomoćne stanice, kao što su regulatorne T stanice. Aktivirane stanice KLL izolirane iz limfnih čvorova izražavaju visoke razine CCL3 i CCL4, što sugerira da BCR signalizacija igra važnu ulogu u stvaranju mikrookoliša koje zauzvrat podržava rast i preživljavanje leukemijskih stanica (11).

1.4.4. Razvoj i evolucija kronične limfocitne leukemije

Podatci predstavljeni u prethodnim odjeljcima sugeriraju da je patogeneza KLL složen proces koji se odvija u više koraka, a sastoji se od nekoliko različitih faza koje karakterizira stjecanje specifičnih genskih defekata, koji surađuju s različitim signalima mikrookoliša u pokretanju ekspanzije leukemijskih klonova. Primarni genski defekt najvjerojatnije se nalazi na razini hematopoetskih matičnih stanica i predstavlja ili stečenu gensku leziju ili nasljednu gensku predispoziciju. Ovaj nedostatak mogao bi biti odgovoran za pozitivnu selekciju i ekspanziju B stanica koje izražavaju autoreaktivne BCR niskog afiniteta s autonomnim signalnim kapacitetom (10). Dokazi za postojanje takve rane genske lezije potječu iz nedavne studije Kikushigea i sur., koji su transplantirali hematopoetske matične stanice (HSC) izolirane iz koštane srži pacijenata s

KLL u imunodeficientne NSG miševe (12). Ove transplantacije dovele su do rasta populacija oligoklonalnih CD5+ B stanica, što implicira da je sklonost stvaranju klonskih B stanica već prisutna u stadiju HSC u pacijenata s KLL. U sljedećoj fazi, stjecanje genskih lezija primjerice del13q14, rezultiralo bi izrastanjem pojedinačnih klonova sa značajkama MBL. Takve monoklonske ekspanzije mogle bi se dalje potaknuti interakcijama s različitim elementima mikrookoliša, kao što su T stanice, stromalne stanice i *nurse like* stanice. Uloga BCR-a u ovom okruženju mogla bi biti olakšavanje nekih od tih interakcija (10).

1.5. KLINIČKA SLIKA

Većina pacijenata asimptomatska je u trenutku postavljanja dijagnoze i dijagnosticirana je kao rezultat slučajnog nalaza limfadenopatije i/ili leukocitoze/limfocitoze nesigurne etiologije kao dio evaluacije koja prvobitno nije povezana s KLL. Značajan broj pacijenata neće imati nikakve simptome povezane s bolesti dok neki pacijenti mogu osjetiti umor ili ograničenja u svakodnevnom životu. Dio pacijenata susretat će se s ponavljajućim infektivnim komplikacijama, osobito gornjih dišnih putova ili pak sklonošću krvarenju. Noćno znojenje, povišena tjelesna temperatura i nenamjerni gubitak težine veći od 10 % ukupne tjelesne težine u posljednjih 6 mjeseci (B simptomi) - simptomi su koji se rijetko manifestiraju u početnom stadiju, već su znak uznapredovale bolesti (9,13).

Bezbolna limfadenopatija i/ili splenomegalija najčešći su znakovi bolesti koji se utvrde pri fizikalnom pregledu. Uglavnom su povećani cervikalni, supraklavikularni i aksilarni limfni čvorovi koji u bolesnika s KLL općenito nisu fiksirani za podlogu ni palpatorno osjetljivi i vrlo rijetko uzrokuju simptome disfunkcije organa. Ukoliko i postanu bolni, obično ukazuju na superponiranu bakterijsku ili virusnu infekciju ili eventualno Richterov sindrom. Splenomegalija nerijetko se viđa u bolesnika s KLL s posljedičnim hipersplenizmom i trombocitopenijom. Manje uobičajene manifestacije KLL su hepatomegalija, povećanje tonzila, abdominalne mase zbog mezenterične ili retroperitonealne limfadenopatije i infiltracija kože.

Splenomegalija dovodi do povećane sekvestracije eritrocita i trombocita, što rezultira anemijom i trombocitopenijom, a od simptoma mogu se javiti nelagoda i bol u lijevom gornjem kvadrantu trbuha ili rana sitost. Pacijenti s trombocitopenijom mogu se prezentirati modricama, purpurnim podljevim, pa čak i po život opasnim krvarenjima dok se oni s anemijom žale na umor i dispneju.

Zbog nedostatka funkcionalnih B stanica smanjena je sposobnost organizma da stvara protutijela te nastaje hipogamaglobulinemija, a time se i povećava rizik od nastanka infekcije (1,13).

Iako rijetki, opisani su slučajevi gdje je došlo do leukemijske infiltracije brojnih organa, ali oni se javljaju tipično u bolesnika s uznapredovalom bolešću. Leukemijska infiltracija gastrointestinalnog trakta može rezultirati kroničnim proljevom, sideropeničnom anemijom ili malapsorpcijom. Međutim, ova infiltracija sluznice češće je uočena u bolesnika s limfomom plaštenih stanica. U slučaju infiltracije središnje živčanog sustava KLL dolazi do glavobolje, smetenosti, meningizma ili paralize kranijalnih živaca. Nasreću, ova vrsta infiltracije uistinu je rijetka (9). Konačno, u KLL mogu se javiti autoimuna hemolitička anemija i trombocitopenija.

1.6. DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK

U ovom odjeljku bit će prezentirane smjernice objavljene 2018. godine od strane *iwCCL* (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*) koje daju jasne preporuke o tome kako postaviti dijagnozu KLL (14).

1.6.1. PERIFERNA KRV

Prvi kriterij za postavljanje dijagnoze KLL prisutnost je $\geq 5 \times 10^9/L$ monoklonalnih B limfocita u perifernoj krvi u najmanje 3 mjeseca. Klonalnost B limfocita potrebno je potvrditi demonstriranjem restrikcije lakog lanca imunoglobulina (kappa/lambda) pomoću protočne citometrije. Leukemijske stanice koje se nalaze u krvnom razmazu karakteristično su male, zreli limfociti s uskim rubom citoplazme i gustom jezgrom u kojoj se ne mogu razaznati stanične jezgrice. Gumprechtove nuklearne sjene ili stanice poput sjene, pronađene kao stanični ostatci, dodatne su citomorfološke značajke koje se obično povezuju s KLL. Mali postotak većih, atipičnih stanica ili prolimfocita može se naći pomiješan s morfološki tipičnim KLL stanicama (14).

Na KLL ili SLL može se posumnjati u inače zdravih odraslih osoba koje imaju apsolutni porast klonalnih B limfocita, ali koji imaju $< 5 \times 10^9/L$ B limfocita u krvi. Međutim, u odsustvu organomegalije, ili citopenije ili simptoma povezanih s bolešću, prisutnost $< 5 \times 10^9/L$ monoklonalnih B limfocita definira se kao monoklonska B limfocitoza (MBL). Prisutnost

citopenije uzrokovane tipičnom infiltracijom koštane srži postavlja dijagnozu KLL bez obzira na broj B limfocita periferne krvi ili zahvaćenost limfnih čvorova (14).

Definicija SLL zahtijeva prisutnost limfadenopatije i odsutnost citopenije uzrokovane klonalnom infiltracijom srži. Dodatno, broj monoklonskih B limfocita u perifernoj krvi trebao bi biti $<5 \times 10^9/L$. Kod SLL-a dijagnoza treba biti potvrđena patohistološkom evaluacijom bioptata limfnog čvora ili drugih tkiva (15,16).

1.6.2. IMUNOFENOTIPIZACIJA

Imunofenotipizacija laboratorijska je pretraga koja određuje površinske stanične markere odnosno u ovom slučaju klasične imunofenotipske biljege KLL. KLL stanice eksprimiraju površinski antigen CD5 zajedno s antigenima B-stanica CD19, CD20 i CD23. Razine membranskog imunoglobulina (IG), CD20 i CD79b niske su u usporedbi s onima koje se nalaze na normalnim B stanicama. Svaki klon stanica leukemije ograničen je na ekspresiju ili κ ili λ lakih lanaca imunoglobulina. Međutim, ekspresija CD5 nije specifična za KLL jer se primjećuje i kod drugih limfoidnih maligniteta. Pozitivitet na navedene stanične biljege CD19, CD5, CD20, CD23, uz restrikciju ili κ ili λ lakih lanaca imunoglobulina, dovoljni su za postavljanje dijagnoze (14).

1.6.3. LIMFNI ČVOR

Iako može biti od velike pomoći, sama biopsija limfnog čvora nije nužna za postavljanje dijagnoze KLL. Uzorak dobiven aspiracijom analizira se citološki i/ili protočnom citometrijom. Također, uzorak se može dobiti i *core* biopsijom („biopsija debelom iglom”) ali u tom slučaju isti ide na patohistološku obradu (17).

1.6.4. KOŠTANA SRŽ

Aspiracija koštane srži i biopsija kosti često se rade kao dio dijagnostičke obrade ili prije liječenja. Premda nisu potrebni za dijagnozu, ovim postupcima možemo dobiti vrijedne prognostičke informacije. Za KLL tipično je da u normocelularnom/hipercelularnom aspiratu koštane srži više od 30 % svih stanica s jezgrom čine limfoidne stanice. Nadalje, u uzorcima biopsije koštane srži prepoznata su tri infiltrativna obrasca limfocita: nodularni, intersticijski i difuzni. Taj opseg i obrazac infiltracije srži odražava koliko je opterećenje tumorom. Studije su pokazale da pacijenti

s difuznim uzorkom na biopsiji obično imaju uznapredovalu bolest s lošom prognozom dok nodularni i intersticijski uzorci („nedifuzna" kategorija) imaju mnogo bolju prognozu (14).

1.7. KLINIČKA KLASIFIKACIJA

Nakon dijagnoze, sljedeći korak procjena je stadija tj. proširenosti bolesti. Određivanje stadija temelji se na kliničkoj (fizikalni pregled) i hematološkoj (rezultati krvne slike) evaluaciji (2). Klinički stadiji predstavljaju jednostavan alat za kliničku procjenu proširenosti bolesti. Postoje dva sustava klasifikacije u općoj upotrebi, a to su klasifikacija prema Rai koja se koristi u Sjevernoj Americi i klasifikacija prema Binetu koja se uglavnom koristi u Europi (13). Oba sustava klasifikacije jednostavna su i jeftina te ih liječnici diljem svijeta mogu lako i dosljedno primijeniti. Određivanje stadija bolesti pruža korisne informacije, kako za kliničara tako i za pacijenta. Stadij bolesti sugerira najvjerojatniji ishod odnosno služi za procjenu očekivanoga prosječnog preživljenja. Osim toga, klasificiranjem bolesti identificiraju se pacijenti koji bi imali korist od liječenja.

1.7.1. RAI KLINIČKA KLASIFIKACIJA

Klinička klasifikacija prema RAI oslanja se isključivo na fizikalni pregled i kompletnu krvnu sliku te ne zahtijeva dodatne slikovne pretrage. Rai sustav stratificira pacijenata u tri rizične skupine: one s niskim rizikom, srednjim rizikom i visokim rizikom. Rizične skupine dalje se dijele u pet stadija koji su karakterizirani određenim kliničkim obilježjima sa značajnim razlikama u procijenjenom prosječnom preživljenju (18).

Tablica 1. Klasifikacija prema RAI

RIZIK	STADIJ	KLINIČKA OBILJEŽJA	PROSJEČNO PREŽIVLJENJE
Niski	0	Limfocitoza	> 12,5 godina

Umjeren	I	Limfocitoza + limfadenopatija	8 godina
	II	Limfocitoza + splenomegalija ili hepatomegalija ± limfadenopatija	5 godina
Visoki	III	Limfocitoza + anemija (Hgb <11 g/dL)	2 godine
	IV	Limfocitoza + trombocitopenija (trombociti <100x10 ⁹ /L)	1 godina

Prema: K R Rai, A Sawitsky, E P Cronkite, A D Chanana, R N Levy, B S Pasternack. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia.

Dostupno s URL adrese: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1139039/>

1.7.2. BINET KLINIČKA KLASIFIKACIJA

Klinička klasifikacija prema Binetu temelji se na broju regija s palpatornim/uvećanim limfnim čvorovima i na prisutnosti anemije ili trombocitopenije u kompletnoj krvnoj slici. Binetov sustav klasificira pacijente u tri stadija: A, B i C kod kojih postoje značajne razlike u kliničkoj manifestaciji i posljedično prosječnom preživljenju. Kako bi se odredio Binet stadij, fizikalnim se pregledom procjenjuju određena mjesta: zahvaćenost cervikalnih, aksilarnih i ingvinalnih limfnih čvorova te slezene i jetre (20,21).

Tablica 2. Klasifikacija prema Binetu

STADIJ	KLINIČKA MANIFESTACIJA	PROSJEČNO PREŽIVLJENJE
A	< 3 limfne regije zahvaćene, bez anemije i trombocitopenije	> 12 godina
B	3 ili > 3 limfne regije zahvaćene, bez anemije i trombocitopenije	7 godina
C	Anemija (Hgb <10 g/dL) i/ili trombocitopenija (trombociti <100 × 10 ⁹ /L)	2 godine

Prema: Kanti R Rai, MDStephan Stilgenbauer, MD. Staging and prognosis of chronic lymphocytic leukemia. Dostupno s URL adrese:

<https://www.uptodate.com/contents/staging-and-prognosis-of-chronic-lymphocytic-leukemia>

1.7.3. KRITERIJI ZA PROCJENU UKUPNE TUMORSKE MASE (TTM)

Totalna (ukupna) tumorska masa (TTM, od engl. *Total Tumor Mass*) parametar je u KLL koji omogućuje procjenjivanje raspodjele tumorske mase u organizmu, odnosno u tri osnovna odjeljka. TTM zbroj je kvadratnog korijena broja limfocita periferne krvi po nanolitru, promjera najvećega palpabilnog limfnog čvora u centimetrima i povećanja slezene ispod lijevoga rebrenog luka u centimetrima. Na ovaj način mjeri se veličina tumora neovisno o insuficijenciji mijelopoetice (22). Pacijenti s visokim vrijednostima ukupne tumorske mase ($TTM > 9,0$) imali su očekivani medijan preživljavanja od 2,5 godine dok kod pacijenta s niskim vrijednostima ukupne tumorske mase ($TTM < 8,9$) očekivano preživljenje iznosi više od deset godina (23). Osim što nam pomaže u predviđanju očekivanog preživljenja, TTM je kvantitativna varijabla koja je korisna za procjenu terapijskoga efekta kao i za procjenu progresije bolesti.

Tablica 3. Klasifikacija TTM

ODJELJAK	PREDSTAVNIK	VELIČINA
TM ₁ - koštana srž i periferna krv	Broj limfocita (periferna krv)	$\sqrt{Nly/nl}$
TM ₂ - limfni čvorovi	Promjer najvećeg palpabilnog limfnog čvora	Cm
TM ₃ - slezena	Palpabilna slezena (ispod lijevog rebrenog luka)	Cm
TTM	TM ₁ +TM ₂ +TM ₃	

Prema: Branimir Jakšić, Branko Vitale. Total Tumour Mass Score (TTM): a New Parameter in Chronic Lymphocytic Leukaemia. Dostupno s

URL adrese: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.1981.tb07243.x>

1.8. LIJEČENJE

Budući da se u liječenju KLL koriste lijekovi koji mogu biti izrazito toksični, važno je da se ono započne tek kada su zadovoljeni određeni uvjeti za to. Kako je riječ o indolentnoj malignoj neoplazmi, ne zahtijevaju svi pacijenti s KLL liječenje u trenutku postavljanja dijagnoze (24). Bolesnike s asimptomatskom ranom bolešću (Rai 0, Binet A) treba isključivo pratiti bez terapije

osim u slučaju pojave simptoma povezanih s bolešću ili jasnih dokaza o napredovanju bolesti (14). Prema preporuci iwCLL-a smjernice su za početak terapije sljedeće:

1. Simptomi povezani s bolešću:
 - gubitak težine >10 % ukupne tjelesne težine u posljednjih 6 mjeseci
 - ekstremni umor
 - temperatura > 38°C koja traje dulje od 2 tjedna bez dokazane infekcije
 - noćno znojenje koje traje dulje od mjesec dana bez dokazane infekcije.
2. Progresivno zatajivanje srži koje se očituje razvojem ili pogoršanjem anemije i/ili trombocitopenije. Granične razine Hb <100 g/L ili broj trombocita <100 × 10⁹/L općenito se smatraju indikacijom za liječenje.
3. Masivna (>6 cm ispod lijevog rebrenog luka), progresivna ili simptomatska splenomegalija.
4. Masivna (> 10 cm u promjeru), progresivna ili simptomatska limfadenopatija.
5. Simptomatska ili funkcionalna ekstrapnodalna zahvaćenost (npr. koža, bubrezi, pluća, kralježnica).
6. Autoimune komplikacije uključujući anemiju ili trombocitopeniju koje slabo reagiraju na kortikosteroide.
7. Progresivna limfocitoza s porastom većim od 50 % u razdoblju od 2 mjeseca ili udvostručenje broja limfocita u periodu manjem od 6 mjeseci.

Kako bi se započelo s liječenjem, mora biti zadovoljen barem jedan od prethodno navedenih kriterija (14). Pacijentima s ranim, asimptomatskim stadijem bolesti svaka se tri mjeseca radi kompletna krvna slika uz klinički pregled. Nakon dvanaest mjeseci, na temelju tih procjena može se donijeti jasna odluka o tome ima li pacijent agresivnu bolest. Interval pregleda može se produžiti za one s klinički stabilnom bolešću, a liječenje je indicirano za one koji u bilo kojem trenutku razviju „aktivnu bolest“ (24).

Ne postoji dogovoreni jedinstveni standardni režim liječenja za sve pacijente sa simptomatskim ili uznapredovalim KLL. Postoji nekoliko početnih mogućnosti liječenja. Odabir između ovih terapija vrši se na temelju karakteristika bolesnika i tumora, preferencija pacijenta te ciljeva terapije. Ovi različiti pristupi uključuju sljedeće agense, koji se obično daju u kombinaciji:

- inhibitori Brutonove tirozin kinaze (BTK), npr. ibrutinib, akalabrutinib
- inhibitor BCL-2 venetoklaks
- monoklonska protutijela (npr. rituksimab, ofatumumab, obinutuzumab)
- analozi purina (npr. fludarabin, pentostatin)
- alkilirajuća sredstva (npr. klorambucil, ciklofosamid, bendamustin) (25).

1.8.1. INHIBITORI BRUTONOVE TIROZIN KINAZE

Inhibicija BTK revolucija je u liječenju KLL. BTK je molekula pozicionirana unutar signalne kaskade B-staničnog receptora (BCR) koja regulira višestruke stanične procese uključujući proliferaciju, diferencijaciju, apoptozu i staničnu migraciju te je neophodna za normalan razvoj i preživljavanje B-stanica. Ibrutinib je selektivni ireverzibilni inhibitor BTK, koji je kao pojedinačni lijek indiciran za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim KLL. Najčešći razlog prekida primjene ibrutiniba je toksičnost. Neželjeni učinci u bolesnika s KLL liječenim ibrutinibom, koji dovode do prekida liječenja su fibrilacija atrijska, infekcije i citopenija, krvarenja, kao i bolovi u zglobovima/kostima, grčevi u mišićima ili hipertenzija (26). Postoji i nova generacija inhibitora BTK koju čine akalabrutinib, zanubrutinib, tirabrutinib, vekabrutinib i fenebrutinib. Većina njih još uvijek prolazi klinička ispitivanja dok je akalabrutinib odobren za liječenje KLL (26).

1.8.2. BCL-2 INHIBITORI

Venetoklaks je visoko selektivan inhibitor BCL-2. Monoterapija je indicirana za liječenje KLL u prisutnosti delecije 17p i/ili mutacije TP53 u odraslih pacijenata koji nisu prikladni za BTK inhibitore (2). Venetoklaks se može koristiti i u kombinaciji s obinutuzumabom ili rituksimabom kao još jedna opcija za prethodno neliječeni i liječeni KLL. Posebno je koristan za bolesnike s komorbiditetima (npr. fibrilacija atrijska, teška krvarenja u anamnezi) ili popratnim lijekovima (npr. antikoagulansi) koji ih čine lošim kandidatima za ibrutinib (25). Većina bolesnika s KLL liječenih venetoklaksom pokazuje brzo smanjenje tumorskog opterećenja u krvi, čvorovima i koštanoj srži, uz poboljšanje tijekom vremena. Venetoklaks povećava rizik od sindroma lize tumora, ali ova se komplikacija rijetko opaža pri trenutno testiranim dozama i uglavnom se opaža u laboratorijskom obliku (26). Venetoklaks se općenito dobro podnosi, a najčešća nuspojava je neutropenija. Ostale

uočene nuspojave uključuju proljev, infekcije gornjih dišnih putova, mučninu, anemiju, trombocitopeniju i febrilnu neutropeniju. Uočeno je da su navedene nuspojave češće ukoliko se venetoklaks koristi u kombinaciji s nekim drugim lijekom (26).

1.8.3. MONOKLONSKA PROTUTIJELA

CD20 je aktivirani, glikozilirani fosfoprotein izražen na površini zrelih B-stanica. Protein nema poznati prirodni ligand i djeluje kao kalcijev kanal u staničnoj membrani. Kako je CD20 izražen na većini malignih bolesti B-stanica, uvođenje rituksimaba anti-CD20 protutijela 1998. poboljšalo je liječenje KLL (4). Rituksimab je mišje anti-CD20 monoklonsko antitijelo koje se uglavnom koristi u kombinaciji s drugim kemoterapeutima. Obinutuzumab i ofatumumab ljudska su anti-CD20 monoklonska protutijela koja se kao i rituksimab koriste u kombinacijama jer kao monoterapija nisu dovoljno aktivni i potrebne su izrazito visoke doze kako bi se postigla učinkovitost (2).

1.8.4. ANALOZI PURINA

Fludarabin je analog purina, jedan iz skupine kemoterapijskih lijekova poznatih kao antimetaboliti. Ovi lijekovi zaustavljaju stvaranje i popravak DNK u stanicama. Stanice raka trebaju stvoriti i popraviti DNK kako bi mogle rasti i razmnožavati se. Fludarabin se koristi u liječenju KLL u bolesnika s adekvatnom proizvodnjom zdravih krvnih stanica. Prvo liječenje KLL-ovim lijekom treba započeti isključivo u bolesnika s uznapredovalom bolešću koji imaju simptome povezane s bolešću ili dokazanu progresiju bolesti (2). Fludarabin se također koristi u kombiniranoj terapiji.

1.8.5. ALKILIRAJUĆA SREDSTVA

Terapija temeljena na klorambucilu obično se ne koristi za početno liječenje KLL-a jer su randomizirana ispitivanja ciljanih agensa (npr. ibrutinib, acalabrutinib, venetoklaks) pokazala sličnu podnošljivost, a puno bolju učinkovitost (25). Međutim, male doze ovog lijeka danas se i dalje koriste u kombinacijama s drugim lijekovima. Bendamustin je citotoksično sredstvo koje se koristi kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje KLL-a u slučajevima kada kombinirana kemoterapija koja sadrži fludarabin nije prikladna (2).

1.8.6. KOMBINIRANA TERAPIJA

FCR (fludarabin, ciklofosfamid, rituksimab) kombinacija je lijekova koja se pokazala vrlo učinkovitom u onih pacijenata koji mogu tolerirati toksičnost kemoterapije (mijelosupresija, infekcije). Zbog toga je u posljednjih 10 godina FCR postao zlatni standard za bolesnike dobrog općeg stanja (2). Ukoliko fludarabin nije primjeren za određenog pacijenta, postoje i kombinacije s bendamustinom iako je dokazano da su one manje učinkovite od FCR. Zbog sve intenzivnijih istraživanja vjeruje se da će kombinacije BCL-2 inhibitora s anti-CD20 antitijelima biti standardna terapija u bliskoj budućnosti (2,25).

1.8.7. ANTINEOPLASTIČNO LIJEČENJE

Postoji nekoliko mogućnosti liječenja. Ukoliko bolesnik ne pokazuje znakove aktivne bolesti, antineoplastična terapija ne preporučuje se, već se bolesnika redovito prati bez terapije. Prva linija liječenja odnosi se na prethodno neliječene pacijente. Svi pacijenti moraju imati kliničke indikacije za početak liječenja (tj. moraju ispunjavati gore navedene kriterije). Odabir terapije ovisi o riziku povezanom s KLL (visok ili nizak) i općem stanju bolesnika (dobro ili loše) (2).

Kod pacijenata bez delecije 17p i mutacije TP53 te s mutiranim genima za teški lanac imunoglobulina koji su dobrog općeg stanja i bez komorbiditeta kao standardna početna terapija preporučuje se FCR (fludarabin, ciklofosfamid, rituksimab) (2). Obično ovu skupinu pacijenata čine osobe mlađe od 65 godina. Liječenje se provodi u 6 ciklusa u razmacima od 28 dana ako pacijenti dobro podnose liječenje. U slučaju da terapija fludarabinom nije prikladna za određenog pacijenta, kao prva linija liječenja može se koristiti i kombinacija bendamustin+rituksimab (25). Osim toga, Europska agencija za lijekove (EMA) nedavno je odobrila kombinaciju venetoklaksa i obinutuzumaba kao prvu liniju terapije za KLL (15).

U starijih pacijenata s brojnim komorbiditetima te posljedično lošim općim stanjem i kod kojih nije prisutna delecija 17p kao ni mutacija TP53, potrebno je modificirati liječenje kako bi se očuvala kvaliteta života. Takvi pacijenti ne podnose dobro agresivni terapijski pristup, stoga se preporuča klorambucil u kombinaciji s jednim od anti-CD20 antitijela, kao standard (25).

Pacijenti s delecijom 17p i/ili mutacijom TP53 pod velikim su rizikom da reagiraju ili ne reagiraju na početno liječenje kemoimunoterapijom, ili da brzo nakon postizanja remisije dođe do relapsa. U tom slučaju, kao i u starijih bolesnika relativno dobrog općeg stanja, ali koji zbog godina nisu kandidati za FCR protokol, preporuka je započeti liječenje ibrutinibom (2).

Ukoliko bolesnik neprikladno reagira na prvu liniju liječenja ili ako dođe do relapse bolesti, provodi se druga linija liječenja. Relaps je primarno povezan s prvom linijom liječenja. U principu, što je dulje razdoblje do relapsa, to je prvotno liječenje bilo učinkovitije. Odluka o provođenju druge linije liječenja općenito bi trebala slijediti iste smjernice kao one koje se koriste za prvu liniju liječenja a prethodno su navedene. Bolesnici s ranim povratom bolesti (unutar dvije godine od provedene prve linije liječenja) smatraju se refraktornim i trebaju se liječiti ibrutinibom ili venetoklaksom, ovisno o tome što je korišteno u prvoj liniji (26). Navedeni lijekovi mogu se primijeniti kao monoterapija ili u kombinaciji s rituksimabom. U slučaju da do relapsa dođe nakon dvije godine od provedene prve linije liječenja, opravdano je ponoviti istu (26).

1.9. ODGOVOR NA LIJEČENJE

Odgovor na liječenje procjenjujemo fizikalnim pregledom i analizom kompletne krvne slike i koštane srži najmanje dva mjeseca nakon završetka terapije. Prema iwCLL kriterijima odgovor na liječenje temelji se na procjeni parametara mase tumora u različitim odjeljcima s jedne strane i parametara za procjenu hematopoetskog sustava s druge strane (14). Odgovor na liječenje može biti kompletna remisija, parcijalna remisija, stabilna bolest, progresivna bolest ili minimalna rezidualna bolest (2).

Kompletna remisija karakterizirana je potpunom odsutnošću limfadenopatije, splenomegalije, hepatomegalije i konstitucijskih simptoma uz stabilizaciju krvnih nalaza (hemoglobin ≥ 110 g/dL, trombociti $\geq 100 \times 10^9/L$, neutrofilni $\geq 1.5 \times 10^9/L$, limfociti $< 4 \times 10^9/L$) i citološki dokazanu normocelularnu koštanu srž (14).

Parcijalna remisija definirana je smanjenjem apsolutnog broja limfocita u krvi za više od 50 % u odnosu na vrijednosti prije započete terapije, zatim smanjenjem stupnja limfadenopatije, splenomegalije i hepatomegalije za 50 % uz normalizaciju vrijednosti krvnih nalaza (14).

Progresivna bolest karakterizirana je barem jednim od sljedećih kriterija: progresija limfadenopatije, novonastala splenomegalija/hepatomegalija ili povećanje navedenih za više od 50 %, pojava citopenije i povećanje apsolutnog broja limfocita za više od 50 % (14).

Stabilnu bolest imaju oni pacijenti koji nisu postigli kompletnu ili parcijalnu remisiju, a ne pokazuju znakove progresije bolesti (nema nikakvog odgovora na liječenje) (14).

Minimalna rezidualna bolest definira se kao broj leukemijskih stanica koje se mogu otkriti u perifernoj krvi ili koštanoj srži nakon liječenja. Nedetektibilna minimalna rezidualna bolest trenutno je definirana kao prisutnost manje od 1 KLL stanice u 10 000 leukocita (27).

2. SVRHA RADA

Cilj rada je analizirati i opisati incidenciju kronične limfocitne leukemije u Primorsko-goranskoj županiji od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2021. godine te odrediti postoji li statistički značajna razlika u broju novooboljelih u dvogodišnjem razdoblju (2018. i 2019. godina) prije COVID-19 pandemije u odnosu na dvogodišnje razdoblje (2020. i 2021. godina) za vrijeme COVID-19 pandemije.

2.1. HIPOTEZE

- 1.) Stopa incidencije KLL u Primorsko-goranskoj županiji podjednaka je onoj u zapadnoj Europi.
- 2.) Incidencija KLL u Primorsko-goranskoj županiji bila je veća u nepandemijskim godinama u usporedbi s pandemijskim godinama.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

U ovom retrospektivnom istraživanju podatci o bolesnicima koji su obrađivani i liječeni zbog kronične limfocitne leukemije na Zavodu za hematologiju Klinike za internu medicinu Kliničkog bolničkog centra Rijeka, dobiveni su analizom medicinske dokumentacije iz bolničkog informacijskog sustava. U istraživanju su obuhvaćeni isključivo pacijenti s prebivalištem u Primorsko-goranskoj županiji. Analizirali su se sljedeći nalazi: citološki nalazi punkcije koštane srži, nalazi imunofenotipizacije stanica koštane srži i periferne krvi te patohistološki nalazi biopsije kosti. Od tog velikog broja pacijenata trebalo je odrediti kod koga je konkretno riječ o novootkrivenoj bolesti, a kod koga se radi o reevaluaciji bolesti ili pak nekoj drugoj limfoproliferativnoj bolesti ili reaktivnoj promjeni. U integriranom bolničkom informacijskom sustavu (IBIS) odredila se kalendarska godina kada je postavljena dijagnoza KLL i shodno tome pacijenti su, čija je dijagnoza postavljena od 01.01.2018. do 31.12.2021., izdvojeni kao ciljna skupina ovoga istraživanja. Obradeni podatci obolijevanja od KLL prikazani su kao opća stopa incidencije (broj novih bolesnika u populaciji u jednoj godini na 100000 stanovnika) i kao stope incidencije specifične za dob i spol na 100000 stanovnika. Korišteni su podatci o broju stanovnika prema popisu stanovništva iz 2021. godine Državnog zavoda za statistiku. Za analizu podataka koristio se program Microsoft Excel. Statistička obrada podataka provedena je uz pomoć statističkog programa MedCalc, inačica 20.110. Za određivanje značajnosti razlike korišten je test za usporedbu dviju stopa incidencija, uz napomenu da se vrijednost $p < 0,05$ smatrala statistički značajnom, a interval pouzdanosti postavljen je na 95 %. Istraživanje je provedeno po svim važećim etičkim i deontološkim normativima čuvajući u svakom trenutku tajnost podataka (Klasa: 003-05/22-1/55, Ur. broj:2170-29-02/1-22-2).

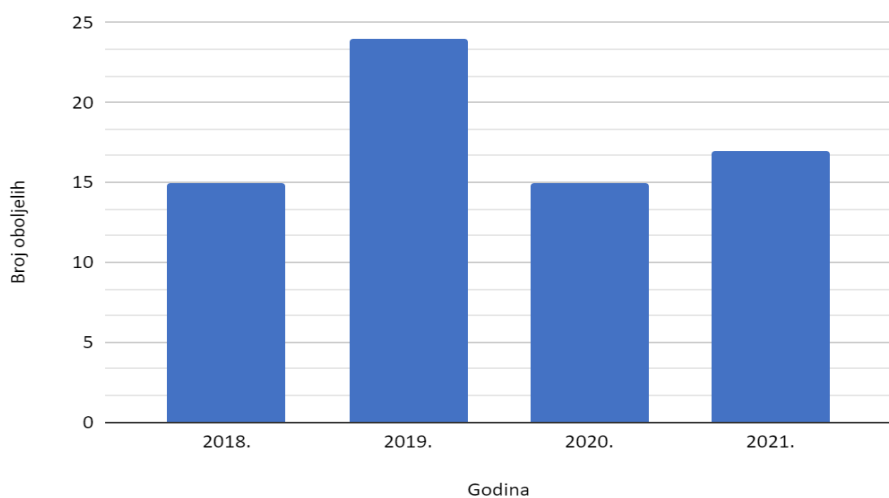
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

4.1. BROJ NOVOOBOLJELIH OD KLL U PRIMORSKO-GORANSKOJ ŽUPANIJI OD 2018. DO 2021. GODINE

Na području Primorsko-goranske županije od 2018. do 2021. godine ukupni broj novooboljelih od KLL iznosio je 71 (Tablica 4). U promatranomu četverogodišnjem razdoblju najveći broj oboljelih zabilježen je 2019. godine (24), a najniži 2018. i 2020. godine (15) dok je 2021. godine taj broj iznosio 17 (Slika 1).

Tablica 4. Broj novooboljelih od KLL u Primorsko-goranskoj županiji od 2018. do 2021. godine

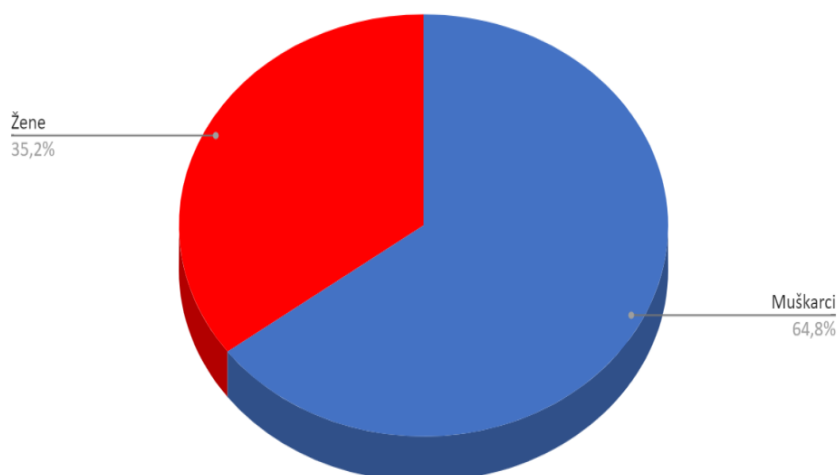
Godina	Broj novooboljelih od KLL		
	Žene	Muškarci	Ukupno
2018.	8	7	15
2019.	9	15	24
2020.	3	12	15
2021.	5	12	17
Ukupno	25	46	71



Slika 1. Apsolutni broj novooboljelih od KLL u Primorsko-goranskoj županiji od 2018. do 2021. godine

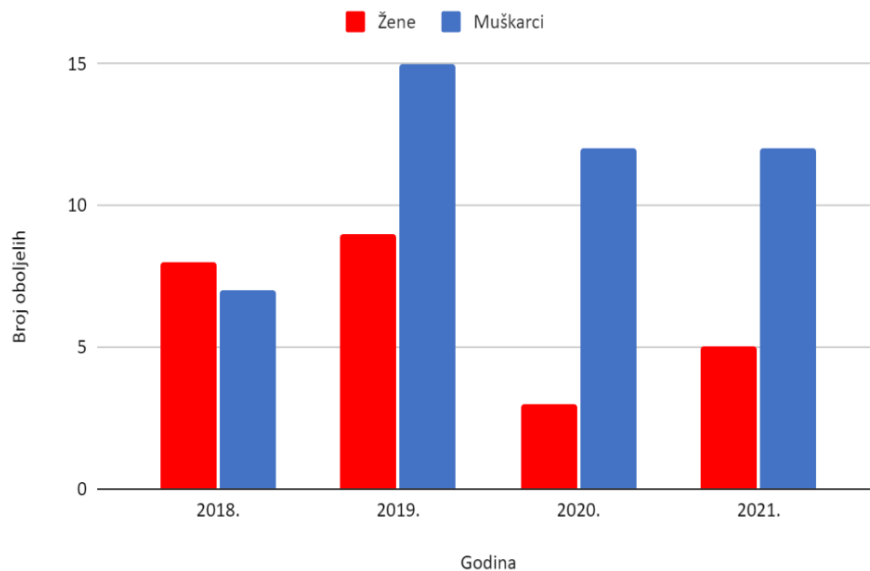
4.2. SPOLNA RAZDIOBA OBOLJELIH OD KLL U PRIMORSKO-GORANSKOJ ŽUPANIJI OD 2018. DO 2021. GODINE

Od ukupnoga broja oboljelih od KLL u Primorsko-goranskoj županiji 46 osoba je muškog spola, što čini 64,8 %, a 25 osoba je ženskog spola s udjelom od 35,2 % (Tablica 4, Slika 2)



Slika 2. Udio oboljelih od KLL u Primorsko-goranskoj županiji od 2018. do 2021. godine prema spolu

U svim promatranim godinama, izuzev 2018. godine, značajno je veći broj oboljelih muškaraca od broja oboljelih žena. Ta razlika u distribuciji posebno se vidi u 2020. godini kada je broj oboljelih muškaraca čak četiri puta veći nego broj oboljelih žena (12:3). (Slika 3).



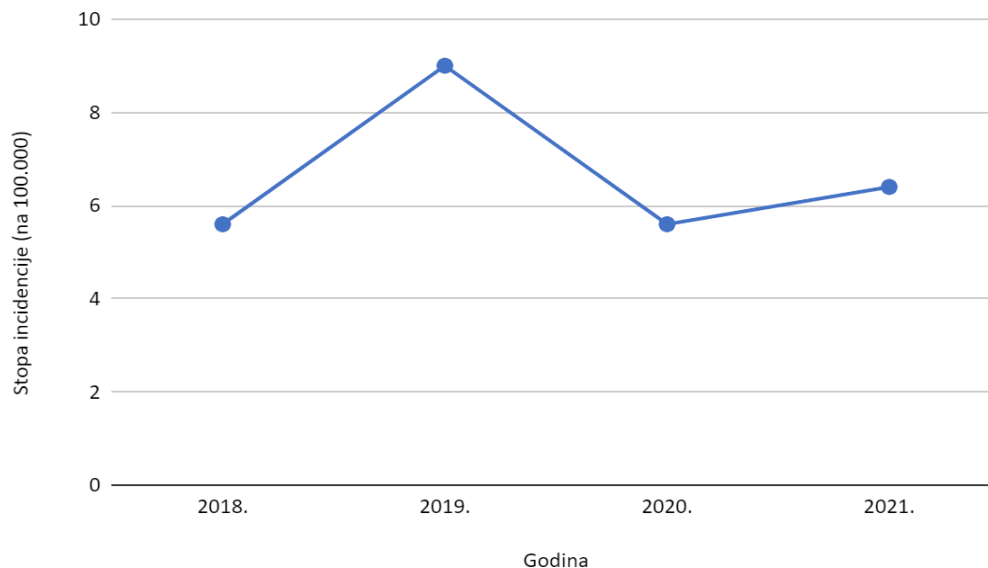
Slika 3. Broj oboljelih od KLL u Primorsko-goranskoj županiji od 2018. do 2021. godine prema spolu

4.3. OPĆA STOPA INCIDENCIJE KLL U PRIMORSKO-GORANSKOJ OD 2018. DO 2021. GODINE

Opća stopa incidencije KLL u 2018. godini iznosila je 5,6/100000. U promatranom razdoblju najviša stopa incidencije bila je 2019. godine kada je iznosila 9/100000. U 2020. godini dolazi do pada stope incidencije te ista iznosi 5,6/100000, a zatim u 2021. godini do ponovnog porasta na 6,4/100000. (Tablica 5, Slika 4).

Tablica 5. Opća stopa incidencije KLL u Primorsko-goranskoj županiji od 2018. do 2021. godine (na 100.000 stanovnika)

Godina	Broj novooboljelih	Stopa incidencije/100000
2018.	15	5,6
2019.	24	9
2020.	15	5,6
2021.	17	6,4



Slika 4. Opća stopa incidencije KLL u Primorsko-goranskoj županiji od 2018. do 2021. godine (na 100000)

Ukupni broj novooboljelih od KLL u četverogodišnjem razdoblju iznosio je 71, a prosječna opća stopa incidencije za promatrano razdoblje (2018. – 2021. godina) iznosila je 6,7/100000. Broj novooboljelih za dvogodišnje razdoblje prije COVID-19 pandemije iznosio je 39, a prosječna opća stopa incidencije bila je 7,3/100000. S druge strane, broj novooboljelih za vrijeme COVID-19 pandemije bio je nešto manji u odnosu na prethodno razdoblje i iznosio je 32 s prosječnom općom

stopom incidencije od 6/100000 (Tablica 6). Statističkom obradom razlika u općoj stopi incidencije između nepandemijskih i pandemijskih godina nije bila značajna ($p=0,4061$) (Slika 5).

Tablica 6. Broj novooboljelih od KLL i opća stopa incidencije u Primorsko-goranskoj županiji za dvogodišnje i četverogodišnje razdoblje

Razdoblje	Broj novooboljelih od KLL	Stopa incidencije/100000
2018. i 2019.	39	7,3
2020. i 2021.	32	6
2018.-2021.	71	6,7

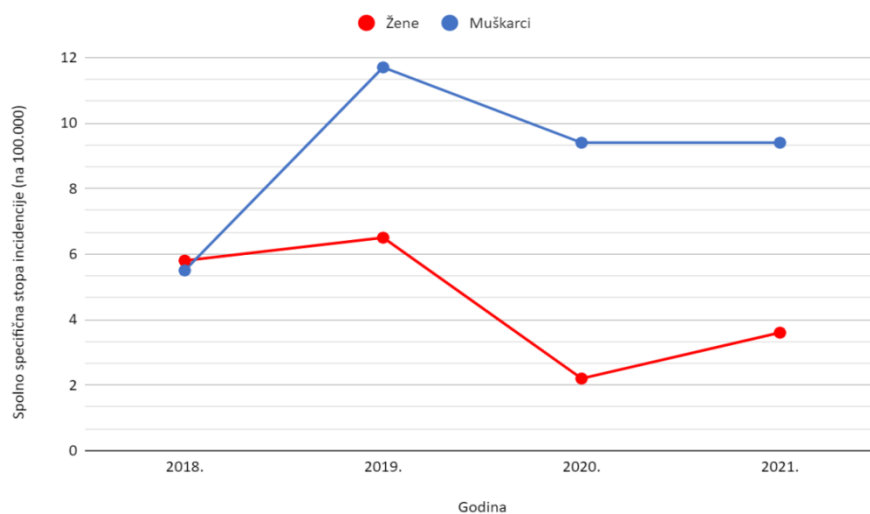
4.4. SPOLNO SPECIFIČNA STOPA INCIDENCIJE KLL U PRIMORSKO-GORANSKOJ ŽUPANIJI OD 2018. DO 2021. GODINE

Tablica 7 prikazuje razliku u stopi incidencije između muškaraca i žena. Stopa incidencije KLL u Primorsko-goranskoj županiji veća je u muškaraca nego u žena u gotovo svim godinama promatranog razdoblja. Iznimka je 2018. godina. Najviša spolno specifična stopa incidencije i za muškarce i za žene bila je 2019. godine, kada je ista za muškarce iznosila 11,7/100000, a za žene 6,5/100000. U 2021. godini ta stopa nešto je manja za oba spola, ali razlika između njih veća je te iznosi 9,4/100000 za muškarce i 3,6/100000 za žene.

Tablica 7. Broj novooboljelih prema spolu i spolno specifična stopa incidencije KLL u Primorsko-goranskoj županiji od 2018. do 2021. godine

Godina	Broj novooboljelih		Spolno specifična stopa incidencije	
	Žene	Muškarci	Žene	Muškarci
2018.	8	7	5,8	5,5
2019.	9	15	6,5	11,7
2020.	3	12	2,2	9,4
2021.	5	12	3,6	9,4

Kretanje stope incidencije KLL u muškaraca i žena varira tijekom godina (Slika 6).



Slika 6. Spolno specifična stopa incidencije KLL u Primorsko-goranskoj županiji od 2018. do 2021. godine (na 100000)

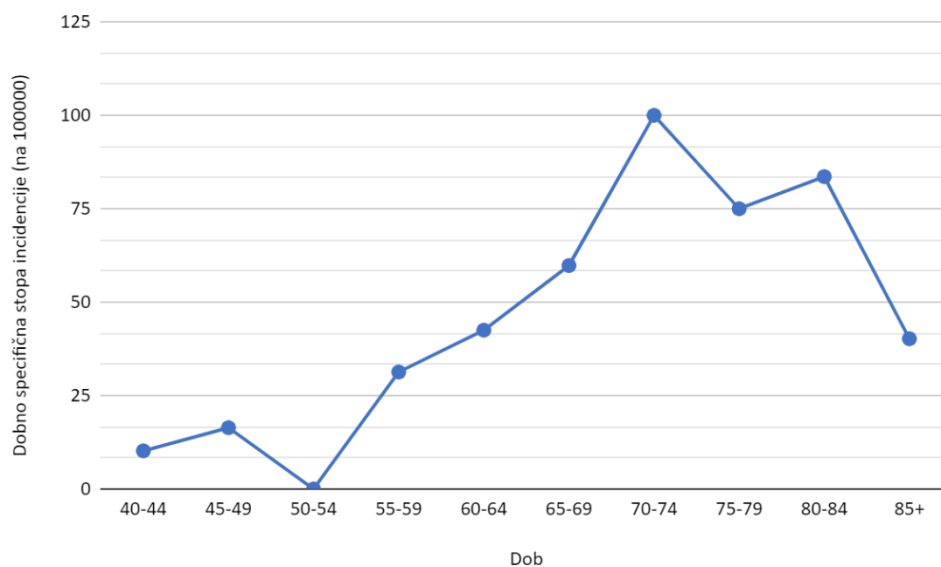
4.5. DOBNO SPECIFIČNA STOPA INCIDENCIJE KLL U PRIMORSKO-GORANSKOJ ŽUPANIJI OD 2018. DO 2021. GODINE

U promatranom četverogodišnjem razdoblju KLL nije se pojavio u osoba mlađih od 40 godina. S porastom životne dobi rasla je i stopa incidencije. Najveći broj novooboljelih nalazi se u dobnoj skupini od 70 do 74 godine (19 oboljelih), potom od 65 do 69 godina (13 oboljelih) i konačno od 75 do 79 godina (8 oboljelih) (Tablica 8). Dobno specifična stopa incidencije za najraniju dob u kojoj su zabilježena 2 slučaja (40 do 44 godina) iznosi 10,2/100000 dok u dobi u kojoj je broj novooboljelih najveći (70 do 74 godina) ista iznosi 100/100000 (Tablica 8, Slika 7). Medijan dobi pri postavljanju dijagnoze za naše ispitanike iznosio je 70 godina.

Tablica 8. Broj i udio oboljelih od KLL u Primorsko-goranskoj županiji od 2018. do 2021. godine prema dobi / dobno specifična stopa incidencije

Dob	Broj novooboljelih	Udio (%)	Dobno specifična stopa incidencije
40-44	2	2,8	10,2
45-49	3	4,2	16,4
50-54	0	0	0
55-59	6	8,4	31,3
60-64	9	12,7	42,5
65-69	13	18,3	59,8
70-74	19	26,8	100
75-79	8	11,3	75,01
80-84	8	11,3	83,6
85+	3	4,2	40,2

Slika 7 prikazuje krivulju kretanja dobno specifične stope incidencije: s porastom dobi raste i stopa incidencije, s pikom u dobi između 70 do 74 godina.



Slika 7. Dobno specifična stopa incidencije KLL u Primorsko-goranskoj županiji od 2018. do 2021. godine (na 100000)

5. RASPRAVA

Analizirajući podatke o incidenciji KLL u Primorsko-goranskoj županiji od 2018. do 2021. godine, uočavamo kako ukupni broj novooboljelih za promatrani period iznosi 71. Najviše je novooboljelih bilo 2019. godine kada je taj broj iznosio 24 dok se u daljnjem tijeku taj broj nešto i smanjio, pa je 2021. godine iznosio 17. Ovim istraživanjem utvrđeno je da je KLL bolest koja pogađa uglavnom stariju populaciju, odnosno da incidencija raste s dobi. Medijan dobi naših ispitanika pri postavljanju dijagnoze iznosio je 70 godina, a samo 7 % pacijenata s novootkrivenom bolesti bilo je mlađe od 50 godina, što odgovara prosječnoj pojavnosti KLL u svijetu. U studijama provedenim u Europi i SAD-u samo je 5 % – 11 % pacijenata s KLL mlađe od 50 do 55 godina u trenutku postavljanja dijagnoze, a medijan dobi u trenutku dijagnoze iznosi 71 godinu, što se uvelike poklapa s dobivenim rezultatima ovog istraživanja (3,28). Dobiveni podatci također se podudaraju i s istraživanjem provedenim u Kanadi od 1998. do 2003. godine na 616 pacijenata, gdje je medijan dobi iznosio 71,5 godina (29).

Spol igra važnu ulogu u epidemiologiji KLL i već je poznato kako je ona češća kod muškaraca nego žena (30). U ovom istraživanju pokazalo se da je dosta veći broj oboljelih muškaraca nego žena (64 %) s omjerom 1,8:1. Promatrajući spolnu preraspodjelu KLL u drugim zemljama, vidi se kako dobiveni rezultati za Primorsko-goransku županiju odgovaraju epidemiološkim karakteristikama iz svjetske literature, gdje je također pojavnost u muškaraca veća. Primjerice, u istraživanju provedenom u Indiji 2017. godine u kojem je sudjelovalo 409 bolesnika s KLL, prevlast je muškaraca, s omjerom muškaraca i žena od 2,4:1 (31). Nadalje, prema istraživanjima u SAD-u KLL je također češća kod muškaraca s omjerom muškaraca i žena od približno 1,7:1 (32). U zemljama zapadne Europe 2002. godine omjer oboljelih muškaraca naspram žena bio je 2,5:1, u zemljama sjeverne Europe 1,7:1, a u zemljama južne Europe, gdje spada i Hrvatska, omjer je iznosio 1,6:1 (33).

Opća stopa incidencije u promatranom četverogodišnjem razdoblju najviše je iznosila 9/100000 (2019. godina), nakon toga bilježi se pad te je 2020. godine bila 5,6/100000. Mogući razlozi tomu su smanjenje ukupnog broja prijema pacijenata u čitavoj bolničkoj mreži koja se reorganizirala tijekom COVID-19 pandemije 2020. godine, i to posebno kada je tijekom nekoliko mjeseci bio na snazi tvrdi *lockdown* i kada su elektivni ambulantni pregledi bili značajno reducirani; zatim

reorganizacija primarne zdravstvene zaštite i konačno nevoljkost ljudi da traže bolničku skrb. Ipak, ovaj pad opće stope incidencije u 2020. godini u odnosu na 2019. godinu ne mora nužno biti povezan s COVID-19 pandemijom već može predstavljati samo normalnu godišnju varijaciju, s obzirom na to da je i 2018. godine utvrđena jednaka opća stopa incidencije kao i 2020 godine. Blagi porast stope incidencije (6,4/100000) opet je zabilježen 2021. godine. Uspoređujući dobivenu stopu incidencije za Primorsko-goransku županiju s istraživanjem provedenim u Njemačkoj godine 2021. gdje je stopa incidencije iznosila 4-5/100000, može se uočiti kako je u Primorsko-goranskoj županiji stopa incidencije KLL te godine bila nešto veća (34). Nadalje, stopa incidencije u SAD-u iznosi 5,3/100000 (35) dok je u Kini je taj broj oko 0,27/100 000 (36). Slično je u Japanu te drugim azijskim zemljama i među Azijatima koji žive u Sjevernoj Americi i Europi (36). U zemljama zapadne Europe stopa incidencije je 5/100000 (37). Također, u Kanadi je opća stopa incidencije iznosila 7,99/100000 u 2003. godini (29). Ovime se potvrđuje činjenica kako je KLL bolest koja je puno učestalija u zapadnim zemljama. Četverogodišnja incidencija KLL u Primorsko-goranskoj županiji slična je onima u razvijenim zemljama. Zapadna Europa, Sjeverna Amerika i Srednja Europa pokazale su najvišu stopu incidencije u 2019. godini dok su Istočna Azija, Srednja Europa i Latinska Amerika pokazale najbrži porast stope incidencije u istraživanju koje je provedeno od 1990 do 2019. godine (32). Na razini zemalja ili teritorija, od 204 zemlje i teritorija, Hrvatska, Monako i Slovenija pokazale su najviši porast stope incidencije u 2019. godini (32). Naše istraživanje uvelike se podudara s potonjim jer je u našem proučavanom četverogodišnjem razdoblju najveći pik stope incidencije bio baš 2019. godine. Broj oboljelih od KLL u gotovo je svim zemljama u stalnom porastu, čak i u onim područjima gdje se smatra da ova bolest ima nisku incidenciju.

Iako postoji razlika u broju novooboljelih u nepandemijskim godinama (39 novooboljelih) u odnosu na pandemijske godine (32 novooboljelih), ona nije statistički značajna ($p=0,4061$). Prosječna opća stopa incidencije za promatrano četverogodišnje razdoblje iznosila je 6,7/100000. Prosječna opća stopa incidencije za dvogodišnje razdoblje prije COVID-19 pandemije u Primorsko-goranskoj županiji iznosila je 7,3/100000 dok je prosječna opća stopa incidencije za dvogodišnje razdoblje za vrijeme COVID-19 pandemije bila 6/100000. Mogući uzroci ove razlike, koja nije značajna, već su gore navedeni. U svjetskoj literaturi još nema objavljenih radova koji se bave ovom temom te je prema našim dosadašnjim saznanjima ovo prvi rad koji istražuje razliku u incidenciji KLL prije i poslije COVID-19 pandemije.

Spolno specifična stopa incidencije u ovom istraživanju varirala je tijekom 4 godine od 5,5/100000 do 11,7/100000 za muškarce i od 2,2/100000 do 6,5/100000 za žene, s prosječnom spolno specifičnom stopom incidencije od 9/100000 za muškarce i 4,5/100000 za žene. Razlika u spolno specifičnoj stopi incidencije najizraženija je bila 2020. godine kada je ista za žene iznosila 2,2/100000, a za muškarce 9,4/100000. Usporedbe radi, u Italiji je spolno specifična stopa incidencije u 2002. godini za žene bila 4,3/100000, a za muškarce 5,6/100000 (38). S druge strane, u Tajlandu je od 2001. do 2005. godine prosječna stopa incidencije za žene iznosila 0.24/100000, a za muškarce 0.47/100000 (39). U Rusiji je 2013. stopa incidencije za žene bila 3,67/100000, a za muškarce 5,06/100000(40). Spolno specifične stope incidencije među muškarcima i ženama u SAD-u otprilike su 6,2 (za muškarce) odnosno 3,2 (za žene) slučaja na 100 000 osoba godišnje (40). U Europi su te stope incidencije iznosile 5,87 za muškarce odnosno 4,01 slučaja za žene na 100 000 osoba godišnje od 2000. do 2002. godine (33).

Dobno specifična stopa incidencije najviša je u dobi od 70 do 74 godine te je iznosila 100/100000, čak 26,8 % ispitanika pripadalo je ovoj dobnoj skupini. Istraživanje provedeno u Habarovsku (Rusija) koje je analiziralo petogodišnju incidenciju KLL u tom gradu, također pokazuje najveću stopu incidencije u dobi od 70 do 74 godine (40). S druge strane, u sklopu istog istraživanja, ali provedenog u Luhansku (Ukrajina) najveća incidencija je bila u dobi od 65 do 69 godina (40). U našem istraživanju ovo je druga najčešće pogođena dobna skupina. Istraživanje koje je proučavalo epidemiološke karakteristike KLL u 204 zemlje i teritorija svijeta, prikazalo je da je dobno specifična stopa incidencije, za sve zemlje zajedno, najviša u dobi od 70 godina pa naviše (32).

6. ZAKLJUČAK

Ovim istraživanjem utvrdili smo da je KLL bolest koja se uglavnom javlja u starijoj životnoj dobi, s češćom pojavnosti kod muškaraca nego žena, što se podudara s literaturnim navodima. U svim promatranim godinama, izuzev 2018. godine, broj novooboljelih muškaraca bio je veći od broja novooboljelih žena. Medijan dobi pri postavljanju dijagnoze iznosio je 70 godina. Utvrđeno je da je prosječna opća stopa incidencije za promatrano razdoblje (2018. - 2021. godina) iznosila 6,7/100000. Provedeno istraživanje potvrdilo je kako je stopa incidencije KLL u Primorsko-goranskoj županiji podjednaka onoj u zapadnoj Europi i kako je incidencija KLL u Primorsko-goranskoj županiji bila nešto veća u nepandemijskim godinama u usporedbi s pandemijskim godinama, ali bez statistički značajne razlike ($p=0,4061$), tako da se može zaključiti kako nije bilo značajnih razlika u incidenciji KLL prije i za vrijeme COVID-19 pandemije u našoj županiji. Spolno specifična stopa incidencije u ovom istraživanju varirala je tijekom četiriju godina, s većom incidencijom kod muškaraca. Konačno, dobno specifična stopa incidencije najviša je u dobi od 70 do 74 godine. Dobiveni podatci podudaraju se s drugim provedenim istraživanjima i literaturnim podacima.

7. SAŽETAK

Kronična limfocitna leukemija maligna je limfoproliferativna bolest karakterizirana monoklonskom proliferacijom zrelih, ali disfunkcionalnih limfocita B. KLL je najčešći oblik leukemije odraslih osoba u zapadnim zemljama, s incidencijom od približno 6 slučaja na 100 000 ljudi godišnje.

Ova retrospektivna studija obuhvaćala je 71 bolesnika s novootkrivenim KLL od 2018. do 2021. godine na području Primorsko-goranske županije. Obradeni podatci obolijevanja od KLL prikazani su kao opća stopa incidencije (broj novih bolesnika u populaciji u jednoj godini na 100000 stanovnika) i kao stope incidencije specifične za dob i spol na 100000 stanovnika. Za analizu podataka koristio se program Microsoft Excel. Statistička obrada podataka provedena je uz pomoć statističkog programa MedCalc, inačica 20.110.

Od 71 pacijenta uključenog u istraživanje, 46 pacijenata (64,8 %) bilo je muškog spola, a 25 pacijenata (35,2 %) ženskog spola. Medijan dobi pri postavljanju dijagnoze KLL bio je 70 godina. Prosječna opća stopa incidencije za promatrano četverogodišnje razdoblje iznosila je 6,7/100000, odnosno za 2018. godinu 5,6/100000, za 2019. godinu 9/100000, za 2020. godinu 5,6/100000 i za 2021. godinu 6,4/100000. Iako postoji razlika u broju novooboljelih u nepandemijskim godinama (39 novooboljelih) u odnosu na pandemijske godine (32 novooboljelih), ona nije statistički značajna. Spolno specifična stopa incidencije varirala je tijekom 4 godine s većom incidencijom u muškaraca. Dobno spolna specifična incidencija rasla je s dobi, s vrhuncem u dobi između 70 i 74 godina.

Svi dobiveni deskriptivni rezultati podudaraju se s inicijalnim pretpostavkama ovog istraživanja i s literaturnim navodima drugih studija.

Ključne riječi: kronična limfocitna leukemija, Primorsko-goranska županija, incidencija, dob, pandemija

8. SUMMARY

Chronic lymphocytic leukemia is a malignant lymphoproliferative disease characterized by monoclonal proliferation of mature but dysfunctional B lymphocytes. CLL is the most common form of adult leukemia in Western countries, with an incidence of approximately 6 cases per 100,000 people per year.

This retrospective study included 71 patients with newly diagnosed CLL in the period from 2018 to 2021 in the Primorsko-goranska county. The processed data on CLL incidence are presented as the general incidence rate (number of new patients in the population in one year per 100,000 inhabitants) and as age and sex specific incidence rates per 100,000 inhabitants. Microsoft Excel was used for data analysis. Statistical data processing was performed using the statistical program MedCalc, version 20.110.

Of the 71 patients included in the study, 46 patients (64.8%) were male and 25 patients (35.2%) were female. The median age at diagnosis of CLL was 70 years. Average general incidence rate for the observed four-year period was 6,7/100000, ie for 2018 5.6/100000, for 2019 9/100000, for 2020 5.6/100000 and for 2021 6,4/100000. Although there is a difference in the number of new cases in non-pandemic years (39 new cases) compared to pandemic years (32 new cases), it is not statistically significant. The sex-specific incidence rate varied over 4 years with a higher incidence in men. The age-specific incidence increased with age, peaking between the ages of 70-74.

All descriptive results obtained coincide with the initial assumptions of this study and with the literature citations of other studies.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, Primorsko-goranska county, incidence, age, pandemic

9. LITERATURA

1. Mukkamalla SKR, Taneja A, Malipeddi D, Master SR. Chronic Lymphocytic Leukemia. 2022 [cited 2022 Jun 20]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261864/>
2. Jakšić B, Pejša V, Ostojić-Kolonić S, Kardum-Skelin I, Bašić-Kinda S, Coha B, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic Lymphocytic leukemia. Krohem B-cll 2017. Acta Clin Croat [Internet]. 2018 [cited 2022 Jun 20];57(1):190–215. Available from: <http://dx.doi.org/10.20471/acc.2018.57.01.27>
3. Chronic Lymphocytic Leukemia - cancer stat facts [Internet]. SEER. [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
4. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 20];94(11):1266–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31364186/>
5. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2017 [cited 2022 Jun 20];3(1):17008. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28179635/>
6. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med [Internet]. 2000 [cited 2022 Jun 20];343(26):1910–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11136261/>
7. Puente XS, Pinyol M, Quesada V, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia [Internet]. Nih.gov. 2011 [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3322590/>

8. Damm F, Mylonas E, Cosson A, Yoshida K, Della Valle V, Mouly E, et al. Acquired initiating mutations in early hematopoietic cells of CLL patients. *Cancer Discov* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jun 20];4(9):1088–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24920063/>
9. Kaushansky K, Al Lichtman M, Prchal J, Levi MM, Oliver W. Press, Burns LJ, et al. *Williams Hematology*, 9E. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional; 2015.
10. Efremov DG, Laurenti L. Recent advances in the pathogenesis and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jun 20];35(3):105–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25725699/>
11. Zhang S, Kipps TJ. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Annu Rev Pathol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jun 20];9(1):103–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-163955>
12. Kikushige Y, Ishikawa F, Miyamoto T, Shima T, Urata S, Yoshimoto G, et al. Self-renewing hematopoietic stem cell is the primary target in pathogenesis of human chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Cell* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jun 20];20(2):246–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21840488/>
13. Greer JP, Arber DA, Glader BE, List AF, Means RT, Rodgers GM. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 14th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2018.
14. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jun 20];131(25):2745–60. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/131/25/2745/37141/iwCLL-guidelines-for-diagnosis-indications-for>

15. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 20];26 Suppl 5(suppl 5):v78-84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26314781/>
16. Pérez-Carretero C, González-Gascón-Y-Marín I, Rodríguez-Vicente AE, Quijada-Álamo M, Hernández-Rivas J-Á, Hernández-Sánchez M, et al. The evolving landscape of chronic Lymphocytic leukemia on diagnosis, prognosis and treatment. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 20];11(5):853. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11050853>
17. Wierda WG, Brown J, Abramson JS, Awan F, Bilgrami SF, Bociek G, et al. NCCN guidelines® insights: Chronic Lymphocytic leukemia/small Lymphocytic lymphoma, version 3.2022: Featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 20];20(6):622–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35714675/>
18. Kr 18 Rai, Stilgenbauer S. Staging and Prognosis of Chronic Lymphocytic Leukemia [Internet]. *Uptodate.com*. 2022 [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/staging-and-prognosis-of-chronic-lymphocytic-leukemia>
19. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [Internet]. 1975 [cited 2022 Jun 20];46(2):219–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1139039/>
20. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* [Internet]. 1981 [cited 2022 Jun 20];48(1):198–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7237385/>

21. Shvidel L, Braester A, Bairey O, Rahimi-Levene N, Klepfish A, Herishanu Y, et al. Survival trends among 1,325 patients with chronic lymphocytic leukemia seen over the past 40 years in Israel. *Am J Hematol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jun 20];86(12):985–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21919037/>
22. Jakšić B, Vitale B. Total tumour mass score (TTM): A new parameter in chronic Lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* [Internet]. 1981 [cited 2022 Jun 20];49(3):405–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7295587/>
23. Molica S, Alberti A. Prognostic value of “total tumor mass score” (TTM): a retrospective analysis of 130 patients with chronic lymphocytic leukemia. *Tumori* [Internet]. 1986 [cited 2022 Jun 20];72(6):559–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3810862/>
24. Rai KR, Stilgenbauer S. Overview of the treatment of chronic lymphocytic leukemia [Internet]. Uptodate.com. 2022 [cited 2022 Jun 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukemia?topicRef=83749&source=see_link
25. Rai KR, Stilgenbauer S. Selection of Initial Therapy for Symptomatic or Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia [Internet]. Uptodate.com. 2022 [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/selection-of-initial-therapy-for-symptomatic-or-advanced-chronic-lymphocytic-leukemia>
26. Smolewski P, Robak T. Current treatment of refractory/relapsed chronic Lymphocytic leukemia: A focus on novel drugs. *Acta Haematol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 20];144(4):365–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33238270/>
27. Fürstenau M, De Silva N, Eichhorst B, Hallek M. Minimal residual disease assessment in CLL: Ready for use in clinical routine?: Ready for use in clinical routine? *HemaSphere* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 20];3(5):1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31942542/>

28. Marcos-Gragera R, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Maynadie M, et al. Survival of European patients diagnosed with lymphoid neoplasms in 2000-2002: results of the HAEMACARE project. *Haematologica* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jun 20];96(5):720–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21330324/>
29. Seftel MD, Demers AA, Banerji V, Gibson SB, Morales C, Musto G, et al. High incidence of chronic lymphocytic leukemia (CLL) diagnosed by immunophenotyping: a population-based Canadian cohort. *Leuk Res* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jun 20];33(11):1463–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19581000/>
30. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care (Engl)* [Internet]. 2004;13(3):279–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2354.2004.00489.x>
31. Tejaswi V, Lad DP, Jindal N, Prakash G, Malhotra P, Khadwal A, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia: Real-world data from India. *JCO Glob Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 20];6(6):866–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32579486/>
32. Yao Y, Lin X, Li F, Jin J, Wang H. The global burden and attributable risk factors of chronic lymphocytic leukemia in 204 countries and territories from 1990 to 2019: analysis based on the global burden of disease study 2019. *Biomed Eng Online* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 20];21(1):4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35016695/>
33. Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur J Haematol* [Internet]. 2008 [cited 2022 Jun 20];81(4):253–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18616512/>
34. Kajüter H, Wellmann I, Khil L, Jöckel K-H, Zhang C, Fink A-M, et al. Survival of patients with chronic lymphocytic leukemia before and after the introduction of

- chemoimmunotherapy in Germany. *Blood Cancer J* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 20];11(10):174. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34716290/>
35. Dores GM, Anderson WF, Curtis RE, Landgren O, Ostroumova E, Bluhm EC, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol* [Internet]. 2007 [cited 2022 Jun 20];139(5):809–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17941952/>
 36. Yang S-M, Li J-Y, Gale RP, 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* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 20];29(3):205–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25541495/>
 37. Solans M, Castelló A, Benavente Y, Marcos-Gragera R, Amiano P, Gracia-Lavedan E, et al. Adherence to the Western, Prudent, and Mediterranean dietary patterns and chronic lymphocytic leukemia in the MCC-Spain study. *Haematologica* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jun 20];103(11):1881–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29954942/>
 38. Salvi G, Innocenti I, Autore F, Laurenti L. Chronic Lymphocytic leukaemia: Census of patients treated in Italian haematology units. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 20];7(1):e2015056. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26543525/>
 39. Wu S-J, Huang S-Y, Lin C-T, Lin Y-J, Chang C-J, Tien H-F. The incidence of chronic lymphocytic leukemia in Taiwan, 1986-2005: a distinct increasing trend with birth-cohort effect. *Blood* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jun 20];116(22):4430–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20713960/>
 40. Vasylyev A, Loginov A, Molostvova V, Rebrov B, Pereira MHS, Melo CWA, et al. Prevalence and cumulative 5-year incidence of chronic lymphocytic leukemia in the adult population in the Russian Federation and Ukraine: Data from the LEUKOSPECT study.

Hematology [Internet]. 2017 [cited 2022 Jun 20];22(1):16–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27356961/>

10. ŽIVOTOPIS

Marta Marčinković rođena je u Zadru, 24.07.1995. godine. Svoje osnovnoškolsko obrazovanje stekla je u Osnovnoj školi Petar Preradović u Zadru. Nakon toga upisuje u Zadarskoj privatnoj gimnaziji s pravom javnosti prirodoslovni smjer kojeg završava 2014. godine. Iste godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci, uz kojeg paralelno volontira i obavlja razne studentske poslove. Aktivno govori engleski i njemački jezik.

ODOBRENJE ETIČKOG POVJERENSTVA

Predmet: istraživanje u svrhu izrade diplomskog rada

Incidencija kronične limfocitne leukemije u Primorsko-goranskoj županiji u razdoblju od 2018. do 2021. godine

Glavni istraživač: Marta Marčinković

Mentor: prof.dr.sc. Toni Valković, dr.med.

Mjesto istraživanja: KBC Rijeka, Klinika za internu medicinu

Pregledani dokumenti:

- Zamolba
- Opis istraživanja
- Suglasnost predstojnika Klinike za internu medicinu
- Suglasnost mentora

PROVOĐENJE ISTRAŽIVANJA: ODOBRENO
SJEDNICA ODRŽANA: 26. svibnja 2022.

NA SJEDNICI SUDJELOVALI:

izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.
prof.dr.sc. Iva Sorta-Bilajac Turina, dr.med., univ.mag.med.
izv.prof.prim.dr.sc. Dean Markić, dr.med.
doc.dr.sc. Goran Poropat, dr.med.
prof.prim.dr.sc. Miranda Muhvić Urek, dr.med.dent.
Mirjana Pernar, dipl.psiholog

Klasa: 003-05/22-1/55
Ur.broj: 2170-29-02/1-22-2

Rijeka, 26. svibnja 2022.

Etičko povjerenstvo KBC-a Rijeka:
Zamjenik Predsjednice povjerenstva
izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.

