

Kronična limfocitna leukemija

Poturica, Mia

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:929335>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-18**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Mia Poturica

Kronična limfocitna leukemija

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za hematologiju, Klinike za internu medicinu Kliničke bolnice Merkur, pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Ane Planinc-Peraice i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Mentor: Izv. prof. dr. sc. Ana Planinc-Peraica, dr. med

POPIS SKRAĆENICA

KLL - kronična limfocitna leukemija

FCR - fludarabin, ciklofosamid, rituksimab

B - bendamustin

Chl - klorambucil

R - rituksimab

Obi - obinutuzumab

Ofa - ofatumumab

A – alemtuzumab

HDMP - visoke doze metilprednizolona

Alo SCT- transplantacija alogeničnih matičnih stanica

antiCD20 - ofatumumab ili obinutuzumab ili rituksiimab

TTM - ukupna tumorska masa

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

SLL – limfom malih limfocita

iwCLL – International Workshop on CLL, Međunarodna grupa za KLL

BTK – Bruton tirozin kinaza

SADRŽAJ

POPIS SKRAĆENICA.....	i
1. SAŽETAK.....	I
2. SUMMARY	II
3. UVOD	1
4. EPIDEMIOLOGIJA	2
5. ETIOLOGIJA	3
6. ETIOPATOGENEZA	4
7. KLINIČKA SLIKA	5
7.1. SIMPTOMI.....	5
7.2. ZNAKOVI	6
8. DIJAGNOZA.....	7
8.1. ANAMNEZA I FIZIKALNI PREGLED	7
8.2. PERIFERNA KRV	7
8.3. KOŠTANA SRŽ.....	8
8.4. LIMFNI ČVOR	8
9. KLASIFIKACIJA	8
9.1. KLASIFIKACIJA PREMA RAI-u	9
9.2. KLASIFIKACIJA PREMA BINET-u	10
9.3. KLASIFIKACIJA TTM.....	11
10. LIJEČENJE.....	12
10.1. PRVA LINIJA LIJEČENJA	12
10.2. DRUGA LINIJA LIJEČENJA	15
10.3. RADIOTERAPIJA	17
11. ODGOVOR NA LIJEČENJE	17
12. PROGNOZA.....	18

13. ZAHVALE.....	19
14. LITERATURA.....	20

1. SAŽETAK

Kronična limfocitna leukemija

Mia Poturica

Kronična limfocitna leukemija (KLL) je B-stanična limfoproliferativna bolest. Klasična definicija KLL uključuje broj limfocita u krvi $>5 \times 10^9/L$ i infiltraciju koštane srži s $>30\%$ limfocita i obično izražava ekspresiju CD5, CD23, CD20 i CD19 antigena. To je bolest starije životne dobi i incidencija joj raste s dobi i dva puta je češća u muškaraca. U svijetu se koristi nekoliko klasifikacija uznapredovalosti KLL: Raijeva, Binetova i klasifikacija TTM.

KLL može biti asimptomatska, ali se može očitovati i širokim spektrom simptoma kao što su limfadenopatija, splenomegalija, hepatomegalija i nespecifičnim simptomima kao što su umor, bljedoća i gubitak tjelesne mase.

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i fizikalnog pregleda, krvnih testova, morfološke analize koštane srži, imunofenotipskih pretraga i citogenetskih pretraga.

Nepovoljni prognostički čimbenici su starija životna dob (>65 g.), muški spol, visoki klinički stadij (stadij 3 i 4 prema Raijevoj klasifikaciji, stadij C prema Binetovoj klasifikaciji), mutacije p53, povišena koncentracija $\beta 2$ mikroglobulina u krvi i LDH, izražaj CD38 jednak ili veći od 30% i izražaj ZAP-70 jednak ili veći od 20% .

KLL je neizlječiva bolest, ali terapijom se može produžiti život i ublažiti simptome. Samo jedna trećinu novodijagnosticiranih bolesnika trebat će odmah liječiti. Razlikujemo prvu i drugu liniju terapije KLL. FCR kemoterapija je zlatni standard 1. linije terapije. Može se još koristiti i ibrutinib, klorambucil, idelalisib, a sve veća je upotreba monoklonskih antitijela. Drugu liniju liječenja koristimo kada je došlo do relapsa bolesti te se uglavnom daju inhibitori kinaze ibrutinib, idelalisib i venetoklast. Moguće je i provesti transplantaciju matičnih stanica.

KLL je indolentna hematološka neoplazma te se očekuje petogodišnje preživljenje u 69% bolesnika. Očekivano petogodišnje preživljenje skraćuju nepovoljni prognostički čimbenici, posebno mutacija TP53.

Ključne riječi: kronična limfocitna leukemija, dijagnoza, preživljenje, terapija

2. SUMMARY

Chronic lymphocytic leukemia

Mia Poturica

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a B-cell lymphoproliferative disorder. The diagnosis of CLL requires the presence of $5 \times 10^9/L$ lymphocytes in the peripheral blood and infiltration of bone marrow more than 30% of lymphocytes and also expression of CD5, CD20, CD19 and CD23 antigens. This disorder usually affects people of older age and the incidence of CLL increases with age and it is twice as common in men. There are three staging systems: Rai, Binet, and Total tumor mass score.

CLL can be asymptomatic or may have a wide range of symptoms. It may include lymphadenopathy, splenomegaly, hepatomegaly and nonspecific symptoms like extreme fatigue, paleness and unintentional weight loss.

The diagnostic procedure includes a medical history and physical examination, blood tests, morphologic analysis of bone marrow, immunophenotyping search and cytogenetic search.

Unfavorable prognostic factors are: elderly age, male sex, high clinical staging (Rai 3 and 4, Binet C), gene mutations in TP53, high level of beta-2 microglobulin, LDH, expression of CD38 equal or higher than 30%, and expression of ZAP-70 equal or higher than 20%.

CLL is an incurable disorder but therapy can prolong life and decrease symptoms. Only one third of newly diagnosed patients should be treated immediately. First- and second-line treatments are available. The “gold standard” is FCR chemotherapy. It may also involve Ibrutinib, Idelalisib, and Chlorambucil. Monoclonal antibodies are increasingly used for therapeutic purposes as well. Second-line treatment with kinase inhibitors such as Ibrutinib, Idelalisib, and Venetoclax is the choice for patients with a relapse. Also, one of the options is allogeneic stem cell transplantation.

CLL is an indolent hematological neoplasm and five-year survival rate is expected in more than 69% patients. The five-year survival rate is shorter when a patient has unfavorable prognostic factors, especially genetic mutations in TP53.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, diagnosis, survival rate, therapy

3. UVOD

Prema klasifikaciji SZO-a smatra se da su kronična limfocitna leukemija (KLL) i limfom malih limfocita (SLL) iste bolesti s različitim kliničkim prezentacijama. KLL je B-stanična limfoproliferativna bolest koja je karakterizirana malim okruglim klonalnim limfocitima koji infiltriraju perifernu krv, koštanu srž, slezenu te limfne čvorove (1). Klasična definicija KLL-a uključuje infiltraciju koštane srži s >30% limfocita i broj limfocita u krvi $>5 \times 10^9/L$ (2). Mali, naizgled zreli limfociti izražavaju biljege B-stanica (CD19, CD20, CD5, CD23) (3).

KLL najčešća je vrsta leukemije u bijelaca, dok je u Azijata vrlo rijetka. Incidencija je nešto veća od 4 na 100 000 stanovnika (4). Obično oboljevaju osobe starije životne dobi s medijanom pojavljivanja od 65 do 70 godina, ali u posljednje vrijeme je sve više mlađih bolesnika. Muškarci nešto češće oboljevaju nego žene (5).

Poznati nepovoljni prognostički faktori su: starija životna dob, muški spol (5), uznapredovali klinički stadij (stadij 3 i 4 prema Raijevoj klasifikaciji i stadij C prema Binetovoj klasifikaciji) (6), velika totalna tumorska masa (TTM) >9 (7) prisutnost citogenetske abnormalnosti del 17p (mutacija p53) (8), povišena koncentracija beta 2-mikroglobulina (9), nemutiranost IgVH-gena (engl. Immunoglobulin Variable Heavy Chain) (10) te visoki izražaji aktivacijskog biljega CD38 i signalne molekule ZAP-70 na klonskim limfocitima (11).

Klinička slika KLL mijenja se tijekom vremena. Uglavnom se očituje kao asimptomatska limfocitoza koja se otkrije u toku obrade zbog nevezanog kliničkog problema (npr. akutni infarkt miokarda, trauma i sl.) ili pak slučajnim laboratorijskim ili kliničkim pregledom. Simptomi koji dovode bolesnika liječniku mogu biti posljedica infekcija, autoimune hemolitičke anemije, rjeđe imunotrombocitopenije ili tumorskog povećanja limfnih čvorova ili slezene.

Za procjenu uznapređovalosti nekoliko je klasifikacija: Raijeva, Binetova i TTM klasifikacija. Smatra se da je to po naravi indolentna hematološka neoplazma te je očekivano petogodišnje preživljenje 69% (12). KLL se ne liječi odmah pri postavljanju dijagnoze nego kad je uznapređovala bolest prema kriterijima Međunarodne grupe

za KLL. To je uglavnom stadij 3 i 4 po Raiu, B i C po Binetu te ako je TTM 9 ili više (13).

Liječenje KLL-a znatno je napredovalo posljednjih nekoliko godina. Nekoliko desetljeća bolesnici su uglavnom bili liječeni alkilirajućim agensima kao što je monoterapija klorambucilom (14). Do napretka u liječenju došlo je uvođenjem purinskih analoga, ponajprije fludarabina (15) u kombinaciji s ciklofosfamidom (FC) i rituksimabom (FCR) (16).

4. EPIDEMIOLOGIJA

KLL najčešća je leukemija starije životne dobi. Incidencija u Sjedinjenim Američkim Državama je 4,6 na 100 000 muškaraca i žena s medijanom dobi pri dijagnozi od 71 godine (3).

U Hrvatskoj više od 42% leukemija otpada na KLL, 27% na akutne mijeloične, 17% na akutne limfatične te 14% na kronične mijeloične leukemije. Procijenjena je incidencija od 2,59 na 100 000 muškaraca te 1,6 na 100 000 žena sa 75% starijih od 65 godina. Manje od 10% javlja se u bolesnika mlađih od 50 godina života, a vrlo rijetko u dobi mlađoj od 30 godina (17).

Pojava KLL bitno se razlikuje i u određenim geografskim područjima. U zapadnim zemljama KLL je najčešća vrsta leukemije dok je na Dalekom istoku izuzetno rijetka. Ne zna se točan uzrok takvoj geografskoj raspodjeli. U obzir dolaze i razlike među rasama, a isto tako i različita rasprostranjenost određenih virusa koji se dovode etiološki u vezu s KLL (18).

5. ETIOLOGIJA

Uzrok KLL nije poznat, ali je poznato niz predisponirajućih faktora koji se dovode u vezu s nastankom KLL. Najčešće se spominju genetski faktori, stečeni imunološki defekti, prvenstveno T-limfocitnog sustava te spol i dob. Za neke od poznatih leukemogenih faktora, kao što su zračenje, kemoterapija, kemikalije, nema dokaza o povećanoj učestalosti KLL.

U neoplazmama uvijek mora doći do promjene u genomu stanice te će zbog toga doći do promjena karakteristika kao što je nekontrolirana klonalna ekspanzija. Do toga može doći zbog insercije virusa, kromosomskih translokacija, amplifikacija, delecija te mutacija.

Današnji razvoj tehnologije genetskog istraživanja omogućuje da se utvrdi svaki od tih mehanizama. Poznato je da se u oko 20% oboljelih nalazi trisomija 12, delecija 13q14 u oko polovice, a delecije 11q22-23 u 20% bolesnika s KLL (19). Nalaz citogenetske analize jedan je od prognostičkih čimbenika. Izolirana delecija dugog kraka kromosoma 13 [del(13q14)] jedna je od najčešćih citogenetskih aberacija. Bolesnici s navedenim citogenetskim aberacijama imaju benigni oblik bolesti (20). Delecija dugog kraka kromosoma 11 (del(11q)) pronađena je u 20% oboljelih sa uznapredovalim stadijem bolesti te u 10% oboljelih u ranom stadiju bolesti (21). Delecija kratkog kraka kromosoma 17 pronađena je u 5 do 8% oboljelih. Ta delecija gotovo uvijek uključuje regiju gdje je smješten tumor supresor gen TP53 (22).

Mutacija TP53 pronađena je u 4 do 37% oboljelih od KLL i povezana je s vrlo lošom prognozom (23). U KLL česte su mutacije gena i to su uključeni geni NOTCH1, MYD88, TP53, ATM, SF3B1, FBXW7, POT1, CHD2 i drugi (24).

6. ETIOPATOGENEZA

KLL nastaje zbog klonalne ekspanzije s blokom u sazrijevanju te se stanice neoplastičkog klona nakupljaju na određenom stadiju razvitka, ali zadržavaju sličnost sa stanicama koje se u toku normalnog sazrijevanja nalaze na analognom stadiju.

Stanice neoplastičkog klona infiltriraju prvenstveno koštanu srž, limfne čvorove i slezenu, ali i ostala tkiva i organe jer su imunopoetske stanice sveprisutne. Neka su tkiva jače, a neka slabije infiltrirana, a sve to ovisi o biološkim karakteristikama stanica neoplastičkog klona. Kao posljedica tumorskog rasta dolazi do oštećenja prvenstveno hematopoeze, ali i imunopoeze i mijelopoeze, a i ostalih organskih sustava.

KLL je klonalni poremećaj što znači da su neoplastičke stanice potomci jedne somatske stanice, a dokazi za klonalnost su imunološki, citogenetski-kromosomski, enzimski i molekularni na razini DNA. Jedna je od karakteristika stanica neoplastičkog klona i blok u sazrijevanju koji nije u svih bolesnika potpun i nije na istom stadiju razvitka. Kao posljedica bloka stanice se akumuliraju na određenom stupnju razvitka, ali ne sazrijevaju do krajnje diferenciranih i zrelih stanica. U KLL morfološki izgled stanica je promijenjen te morfologija neoplastičkih limfocita predstavlja i osnovu dijagnostike KLL.

Na površini neoplastičkih stanica u KLL prisutni su imunoglobulini i to najčešće IgM i IgD čija je koncentracija oko 10 puta manja nego u normalnih B limfocita u perifernoj krvi. Na stanicama KLL pronađen je receptor za eritrocite miša (tzv. M-receptor) te je nađena povezanost između prisutnosti M-receptora na stanicama i tipa distribucije tumorske mase tako da bolesnici u kojih nije prisutan M-receptor predominantno infiltriraju limfatične organe.

KLL se svrstava u neseekretorne poremećaje B-stanica, ali je i do 50% moguće u serumu otkriti monoklonalni imunoglobulin. Neoplastične stanice u KLL cirkuliraju u perifernoj krvi, ali prisutna je i recirkulacija neoplastičnih stanica između svih osnovnih odjeljak tumorske mase. Ovisno o karakteristikama membrane (fenotipu) stanice pokazuju različite afinitete prema pojedinim tkivima, tako u nekih bolesnika neoplastične stanice nalaze se prvenstveno u perifernoj krvi dok kod drugih u

limfatičnim organima. Unutar jednog neoplastičnog klona svi dijelovi klona nemaju jednaku sklonost prema recirkulaciji ili nakupljanju u određenim tkivima. Tipični, mali „zreli“ limfociti imaju veći afinitet prema perifernoj krvi za razliku od atipičnih limfocitnih varijanti koji se uglavnom nalaze u koštanoj srži i limfatičnim organima (18).

KLL je stabilna i uglavnom ne mijenja karakteristike neoplastičnog klona, ali u tijeku bolesti moguće su transformacije samog klona. Tako je moguća transformacija u Richterov sindrom (3-7%), prolifocitna transformacija (2%), Hodgkinov limfom (0,5-2%) te najrjeđa transformacija multipli mijelom (0,1%) (25).

7. KLINIČKA SLIKA

Klinička slika oboljelih od KLL mijenja se tijekom vremena ovisno o fazi bolesti. Kliničku sliku čine niz subjektivnih simptoma, niz objektivnih kliničkih znakova uz niz laboratorijskih nalaza (19).

7.1. SIMPTOMI

Oboljeli mogu imati široki raspon simptoma. Dio bolesnika primjećuje porast limfnog čvora uglavnom u cervikalnoj regiji, a mnogi bolesnici nemaju simptoma već se otkriju u toku obrade zbog nevezanog kliničkog problema (19) .

Kod dijagnoze 5 do 10 % bolesnika ima tipične „B“ simptome limfoma. Bolesnik može imati jedan ili više simptoma. Takozvani „B“ simptomi limfoma su: gubitak više od 10% tjelesne težine unutar 6 mjeseci, povišena tjelesna temperatura ($>38^{\circ}\text{C}$) koja traje 2 tjedna ili duže bez da bolesnik ima infekciju, noćno znojenje, jaki umor (ne može raditi i obavljati svakodnevne aktivnosti).

U nekih se bolesnika KLL očituje tvrdokornim, učestalim, rekurirajućim infekcijama te autoimunim komplikacijama kao što su hemolitička anemija, trombocitopenija te pretjerana reakcija na ubod insekta (13).

7.2. ZNAKOVI

Limfadenopatija jedan je od najčešćih nalaza pri fizikalnom pregledu te se javlja u 50 do 90% pacijenata. Limfni čvorovi mogu biti generalizirani ili lokalizirani te mogu varirati u veličini. Najčešće zahvaćaju cervikalnu, supraklavikularnu te aksilarnu regiju. Limfni čvorovi su uglavnom čvrsti, okrugli te pomični (26)(6).

Splenomegalija je drugi najčešći nalaz kod KLL, povećana je u 25 do 55% slučajeva. Povećana slezena uglavnom je bezbolna na palpaciju te se može palpirati oštri rub sa čvrstom površinom. Rijetko je slezena bolna na palpaciju (26)

Hepatomegalija je prisutna u 15 do 25% slučajeva. Jetra je malo povećana, tj. može se palpirati 2 do 6 cm ispod desnog rebrenog luka. Na palpaciju jetra je čvrsta i glatke površine (6).

U KLL neoplastičnim stanicama može biti zahvaćen bilo koji organ, od nelimfatičkih organa najčešće je zahvaćena koža. Infiltracija kože može se očitovati kao makule, papule, plakovi, čvorići, ulkusi te bulozne promjene. Infiltracija kože prisutna je u manje od 5% slučajeva (27). Nespecifične kožne lezije mogu se očitovati kao infekcija, krvarenje, vaskulitis te paraneoplastički pemfigus (28).

U KLL bilo koje limfno tkivo može biti zahvaćeno te posljedično tome i uvećano, uključujući i Waldeyerov prsten u farinksu. Moguća je i infiltracija gastrointestinalnog trakta, ali rijetko. Infiltracija središnjeg živčanog sustava je rijetka (29).

Infiltracije respiratornog trakta mogu se prezentirati u obliku infiltracije pleure s eksudativnim pleuritisom ili u parenhimu pluća (19).

Infiltracija kardiovaskularnog sustava je vrlo rijetka, može dovesti do dekompenzacije srca kao posljedica limfocitne infiltracije miokarda (19).

Neoplastične stanice u KLL mogu infiltrirati i bubrege te uzrokovati membranoproliferativni glomerulonefritis (30).

Neoplastične stanice KLL infiltriraju i koštanu srž te je moguća insuficijencija mijelopoeze koja se češće javlja u uznapredovaloj fazi bolesti, a očituje se anemijom, trombocitopenijom ili neutropenijom (19).

8. DIJAGNOZA

8.1. ANAMNEZA I FIZIKALNI PREGLED

Bitno je uzeti detaljnu anamnezu jer je tako moguće anamnestički rekonstruirati tijek bolesti. U kliničkoj slici mogući je široki spektar simptoma, česti su nespecifični simptomi kao što su umor, gubitak snage, bljedoća. U nekih bolesnika dolazi do povećanja limfnog čvora ili nadutosti trbuha zbog povećanja slezene. Mnogi bolesnici su potpuno asimptomatski te se otkriju tijekom obrade zbog nevezanog kliničkog problema.

8.2. PERIFERNA KRV

U mnogih bolesnika dijagnozu KLL moguće je postaviti već nakon jednostavnog pregleda periferne krvi. Minimalni dijagnostički kriterij za dijagnozu KLL je da je broj limfocita u perifernoj krvi veći od $5 \times 10^9 / L$. Citomorfologija odgovara zrelim limfocitima bez vidljive jezgrice. Imunofenotipizacijom prikaže se pozitivnost na jedan ili više B-staničnih biljega (CD19, CD20, CD23) uz prisutnost biljega CD5 i restrikciju lakih lanaca Ig (kappa/lambda). Prolimfociti bi trebali zauzimati manje od 55% limfocita ili manje od $15 \times 10^9 / L$. Ako zauzimaju više od 55%, govorimo o progresiji bolesti u prolimfocitnu leukemiju (13). Za dijagnozu KLL potrebno je da limfocitoza traje najmanje 4 tjedna (31).

U KLL uz limfocitozu često je prisutna citopenija. Neoplastične stanice infiltriraju koštanu srž te dolazi do insuficijencije mijelopoeze koja se može očitovati kao anemija, neutropenija ili trombocitopenija (32).

8.3. KOŠTANA SRŽ

Biopsija koštane srži nije nužna za dijagnozu KLL, ali nam može dati korisne prognostičke informacije. Citološkom analizom koštane srži možemo vidjeti kolika je zahvaćenost neoplastičnim stanicama. Usporedno s infiltracijom koštane srži dolazi i do smanjenja broja megakariocita. Da bismo dijagnosticirali KLL potrebna je infiltracija koštane srži od minimalno 30% limfocita (33).

8.4. LIMFNI ČVOR

Biopsija limfnog čvora kao i biopsija koštane srži nije nužna u postavljanju dijagnoze KLL. Uzorak punktata limfnog čvora obično se analizira citološki i učini imunofenotipizacija stanica limfnog čvora. U posebnim okolnostima može se učiniti i citogenetska analiza i fluorescentna in situ hibridizacija (FISH) na uzorcima citološkog razmaza. Ukoliko nema infiltracije koštane srži limfatičnim stanicama, za razlučivanje KLL od SLL može se učiniti patohistološka analiza (13).

9. KLASIFIKACIJA

KLL je karakterizirana infiltracijom organa malim, naizgled zrelim limfocitima. Kako bi odredili proširenost KLL-a koristimo nekoliko klasifikacija, Raijeva (6), Binetova (26) i TTM klasifikacija. Određivanje stadija prema klasifikacijama pomaže kliničarima pri procjeni očekivanog prosječnog preživljenja na temelju čega se određuje liječenje.

9.1. KLASIFIKACIJA PREMA RAI-U

Klasifikacija je jednostavna te se bazira na tome da je KLL posljedica progresivna nakupljanja limfocita, prvo u perifernoj krvi i koštanoj srži, a kasnije stanice KLL mogu zahvatiti i limfne čvorove, slezenu, jetru. Kao posljedica nakupljanja stanica KLL u koštanoj srži moguće je da dođe do oštećenja funkcije koštane srži te posljedično dolazi do anemije i trombocitopenije (34).

Tablica 9.1 Klasifikacija prema RAI-u

Rai stadiji		
STADIJ	OPIS	RIZIK
0	Limfocitoza, u perifernoj krvi $> 15 \times 10^9/L$ i $> 40\%$ u koštanoj srži	Niski
I	Stadij 0 uz povećani limfni čvor (čvorove)	Umjereni
II	Stadij 0-I uz splenomegaliju, hepatomegaliju ili oboje	Umjereni
III*	Stadij 0-II uz hemoglobin $< 110 \text{ g/L}$	Visoki
IV*	Stadij 0-III uz trombocite $< 100 \times 10^9/L$	Visoki

*imune citopenije ne ulaze u ovu definiciju stadija

Prema: Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti. Smjernice za dijagnostiku i liječenje kronične limfocitne leukemije - KROHEM 2017. Dostupno s URL adrese: <http://www.krohem.hr/hr/Guidelines.aspx> datum pristupa informaciji: 9/5/2018

Bolest se većinom otkrije u 1. ili 2. stadiju bolesti prema Rai klasifikaciji. U prosjeku bolesnici kojima je bolest u stadiju 0 prema klasifikaciji po Raiu žive 150 mjeseci, u stadiju 1 101 mjesec, u stadiju 2 71 mjesec te stadiju 3 i 4 19 mjeseci (6). Što se tiče prognoze navedenih pet stadija sažimamo u tri osnovna stadija, tako da je stadij 0 stadij niskog rizika, stadij 1 i 2 stadij srednjeg rizika te stadij 3 i 4 stadij visokog rizika (35). Moguće je da bolest progredira iz nižeg u viši stadij, ali i iz višeg u niži stadij kao posljedica uspješne terapije (6).

9.2. KLASIFIKACIJA PREMA BINET-U

Binetova klasifikacija razlikuje se od Raiove klasifikacija. Osnova je Binetove klasifikacije broj zahvaćenih regija te prisutnost anemije. Razlikujemo stadij A, B i C. Prema Binetu postoji 5 mogućih zahvaćenih regija: cervikalni, aksilarni i ingvinalni limfni čvorovi (bez obzira jesu unilateralni ili bilateralni) te slezena i jetra (26).

Tablica 9.2 Klasifikacija prema BINET-u

Binet stadiji		
STADIJ	OPIS	RIZIK
A	Hemoglobin ≥ 100 g/L i trombociti $\geq 100 \times 10^9$ /L i < 3 zahvaćene regije**	Niski
B	Hemoglobin ≥ 100 g/L i trombociti $\geq 100 \times 10^9$ /L i ≥ 3 zahvaćene regije	Umjereni
C*	Hemoglobin < 100 g/L i/ili trombociti $< 100 \times 10^9$ /L i bilo koji broj zahvaćenih regija	Visoki

* imune citopenije ne ulaze u ovu definiciju stadija
**Pet regija limfnih područja obuhvaćaju: jednostrano ili obostrano cervikalno, aksilarno i ingvinalno, hepatomegalija i splenomegalija

Prema: Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti. Smjernice za dijagnostiku i liječenje kronične limfocitne leukemije - KROHEM 2017. Dostupno s URL adrese: <http://www.krohem.hr/hr/Guidelines.aspx> datum pristupa informaciji: 9/5/2018

Bolesnici sa stadijem A bolesti imaju očekivano preživljenje ovisno o dobi. U stadiju B preživljenje je 84 mjeseci, a u stadiju C 24 mjeseci (35). U KLL moguća je citopenija i to kao posljedica autoimuna procesa ili kao posljedica infiltracije koštane srži neoplastičnim stanicama. Bolesnici koji su imali citopeniju kao posljedicu autoimunog procesa imali su bolju prognozu od onih u kojih je do citopenije došlo kao posljedica infiltracije koštane srži (36).

9.3. KLASIFIKACIJA TTM

TTM klasifikacijom procjenjujemo ukupnu tumorsku masu. TTM klasifikacija polazi od toga da je tumorska masa raspoređena u 3 osnovna odjeljka: TM₁-perifernoj krvi i koštanoj srži, TM₂-limfnim čvorovima, TM₃-slezini. Veličina tumorske mase u svakom odjeljku može varirati. Veličinu tumorske mase za prvi odjeljak izračunamo iz drugog korijena apsolutnog broja limfocita u nanolitru, za drugi odjeljak izmjerimo promjer najvećeg palpabilnog limfnog čvora u centrimetrima, a za treći odjeljak izmjerimo koliko je palpabilna slezena od lijevog rebrenog luka. Navedene vrijednosti sva 3 odjeljka se zbroje i ta vrijednost čini ukupnu tumorsku masu (37).

Tablica 9.3 Klasifikacija TTM

IIM-skori			
ODJELJAK	PREDSTAVNIK	VELIČINA	RIZIK
TM ₁ – KS i PK	Broj limfocita (periferna krv)	$\sqrt{ ly } \times 10^9/L$	<9 Niski
TM ₂ – L. čvorovi	Promjer najvećeg palpabilnog čvora	cm	9-15 Umjereni
TM ₃ – slezena	Palpabilna spezena (ispod lijevog rebrnog luka)	cm	>15 Visoki
TTM :		TM ₁ +TM ₂ +TM ₃	Kontinuirana varijable

Legenda: |ly| - absolutni broj limfocita; TTM – Total Tumor Mass skor
Bilješka: ako je najveći limfni čvor ustanovljen oslikavanjem (UZV ili CT), te vrijednosti treba koristiti za TM₂

Prema: Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti. Smjernice za dijagnostiku i liječenje kronične limfocitne leukemije - KROHEM 2017. Dostupno s URL adrese: <http://www.krohem.hr/hr/Guidelines.aspx> datum pristupa informaciji: 9/5/2018

TTM klasifikacija razlikuje se od Raiove i Binetove klasifikacije. TTM klasifikacija mjeri veličinu tumora neovisno o insuficijenciji mijelopojeze te nam pomaže u procjeni progresije, ujedno i učinka antitumorske terapije. Očekivano preživljenje bolesnika, koji pri dijagnozi imaju veliku tumorsku masu, kraće je od onih s malom tumorskom masom. Klasifikacija TTM je dinamička klasifikacija prihvatljiva u kliničkoj praksi u svakoj fazi bolesti.

10. LIJEČENJE

KLL je indolentna hematološka neoplazma te se zbog toga KLL ne liječi odmah pri postavljanju dijagnoze već kad su zadovoljeni kriteriji u skladu sa smjernicama iwCLL-a: anemija (Hgb <110g/L), trombocitopenija (<100x10⁹/L), limfadenopatija (>10cm), rastuća i/ili bolna splenomegalija (>6cm pod lijevim rebrenim lukom), progresija bolesti (progresivna anemija, trombocitopenija, stupanj splenomegalije i/ili limfadenopatije ili brzo udvostručenje totalne tumorske mase (TTM), slabo kontrolirana autoimunosna hemolitička anemija, imunotrombocitopenija, udvostručenje broja limfocita za manje od 6 mjeseci ili porast od 50% ili više u dvomjesečnom razdoblju te konstitucijski simptom. Liječenje se uglavnom započinje u stadiju 3 i 4 po Raiu, B i C po Binetu te ako je TTM 9 ili više (38).

Prije nego odredimo kako ćemo liječiti KLL potrebno je uzeti u obzir navedene parametre: klinički stadij bolesti, simptome koje bolesnik osjeća, opće stanje bolesnika, genetski rizik za leukemiju te je li bolest već bila podvrgnuta terapiji i kakav je bio ishod prethodne terapije (39).

10.1. PRVA LINIJA LIJEČENJA

U bolesnika u kojeg je dijagnosticirana leukemija, a nisu prisutni simptomi ili prema klasifikaciji Binet pripada u grupu A-B, prema Raievoj klasifikaciji u grupu 0 do II ili je TTM <9 nije potrebna terapija (37).

U liječenju bolesnika bez znatnih komorbiditeta i bez delecije 17p, odnosno mutacije TP53 zlatni standard liječenja je kemoterapija po shemi FCR (fludarabin, ciklofosamid, rituksimab). Ovo liječenje se uglavnom provodi kod mlađih bolesnika. U istih tih bolesnika često se koristi i ibrutinib (37).

FCR je toksičan te dovodi do mijelosupresije i visoke incidencije infekcija, a i mogući rizik je nastanak sekundarnih zloćudnih tumora, tj. razvoj sekundarne mijeloične leukemije/ mijelodisplastičnog sindroma (5,1%) i Richterove transformacije (9%) (40).

Ibrutinib je oralni ireverzibilni kovalentni inhibitor Bruton kinaze (BTK), kinaze koja omogućuje proliferaciju, preživljenje i migraciju malignog klona KLL. Ibrutinib inhibira BTK te posljedično dolazi do smanjenja preživljenja, migracije, raspodjele te adhezije KLL stanica. Na početku liječenja ibrutinib uzrokuje limfocitozu sa istovremenim smanjivanjem slezene i limfnih čvorova te poboljšanjem citopenije. Toksičnost ibrutiniba je mala, a najčešće nuspojave su dijareja (47%), infekcije gornjeg respiratornog trakta (33%) te umor (28%) (41). U liječenju bolesnika s multiplim komorbiditetima i bez delecije 17p, odnosno mutacije TP53 koristi se klorambucil zajedno s obinutuzumabom, ujedno se koristi i ibrutinib. Uglavnom se radi o starijim bolesnicima (37).

Kombinacija klorambucil - obinutuzumab (O-Chl) dovodi do smanjenja stope mortaliteta naspram monoterapije klorambucilom. Nedostatak O-Chl su izrazite infuzijske reakcije u prvom ciklusu, ali u sljedećim ciklusima se gube. Moguća je i neutropenija, ali bez reperkusija u obliku veće stope infektivnih komplikacija (41).

U liječenju bolesnika s delecijom 17p te mutacijom TP53 koristi se ibrutinib te kombinacija idelalisiba i rituksimaba ili visoke doze metilprednizolona zajedno s rituksimabom (37).

Idelalisib je oralni inhibitor kinaze te posljedično dovodi do redukcije razine citokina te dolazi do apoptoze te smanjenja viabilnosti stanica. Isto kao i ibrutinib uzrokuje prolaznu limfocitozu. Moguće nuspojave su umor, pireksija, dijareja, transaminitis, pneumonija (41).

Rituksimab je monoklonsko protutijelo i rijetko se koristi sam, uglavnom se koristi u kombinaciji s kemoterapijom (42).

Tablica 10.1 Prva linija liječenja

Stadij	% ^a	Molekularna citogenetika	% ^b	Opće stanje	% ^b	Prva linija liječenja
						Standard ^c
Bez simptoma ; Binet:A-B ; Rai 0-II; TTM<9 (15)	33	Nevažno		Nevažno		Ništa (W&I)
Binet C, Rai III-IV; TTM>15; ili prisutnost simptoma bolesti (prisutne indikacije za liječenje)	67	Bez del(17p) / TP53 mut	93	Dobro	32	FCR (1) ^d B + R ^e Ibrutinib (1)
				Loše	61	Chl + Obi (1) Chl + R Chl + Ofa B + R Ibrutinib (1)
		Del(17p) / TP53 mut	7	Nevažno	7	Ibrutinib Idelalisib + R HDMP+R A ^f

Prema: Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti; Smjernice za dijagnostiku i liječenje kronične limfocitne leukemije - KROHEM 2017. Dostupno s URL adrese: <http://www.krohem.hr/hr/Guidelines.aspx> datum pristupa informaciji: 9/5/2018

^a Prikazani postoci temelje se na sastavljenim podacima iz zapadnih zemalja i Hrvatske

^b Postoci bolesnika s različitim općim stanjem i molekularno genetičkim grupama odnose se na liječene bolesnike. Dobro opće stanje definirano je s dobi manjom od 65 godina uz CIRS skor manji od 6. Mlađi bolesnici uz CIRS skor od 6 i više, te bolesnici s 65 godina ili više svrstavaju se kao loše opće stanje

^c Standardna liječenja poredana su prema poželjnom redoslijedu, sva su 2A ili manje prema NCCN konsenzusu, liječena s višim stupnjem su označena (1)

^d U bolesnika s hipermutiranim IGHV i bez11q

^e Za bolesnike manje dobrog stanja

^f Alemtuzumab je povučen s tržišta, ali se može dobiti besplatno na traženje od proizvođača

10.2. DRUGA LINIJA LIJEČENJA

Drugu liniju liječenja provodimo kada bolest nije reagirala na terapiju prve linije, ukoliko je u kratko vrijeme došlo do relapsa bolesti te ujedno kad je prisutna delecija 17p. Bolesnici s delecijom 17p često ne reagiraju na standardnu kemoterapiju te imaju kratko vrijeme preživljenja. Indikacije za drugu liniju liječenja su kao i kod prve linije liječenja (43).

Odabir terapije ovisi o tome je li došlo do relapsa bolesti unutar dvije ili poslije dvije godine nakon postizanja remisije prvom linijom liječenja. Ukoliko je došlo do remisije, a prva linija terapije provedena je prije više od dvije godine prva linija terapije može se ponoviti. Bez obzira postoji ili ne delecija 17p te mutacija TP53 u drugoj liniji liječenja daju se inhibitori kinaze kao što su ibrutinib, idelalisb i venetoklast. Idealisb se uglavno daje u kombinaciji s monoklonskim protutijelom, rituksimabom. Ukoliko do relapsa bolesti dolazi poslije dvije godine potrebno je ponoviti prvu liniju terapije. Ako bolesnik ne reagira na inhibitore kinaze moguće je provesti transplantaciju matičnih stanica (37).

Tablica 10.2 Druga linija terapije

Relaps	% ^a	Molekularna citogenetika	%	Opće stanje	%	Liječenje		
						Standard ^{b,c}		Produženo / Održavanje
Rani (< 2 godine) Refraktona disease (< 1 godine)	30	Bez del(17p) / TP53mut	22	Dobro	7	Ibrutinib (1) Idelalisib + R (1) Venetoklaks (1) ^c	FCR ^d B+R ^d F + A ^e	→AloSCT →antiCD20 ^g
				Loše	15	HDMP + R Ofa	B + R Chl + antiCD20 ^d	→antiCD20 ^g
		Del(17p) / TP53mut	8	Dobro & Loše	8	Ibrutinib (1) Idelalisib + R (1) Venetoklaks (1) ^f HDMP + R A ^g ± R		→AloSCT (fit) →antiCD20 ^g
Kasni (> 2 godine)	70		70	Dobro & Loše		Ponovi prvu liniju (ili odabrati od gore)		

Prema: Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti. Smjernice za dijagnostiku i liječenje kronične limfocitne leukemije - KROHEM 2017. Dostupno s URL adrese: <http://www.krohem.hr/hr/Guidelines.aspx> datum pristupa informaciji: 9/5/2018

^a Prikazani postoci ranih i kasnih relapsa temelje se na podacima KB Dubrava za 2015 i 2016. Postoci bolesnika u lošem općem stanju i bolesnika s del (17p) teže povećanju. Dobro opće stanje definirano je s dobi manjom od 65 godina uz CIRS skor manji od 6. Mlađi bolesnici uz CIRS skor od 6 i više, te bolesnici s 65 godina ili više (bez obzira na CIRS skor) svrstavaju se kao loše opće stanje.

^b Standardna liječenja su poredana prema poželjnom redoslijedu, ali terapijska odluka treba za svakog pojedinog bolesnika biti donesena na temelju integracije kliničkih podataka i bolesnikovih preferencija. Sva liječenja su „a ili manje prema NCCN konsenzusu, liječenja s višim stupnjem su označena (1).

^c U bolesnika koji nisu prikladni ili nisu odgovorili na liječenje inhibitorima signalnih putova B-staničnog receptora i kemo-imunoterapije.

^d ako nije u prvoj liniji

^e Alemtuzumab je povučen s tržišta, ali se može dobiti besplatno na traženje od proizvođača

^f U bolesnika koji nisu prikladni ili nisu odgovorili na liječenje inhibitorima signalnih putova B-staničnog receptora.

^g Ofatumumab značno produljuje PFS kod bolesnika koji su dobro odgovorili u drugom ili trećem odgovoru na kemoimunoterapiju, odobren od FDA.

10.3. RADIOTERAPIJA

Radioterapija se uglavnom primjenjuje samo u palijativne svrhe, to jest za bolesnike čija limfadenopatija ili splenomegalija smeta drugim organima.

11. ODGOVOR NA LIJEČENJE

Prema Međunarodnoj grupi za KLL (iwCLL) odgovor na liječenje može biti da je bolest u kompletnoj remisiji, parcijalnoj remisiji, stabilna ili progresivna bolest ili se pak može utvrditi prisutnost minimalne rezidualne bolesti.

Kompletna remisija definira se kao potpuna odsutnost limfadenopatije, hepatomegalije, splenomegalije i konstitucijskih simptoma, normalizacija krvnih nalaza (neutrofili $>1,5 \times 10^9/L$, trombociti $>100 \times 10^9/L$, limfociti $<4 \times 10^9/L$) i normalizacija citološkog nalaza koštane srži ($<30\%$ limfocita).

Parcijalna remisija definira se kao prijelaz s Binetova stadija C na stadij A i B ili stadija B na stadij A ili kao više nego 50%-tno smanjenje apsolutnog broja limfocita, stupnja limfadenopatije, hepatomegalije ili splenomegalije uz broj neutrofila $>1,5 \times 10^9/L$, broj trombocita $>100 \times 10^9/L$ i koncentraciju hemoglobina $>110 \text{ g/L}$.

Stabilna bolest definira se kao neuspjeh u postizanju kompletne remisije i progresivne bolesti, ali nema znakova progresije bolesti.

Minimalna rezidualna bolest definira se kao $<1\%$ CD5+CD19+CD23+kappa/lambda +stanica u koštanoj srži (44).

12. PROGNOZA

KLL je indolentna hematološka neoplazma te se očekuje petogodišnje preživljenje u 69% bolesnika (45). Petogodišnje preživljenje skraćuju potencijalno nepovoljni prognostički čimbenici kao što su: dob pri početku liječenja jednaka ili viša od 65 godina, muški spol, visoki klinički stadij (Raiev 3 i 4, Binetov C), TTM jednak ili veći od 9, prisutnost del 17p (mutacije p53), povišene serumske razine $\beta 2$ -mikroglobulina ($>2,5 \text{ mg/L}$) i LDH ($>240 \text{ IU/L}$), izražaj CD38 jednak ili veći od 30% i izražaj ZAP-70 jednak ili veći od 20% (38).

13. ZAHVALE

Željela bih se zahvaliti određenim osobama koje su zaslužne za izradu ovog diplomskog rada.

Prvo bih se zahvalila svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ana Planinc-Peraica koja mi je pomogla pri pronalasku literature te u oblikovanju ovog diplomskog rada.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima Zdenki i Zoranu, sestri Tei, baki te ostaloj obitelji koja mi je bila potpora i podrška tijekom cijelog mog školovanja.

Na kraju zahvalila bih se i svojim prijateljima jer su mi olakšali i uljepšali moje školsko i studentsko doba.

14. LITERATURA

1. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. In: Hematol Am Soc Hematol Educ Progr. 2009; 523–31.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016; 2375–90.
3. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Chronic Lymphocytic Leukemia- Cancer Stat Facts. Dostupno na: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> (Pristupljeno: 10-May-2018).
4. Union For international Cancer Control. 2014 review of cancer medicines on the WHO list of essential medicine, Proposed list of cancer medicines.
5. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Trends in long-term survival of patients with chronic lymphocytic leukemia from the 1980s to the early 21st century. Blood. 2008; 111: 4916–21.
6. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975; 46: 219–34.
7. Jakšić B, Vitale B. Total tumour mass score (TTM): a new parameter in chronic lymphocyte leukaemia. Br J Haematol. 1981; 49: 405–13.
8. Foa R, Del Giudice I, Guarini A, Rossi D, Gaidano G. Clinical implications of the molecular genetics of chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2013; 98: 675–85.
9. Gentile M, Cutrona G, Neri A, Molica S, Ferrarini M, Morabito F. Predictive value of beta2-microglobulin (beta2-m) levels in chronic lymphocytic leukemia since Binet A stages. Haematologica. 2009; 94: 887–8.

10. Fais F, Ghiotto F, Hashimoto S, Sellars B, Valetto A, Allen SL, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia B Cells Express Restricted Sets of Mutated and Unmutated Antigen Receptors. *J Clin Invest*. 1998; 102: 1515–25.
11. Del Poeta G, Maurillo L, Venditti A, Buccisano F, Epiceno AM, Capelli G, et al. Clinical significance of CD38 expression in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001; 98: 2633–9.
12. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Holleczer B, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 931–42.
13. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, 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 Jun; 111: 5446–56.
14. Galton DA, Wiltshaw E, Szur L, Dacie J V. The use of chlorambucil and steroids in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1961; 7: 73–98.
15. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine Compared with Chlorambucil as Primary Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1750–7.
16. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer M, Bezares R, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370: 230–9.
17. Novak I, Jakšić O, Kulis T, Batinjan K, Znaor A. Incidence and mortality trends of leukemia and lymphoma in Croatia, 1988-2009. *Croat Med J*. 2012; 53: 115–23.

18. Gunawardana C, Austen B, Powell JE, Fegan C, Wandroo F, Jacobs A, et al. South Asian chronic lymphocytic leukaemia patients have more rapid disease progression in comparison to White patients. *Br J Haematol*. 2008; 142: 606–9.
19. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2017; 92: 946–65.
20. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. Nonlinear partial differential equations and applications: Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci*. 2002; 99: 15524–9.
21. Klein U, Lia M, Crespo M, Siegel R, Shen Q, Mo T, et al. The DLEU2/miR-15a/16-1 Cluster Controls B Cell Proliferation and Its Deletion Leads to Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Cell*. 2010; 17: 28–40.
22. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink A, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376: 1164–74.
23. Zenz T, Vollmer D, Trbusek M, Smardova J, Benner A, Soussi T, et al. TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. *Leukemia*. 2010; 24: 2072–9.
24. Puente XS, Pinyol M, Quesada V, Conde L, Ordóñez GR, Villamor N, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*. 2011; 475: 101–5.
25. Maddocks-Christianson K, Slager SL, Zent CS, Reinalda M, Call TG, Habermann TM, et al. Risk factors for development of a second lymphoid malignancy in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2007; 139: 398–404.

26. 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*. 1981; 48: 198–206.
27. Agnew KL, Ruchlemer R, Catovsky D, Matutes E, Bunker CB. Cutaneous findings in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol*. 2004; 150: 1129–35.
28. Robak E, Robak T. Skin lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2007; 48: 855–65.
29. Strati P, Uhm JH, Kaufmann TJ, Nabhan C, Parikh SA, Hanson CA, et al. Prevalence and characteristics of central nervous system involvement by chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2016 ; 101: 458–65.
30. Moulin B, Ronco PM, Mougenot B, Francois A, Fillastre JP, Mignon F. Glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia and related B-cell lymphomas. *Kidney Int*. 1992; 42: 127–35.
31. Cheson BD, Bennett JM, Rai KR, Grever MR, Kay NE, Schiffer CA, et al. Guidelines for clinical protocols for chronic lymphocytic leukemia: recommendations of the National Cancer Institute-sponsored working group. *Am J Hematol*. 1988; 29: 152–63.
32. Clinical presentation, pathologic features, diagnosis, and differential diagnosis of chronic lymphocytic leukemia - UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-pathologic-features-diagnosis-and-differential-diagnosis-of-chronic-lymphocytic-leukemia>. (Pristupljeno: 10-may-2018).
33. Rozman C, Montserrat E, Rodríguez-Fernández JM, Ayats R, Vallespi T, Parody R, et al. Bone marrow histologic pattern--the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood*. 1984; 64: 642–8.
34. Epstein AL, Marder RJ, Winter JN, Fox RI. Two new monoclonal antibodies (LN-1, LN-2) reactive in B5 formalin-fixed, paraffin-embedded tissues with follicular center and mantle zone human B lymphocytes and derived tumors. *J*

Immunol. 1984; 133: 1028–36.

35. Staging and prognosis of chronic lymphocytic leukemia - UpToDate. Dostupno: <https://www.uptodate.com/contents/staging-and-prognosis-of-chronic-lymphocytic-leukemia>. (Pristupljeno: 10-May-2018)
36. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M, Filella X, Pereira A, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood*. 2010; 116: 4771–6.
37. Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti; Smjernice za dijagnostiku i liječenje kronične limfocitne leukemije 2017. Dostupno s URL adrese: <http://www.krohem.hr/hr/Guidelines>. (Pristupljeno: 9-May-2018)
38. Krečak I, Bašić-Kinda S, Dujmović D, Hude I. Fludarabin, ciklofosamid i rituksimab (FCR) u liječenju bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom (KLL): Iskustvo Kliničkog bolničkog centra Zagreb. *Liječnički Vjesnik* 2017; 139: 210-15
39. Cramer P, Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia—what do we need to know? *Nat Rev Clin Oncol*. 2011; 8: 38–47.
40. Benjamini O, Jain P, Trinh L, Qiao W, Strom SS, Lerner S, et al. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56: 1643–50.
41. Milunović V, Mandac-Rogulj I, Planinc-Peraica A, Ostojić, Kolonić S. Ulazimo li u eru bez kemoterapije u kroničnoj limfocitnoj leukemiji? Uloga ibrutiniba i venetoklaksa odnosno lekcije naučene od idelalisiba. *Acta Med Croatica*. 2017; 71: 95-106
42. Huhn D, von Schilling C, Wilhelm M, Ho AD, Hallek M, Kuse R, et al. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001; 98: 1326–31.

43. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008; 111: 5446–56.
44. Bergmann MA, Eichhorst BF, Busch R, Adorf D, Stilgenbauer S, Eckart MJ, et al. Prospective Evaluation of Prognostic Parameters in Early Stage Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of the CLL1-Protocol of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood*. 2007; 110.
45. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Holleczech B, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 931–42.

15. ŽIVOTOPIS

Zovem se Mia Poturica, rođena sam 23.9.1992. u Zagrebu gdje sam završila srednjoškolsko obrazovanje. 2011. godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. Paralelno sa osnovnom i srednjom školom trenirala sam rukomet.

Od 2011. godine aktivni sam član sportske udruge studenata medicine „SportMEF“. Sudjelovala sam na Sveučilišnom prvenstvu grada Zagreba te sportskim susretima biomedicinskih fakulteta „Humanijada“ gdje sam osvojila brojna priznanja.

Od 2013. godine sam volonter Zaklade Ana Rukavina gdje sam sudjelovala u organizaciji božićnih koncerata na Trgu bana Josipa Jelačića „Želim život“ te pri akcijama upisa u Registar dobrovoljnih darivatelja krvotvornih matičnih stanica. Od 2016. godine sam volonter u udruzi Krijesnica gdje pomažem djeci oboljeloj od malignih bolesti da se vrate normalnom životu nakon izlječenja te ću u šestom mjesecu sudjelovati u rehabilitacijskom kampu u Fužinama.