

Terapija održavanja rituksimabom u kroničnoj limfocitnoj leukemiji

Babić, Petar

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:269895>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-14**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Petar Babić

Terapija održavanja rituksimabom u kroničnoj limfocitnoj leukemiji

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za unutarnje bolesti KBC Zagreb, na Zavodu za hematologiju pod vodstvom prof.dr.sc. Igora Aurera, specijalista internista - hematologa i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Popis i objašnjenje korištenih kratica:

BIS – bolnički informacijski sustav

BR – protokol bendamustin, rituksimab

CT – kompjuterizirana tomografija

DFS – preživljenje bez prisutnosti bolesti (prema engl. *Disease-Free Survival*)

ECOG – engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*

EFS – preživljenje bez događaja (prema engl. *Event-Free Survival*)

FCR – protokol fludarabin, ciklofosamid, rituksimab

FISH – engl. *flourescent in situ hybridization*

G-Clb – protokol obinutuzumab, klorambucil

iwCLL – engl. *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*

KLL – kronična limfocitna leukemija

KBC – klinički bolnički centar

KR – kompletna remisija

KROHEM – Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti

LDT – vrijeme udvostručenja broja limfocita (prema eng. *Lymphocyte Doubling Time*)

MBL – monoklonalna B limfocitoza

MND – medijan nije dosegnut

MRD – minimalna ostatna bolest (prema engl. *Minimal Residual Disease*)

OS – sveukupno preživljenje (prema engl. *Overall Survival*)

PFS – preživljenje bez progresije bolesti (prema engl. *Progression-Free Survival*)

PR – parcijalna remisija

R-Clb – protokol rituksimab, klorambucil

R-FCM – protokol rituksimab, fludarabin, ciklofosamid, mitoksantron

SLL – engl. *Small Lymphocytic Lymphoma*

TP53 – engl. *tumor protein 53*

TTM – sveukupna tumorska masa (prema engl. *Total Tumor Mass*)

TTNT – vrijeme do sljedećeg liječenja (prema engl. *time to next treatment*)

UZV – ultrazvuk

vIgH – varijabilni dio teškog imunoglobulinskog lanca

Sadržaj

| | |
|--|----|
| 1. Uvod | 1 |
| 1.1. Patogeneza i epidemiologija..... | 1 |
| 1.2. Klinička slika..... | 2 |
| 1.3. Dijagnostička obrada, određivanje proširenosti bolesti i prognoza | 3 |
| 1.4. Liječenje | 5 |
| 1.5. Procjena terapijskog odgovora | 9 |
| 1.6. Kemoimunoterapija i terapija održavanja | 10 |
| 2. Ciljevi rada | 12 |
| 3. Plan rada | 13 |
| 3.1. Ispitanici | 13 |
| 3.2. Statistička analiza..... | 13 |
| 4. Rezultati..... | 14 |
| 4.1. Bolesnici..... | 14 |
| 4.2. Uvodna terapija i tijek održavanja | 15 |
| 4.3. Ishodi terapije održavanja | 17 |
| 4.4. Usporedba trajanja odgovora na trenutnu i ranije linije liječenja | 22 |
| 5. Rasprava | 24 |
| 6. Zaključak | 28 |
| 7. Zahvale | 29 |
| 8. Literatura | 30 |
| 9. Životopis..... | 36 |

Sažetak

TERAPIJA ODRŽAVANJA RITUKSIMABOM U KRONIČNOJ LIMFOCITNOJ LEUKEMIJI

Petar Babić

UVOD: Kronična limfocitna leukemija (KLL) kronični je limfoproliferativni poremećaj obilježen progresivnim nakupljanjem monoklonskih limfocita u krvi, koštanoj srži, limfnim čvorovima i slezeni. Dugi niz godina kemoimunoterapija bila je zlatni standard liječenja ove bolesti. Nekoliko velikih randomiziranih kliničkih studija dokazalo je uspješnost liječenja folikularnih limfoma terapijom održavanja rituksimabom. Takva studije nisu provedene za liječenje KLL-a, ali postoje istraživanja manjeg stupnja pouzdanosti koje su ukazale na korist od takvog pristupa. Na temelju toga su hematolozi s KBC Zagreb počeli provoditi terapiju održavanja kod bolesnika s KLL-om koji su povoljno odgovorili na kemoimunoterapiju.

METODE: Ovo je retrospektivna studija kojom su analizirani ishodi liječenja pacijenata kojima je u razdoblju između 2015. i 2020. godine provedena terapija održavanja rituksimabom. Podaci su prikupljeni iz BIS-a ili iz arhiva KBC-a Zagreb, a uključivali su opće podatke o pacijentima, bolesti te prijašnjem i sadašnjem liječenju.

REZULTATI: Analizirani su podaci za 89 pacijenata. Medijan praćenja cijele skupine iznosio je 40,1 mj. U trenutku analize podataka udio pacijenata s progresijom bolesti iznosio je 58%, a preživjelih 74%. Medijan sveukupnog preživljenja (OS) za cijelu skupinu nije dosegnut, a medijan preživljenja bez događaja (EFS) iznosio je 42,3 mj. Na prognozu su utjecali izbor uvodne kemoimunoterapije, odgovor na uvodnu terapiju i citogenetski profil. Najbolji rezultati postižu se uvodnom terapijom koja se sastoji od fludarabina, ciklofosfamida i rituksimaba (FCR) uz koju medijan EFS iznosio je 57,7 mj., a medijan OS nije dosegnut. Nuspojave su bile prihvatljive učestalosti i toksičnosti. U bolesnika liječenih u kasnijim linijama liječenja, linija s terapijom održavanja je rezultirala za 34% dužim EFS.

ZAKLJUČAK: Naše istraživanje ukazuje da je terapija održavanja korisna. Rezultati liječenja u skladu su s ishodima postignutim u drugim studijama.

Ključne riječi: kronična limfocitna leukemija, terapija održavanja, rituksimab, ishodi;

Summary

RITUXIMAB MAINTENANCE THERAPY IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA

Petar Babić

BACKGROUND: Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) is a lymphoproliferative disease characterised by a progressive rise in lymphocytes of monoclonal origin in peripheral blood, bone marrow, lymph nodes and spleen. For years, chemoimmunotherapy has been gold standard treatment for treatment of this disease. Several large randomised clinical studies have proven the efficiency of maintenance therapy with Rituximab in treatment of follicular lymphomas. Such studies have not been carried out for treatment of CLL, but there have been a couple of research projects with lesser degrees of reliability that indicate benefits of the approach. In accordance with these findings, haematologists from Clinical Hospital Centre Zagreb have started carrying out maintenance therapy on patients with CLL that have had a good response on chemoimmunotherapy.

METHODS: This is a retrospective study that analyses outcomes of treatment for patients that have received maintenance therapy with Rituximab between 2015 and 2020. Data has been collected from hospital's informatics system or from the hospital archives. It included patient information, past treatment history, current disease staging and current treatment.

RESULTS: Analysis has been performed for 89 patients. Median follow up for the entire group was 40.1 months. At the moment of analysis, disease-free survival and overall survival rates were 58% and 74%. Median event-free survival (EFS) was 42,3 months, while median overall survival (OS) was not reached. Outcomes were affected by induction chemoimmunotherapy, response to induction therapy and cytogenetic profile of the disease. Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) chemoimmunotherapy have achieved the best results. Median EFS was 57,7 months while median survival was not reached. Side effects were well tolerated. Maintenance therapy resulted with 34% longer EFS for patients treated with later lines of treatment.

CONCLUSION: Our research suggests that there are benefits of maintenance therapy. Outcomes are similar to those achieved in other studies.

Keywords: chronic lymphocytic leukaemia, maintenance therapy, Rituximab, outcome;

1. Uvod

Kronična limfocitna leukemija (KLL) je tumor B-limfocitnog sustava obilježen progresivnim nakupljanjem monoklonskih limfocita u krvi, koštanoj srži, limfnim čvorovima, slezeni i drugim organima. Tumorske stanice imaju karakteristike malih zrelih B limfocita i izražavaju CD5 i CD23, razmjerno slabo CD20, dok su CD10 i ciklin D1 negativni. Smatra se da postoje dva tipa bolesti, jedan nastaje iz stanica koje još nisu prošle germinativni centar i nemaju mutirani varijabilni dio teškog imunoglobulinskog lanca (vIgH), a drugi iz post-germinativnih stanica koje zato imaju mutirani vIgH. Ova podjela je i klinički značajna, potonji bolesnici imaju bolju prognozu. Limfom malih stanica (SLL) je tumor istih takvih stanica, ali bez značajnijeg zahvaćanja krvi, odnosno koštane srži. Danas se KLL i SLL smatraju jednim nozološkim entitetom koji se razlikuju samo u manifestaciji bolesti pri čemu na SLL otpada manje od 10% slučajeva (1–3).

1.1. Patogeneza i epidemiologija

Kronična limfocitna leukemija najčešća je leukemija u bijelaca. To je pretežito bolest starije populacije s medijanom dobi postavljanja dijagnoze oko 70 godina. Incidencija bolesti je 1,2 – 1,8 puta veća kod muškaraca, nego žena. U Europi iznosi oko 4,01 i 5,87 na 100 000 stanovnika godišnje za žene, odnosno muškarce, a u SAD-u 3,65 i 6,75 na 100 000 stanovnika godišnje (4,5). U Hrvatskoj više od 42% leukemija otpada na KLL. Više od 75% bolesnika je pri postavljanju dijagnoze starije od 65 godina, dok je bolest kod mlađih od 30 izrazito rijetka. Prema studiji koju su proveli Jakšić i suradnici temeljenoj na registru KROHEM-a, u Hrvatskoj je u razdoblju od 2014. do 2016. godine ukupna incidencija iznosila 6,57 na 100 000 stanovnika, što je usporedivo s međunarodnim rezultatima zapadnih zemalja (6). KLL je u Azijata izrazito rijetka bolest, dok je incidencija u crnaca između ova dva ekstrema. Točan uzrok ove rasne predispozicije nije poznat (7).

Danas se smatra da bolest najčešće počinje kao monoklonalna B limfocitoza (MBL), stanje u kojem se u krvi nalazi klon B-limfocita imunofenotipskih značajki KLL, ali u apsolutnom broju $<5 \times 10^9/L$ i bez simptoma KLL/SLL. Ovo stanje je prisutno u 5 – 10% populacije starije od 60 godina i smatra se predstadijem KLL/SLL-a (8,9). Pretpostavlja se je MBL posljedica abnormalnog odgovora na antigensku stimulaciju. Progresija MBL-a u KLL definirana je kao

porast apsolutnog broja limfocita na $>5 \times 10^9/L$ u perifernoj krvi. Bolest progredira u KLL/SLL u 1-2% bolesnika godišnje i posljedica je dodatnih genetskih promjena i/ili promjena mikrookoliša koštane srži odnosno limfnih čvorova (10–12). Manji dio KLL/SLL-a progredira u histološki agresivniju limfoproliferativnu bolest poput difuznog B velikostaničnog limfoma (Richterova transformacija).

1.2. Klinička slika

KLL je najčešće asimptomatska bolest koja se otkriva rutinskim analizama krvi. Samo 5-10% bolesnika prezentira se tipičnim B simptomima koji uključuju: nenamjeran gubitak $\geq 10\%$ tjelesne mase u razdoblju od 6 mjeseci, vrućica ($>38^\circ C$) kroz 2 tjedna bez dokazane infekcije, noćno znojenje bez dokazane infekcije i značajno pogoršanje općeg tjelesnog stanja (PS) s ocjenom na ECOG ljestvici 2 ili lošije (tablica 1).

Tablica 1. ECOG ljestvica procjene općeg tjelesnog stanja bolesnika.

| Fizičko stanje | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-----------------------|-----------------------------------|---|---|--|---|
| Objašnjenje | Aktivan; bez fizičkog ograničenja | Ograničenje u teškim fizičkim aktivnostima, no pokretan i sposoban za lakše poslove | Značajno ograničenje aktivnosti; provodi $<50\%$ budnog vremena u krevetu, može se brinuti za sebe, ali nesposoban za izvršavanje bilo kakve radne aktivnosti | Nije vezan za krevet, ali u njemu provodi $>50\%$ budnog vremena; sposoban ograničeno se brinuti za sebe | Vezan za krevet; ne može se brinuti se za sebe; |

Modificirano prema: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5:649. (13)

Znakovi kojima se pacijenti prezentiraju najčešće uključuju: lokalizirano ili generalizirano povećanje limfnih čvorova (50 - 90%, najčešće cervikalni, supraklavikularni i aksilarni), splenomegaliju (25 - 55%) i hepatomegaliju (15 - 25%) (14,15). Bolest se može prezentirati supresijom normalne hematopoeze, anemijom ili trombocitopenijom, vrlo rijetko granulocitopenijom. Puno rjeđe su zahvaćeni i drugi organi osim navedenih. Također se može prezentirati sekundarnom autoimunom hemolitičkom anemijom i idiopatskom trombocitopeničnom purpurom.

1.3. Dijagnostička obrada, određivanje proširenosti bolesti i prognoza

Osnovni kriterij za postavljanje dijagnoze KLL/SLL je dokaz povećanog broja ($\geq 5 \times 10^9/L$) karakterističnih tumorskih limfocita u krvi, tumora građenog od takvih stanica ili infiltracije koštane srži takvim stanicama. Analiza limfocita u krvi ili srži najčešće se provodi citološkom analizom razmaza (u kome se nalaze mali limfociti) uz imunofenotipizaciju na protočnom citometru kojom se provjerava izraženost površinskih biljega (16). Analiza tumora provodi se patohistološkim pregledom uzorka uzetog biopsijom uz standardna i imunohistokemijska bojenja.

Osim dokaza postojanja tumora, danas se smatra da je bolesnicima kod kojih se planira započeti s liječenjem potrebno odrediti molekulskim metodama mutiranost ν IgH i učiniti citogenetsku analizu. Döhner i suradnici pokazali su kako se u ~80% bolesnika mogu dokazati genetske promjene (17). Za razliku od mutiranosti ν IgH, koja je trajno intrinzičko svojstvo tumora, citogenetske promjene mogu koegzistirati i evoluirati kao posljedica utjecaja terapije, zbog čega ih je potrebno odrediti prije započinjanja svake linije liječenja (18). Metoda izbora za određivanje citogenetskih promjena je fluorescentna in situ hibridizacija (FISH). Najčešće se nalaze delecija 13q14 (55%), trisomija kromosoma 12 (30%), delecija 11q22-23 (20%) i delecija 17p13 (10%). Delecija 13q14 i trisomija kromosoma 12 promjene su niskog odnosno srednjeg rizika te imaju dobru prognozu i odgovor na liječenje. Delecija 11q22-23 opisana je kao promjena visokog rizika koja često rezultira agresivnom bolešću, no s dobrim odgovorom na kemoimunoterapiju. Najgoru prognozu imaju delecija 17p13 i mutacija $p53$ koje su povezane s agresivnom bolešću, često refraktornom na kemoimunoterapiju te visokim stupanjem transformacije bolesti u histološki agresivnije oblike (19,20). Obzirom da mutacija $p53$ može postojati i bez del 17p, preporuča se, tamo gdje je ta pretraga dostupna, sekvencionirati ovaj gen u bolesnika koji nemaju FISHem dokazanu deleciju. Važno je

napomenuti da bolesnicima, u kojih se ne planira započeti liječenje, nije potrebno napraviti molekulske niti citogenetske pretrage.

Prije početka liječenja bolesnicima je potrebno napraviti i uobičajenu laboratorijsku obradu, odrediti koncentraciju imunoglobulina (koja je nerijetko snižena u ovih bolesnika), direktni Coombsov ili antiglobulinski test (zbog povećanog rizika razvoja autoimune hemolitičke anemije) te radiološki procijeniti veličinu limfnih čvorova i infiltraciju organa što se obično čini CTom.

Trenutno se u svijetu koriste dvije općeprihvaćene klasifikacije proširenosti bolesti, nazvane prema autorima originalnih publikacija, Rai (14) i Binet (15). Obje se klasifikacije temelje na kliničkom pregledu i nalazima kompletne krvne slike. Na temelju kliničke klasifikacije pacijenti se stratificiraju u tri skupine rizika: niskog, srednjeg i visokog (tablica 2).

Tablica 2. Rai i Binet klinička klasifikacija i stratifikacija rizika.

| Skupina rizika | Rai | Binet |
|----------------------|--|--|
| Nizak rizik | 0 – limfocitoza | A – zahvaćenost <3 regije** |
| Srednji rizik | 1 – povećani limfni čvorovi* bilo koje regije | B – zahvaćenost ≥3 regije** |
| | 2 – splenomegalija ili hepatomegalija | |
| Visoki rizik | 3 – hemoglobin <11 g/dL | C – hemoglobin <10 g/dL i/ili trombocitopenija <100×10 ⁹ /L |
| | 4 – trombocitopenija <100×10 ⁹ /L | |

*povećanim limfnim čvorovima smatraju se čvorovi >1cm u promjeru;

**regije koje se procjenjuju su limfni čvorovi glave i vrata, aksile, prepone te hepatomegalija i splenomegalija

Za kvantitativnu procjenu proširenosti bolesti koristi se ljestvica sveukupne tumorske mase (TTM-score) (21). Odjeljci koji se procjenjuju su: periferna krv i koštana srž (TM₁), limfni čvorovi (TM₂) te slezena (TM₃) (v. tablica 3).

Tablica 3. TTM-score.

| Odjeljak | Predstavnik | Veličina | Rizik |
|-----------------|---|---------------|------------------------|
| TM ₁ | Apsolutni broj limfocita | $\sqrt{ ly }$ | <9 nizak |
| TM ₂ | Promjer najvećeg limfnog čvora* | cm | 9 – 15 srednji |
| TM ₃ | Palpabilna slezena (ispod lijevog rebrenog luka) | cm | >15 visok |
| TTM | TM ₁ + TM ₂ + TM ₃ | | Kontinuirana varijabla |

*ako je najveći čvor otkriven slikovnom metodom (CT ili ultrazvuk), koriste se te vrijednosti za TM₂;

Modificirano prema Jakšić B, Pejša V, Ostojić-Kolonić S, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. Krohem B-CII 2017. *Acta Clin Croat.* 2018;57(1):190-215.

doi:10.20471/acc.2018.57.01.27 (22)

Budući da čvorovi u prsištu, trbuhu i zdjelici nisu dostupni palpaciji, danas se koriste i modificirani kriteriji koji u obzir uzimaju najveći čvor prema nalazu CTa.

Najvažniji prognostički čimbenici za KLL sadržani su u tzv. KLL IPI indeksu (23).

1.4. Liječenje

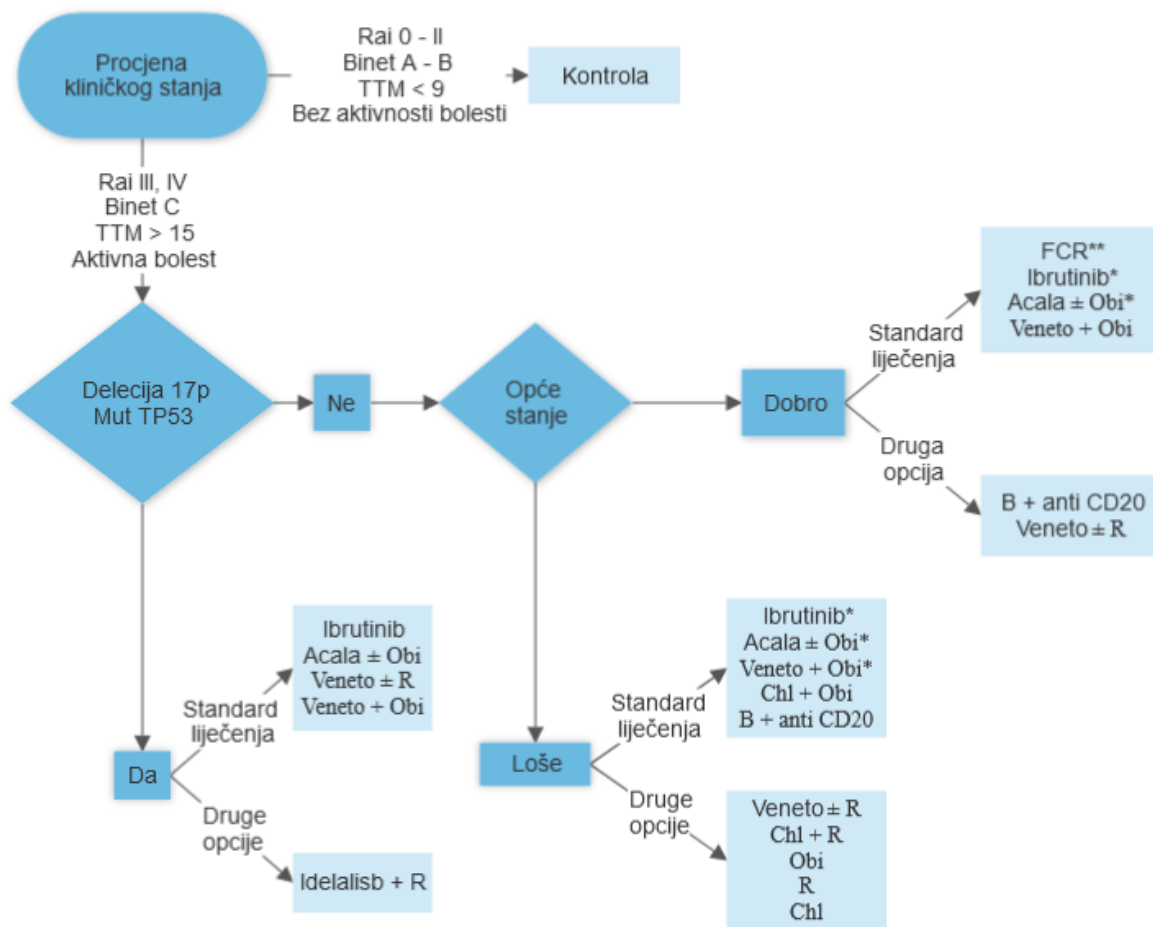
U velikog broja bolesnika, najmanje 30%, a moguće i 50%, KLL nikada ne uzrokuje smetnje i ne treba je liječiti. Terapiju treba započeti u bolesnika koji imaju smetnje uzrokovane bolešću, odnosno brz porast ili veliku tumorsku masu. U svijetu se koriste kriteriji Međunarodne radne skupine za KLL (iwCLL) (15), a u nas i slične preporuke iz smjernica Radne skupine KROHEM-a za KLL (v. sliku 1) (24).

Prema preporukama iwCLL liječenje treba započeti u bolesnika koji ispunjavaju barem jedan od dolje navedenih kriterija (16):

- I. Progresivno zatajenje koštane srži koje se prezentira anemijom (razina hemoglobina <100g/L) ili trombocitopenijom (broj trombocita <100×10⁹/L).
- II. Masivna (>6cm ispod rebrenog luka), progresivna ili simptomatska splenomegalija.
- III. Masivno (>10cm u najvećem promjeru), progresivno ili simptomatsko povećanje limfnih čvorova.
- IV. Progresivna limfocitoza s povećanjem broja limfocita ≥ 50% u periodu od dva mjeseca ili udvostručenje broja limfocita (LDT) u periodu < 6 mjeseci.

- V. Autoimune komplikacije, uključujući anemiju ili trombocitopeniju refraktorne na terapiju kortikosteroidima.
- VI. Ekstranodalna sijela bolesti (npr. koža, pluća, kosti).
- VII. S bolešću povezani simptomi:
 - a. Nenamjerni gubitak težine $\geq 10\%$ osnovne mase u periodu od 6 mjeseci.
 - b. Pogoršanje općeg tjelesnog stanja s ocjenom na ECOG ljestvici 2 ili lošije.
 - c. Vrućica $\geq 38^{\circ}\text{C}$ kroz 2 tjedna bez dokaza infekcije.
 - d. Noćno znojenje kroz period duži od mjesec dana bez dokaza infekcije.

Terapija KLL se zadnjih godina jako promijenila. Donedavna je većina bolesnika liječena kombinacijama nekonjugiranih monoklonskih protutijela usmjerenih protiv CD20 (rituksimab ili obinutuzumab) sa citostaticima. Za liječenje mlađih bolesnika zadovoljavajućeg općeg stanja koristila se kombinacija fludarabina, ciklofosfamida i rituksimaba (FCR), za starije lošeg općeg stanja kombinacija klorambucila i rituksimaba ili obinutuzumaba (R-C1b ili G-C1b), a za intermedijarnu skupinu kombinacija bendamustina i rituksimaba (BR). Danas se, zahvaljujući dostupnosti lijekova koji utječu na unutarstanične proces, tzv. ciljane terapije, većina bolesnika liječi bez citostatika (slika 1 i slika 2) inhibitorima signalnog puta B – staničnog receptora (ibrutinib, akalabrutinib, zanubrutinib) i bcl-2 antagonistima (venetoklaks) (22,24).



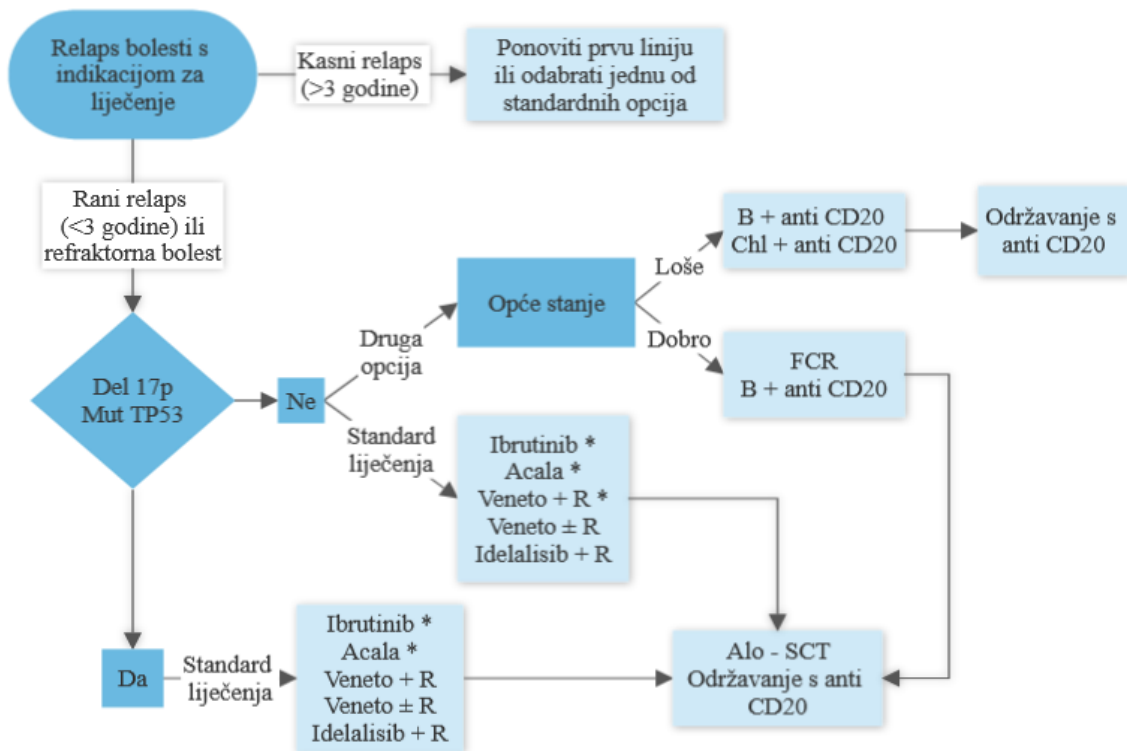
Slika 1. Odabir protokola za prvu liniju liječenja KLL-a. Standardna linija liječenja poredana prema poželjnom redosljedu primjene (osim gdje je naznačeno da se radi o jednakovrijednim opcijama). Druge opcije predstavljaju modalitet liječenja za bolesnike koji nisu podobni za standardnu opciju. Anti CD20 podrazumijeva: rituksimab, obinutuzumab ili ofatumumab.

*jednakovrijedna opcija; ** za bolesnike bez del 11q, do 65 godina starosti bez značajnih komorbiditeta; Acala, akalabrutinib; Veneto, venetoklaks; Obi, obinutuzumab; R, rituksimab; FCR, fludarabin, ciklofosamid, rituksimab; Chl, klorambucil, B, bendamustin;

Modificirano prema: Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti. KROHEM: Radna skupina za kroničnu limfocitnu leukemiju (KLL). Smjernice za kroničnu limfocitnu leukemiju (v1-2021). Dostupno s URL adrese: <https://www.krohem.hr/kronicna-limfocitna-leukemija-kl/> [datum pristupa 05/06/2022] (24).

Unatoč velikom napretku u liječenju, KLL je i dalje ostaje neizlječiva bolest čiji je tijekom karakteriziran remisijama i relapsima. Relaps bolesti definira se kriterijima progresije bolesti (v. odjeljak 1.5. tablica 4) kod pacijenata koji su prethodnim liječenjem postigli remisiju. Relaps sam po sebi nije indikacija za započinjanje sljedeće linije liječenja, nego je potrebno pratiti aktivnost bolesti kao i kod novootkrivenih bolesnika (16). Odabir protokola liječenja razlikuje se u odnosu na prvu liniju liječenja. Bazira se na vremenu koje je proteklo od liječenja do relapsa bolesti (v.sliku 2). Bolest koja je bila neuspješno liječena prvom linijom liječenja

smatra se refraktornom (v. odjeljak 1.5.) te je odabir sljedećeg protokola isti kao i za relaps bolesti (16,24).



Slika 2. Odabir protokola za relaps KLL-a/refraktornu bolest. Standardna linija liječenja poredana prema poželjnom redosljedju primjene (osim gdje je naznačeno da se radi o jednakovrijednim opcijama). Druge opcije predstavljaju modalitet liječenja za bolesnike koji nisu podobni za standardnu opciju. Anti CD20 podrazumijeva: rituksimab, obinutuzumab ili ofatumumab.

*jednakovrijedna opcija; Acala, akalabrutinib; Veneto, venetoklaks; Obi, obinutuzumab; R, rituksimab; FCR, fludarabin, ciklofosamid, rituksimab; Chl, klorambucil, B, bendamustin; Alo – SCT, alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica;

Modificirano prema: Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti. KROHEM: Radna skupina za kroničnu limfocitnu leukemiju (KLL). Smjernice za kroničnu limfocitnu leukemiju (v1-2021). Dostupno s URL adrese: <https://www.krohem.hr/kronicna-limfocitna-leukemija-kl/> [datum pristupa 05/06/2022] (24).

1.5. Procjena terapijskog odgovora

Procjena odgovora temelji se na pregledu, nalazima krvi i biopsije koštane srži (v. tablica 4). Vršiti se barem dva mjeseca nakon završetka liječenja. Razlikujemo dvije skupine parametara koji se procjenjuju: skupina A koja procjenjuje ostatnu tumorsku masu i konstitucijske simptome te skupinu B koja procjenjuje hematopoetski sustav (16).

Tablica 4. Kriteriji za procjenu terapijskog odgovora.

| Skupina | Parametar | KR | PR | PB | SB |
|----------|-------------------------------|-----------------------------------|---|--|--|
| A | Limfni čvorovi | Nema $\geq 1,5$ cm | Smanjenje $\geq 50\%$ u odnosu na početnu veličinu | Povećanje $\geq 50\%$ u odnosu na početnu veličinu | Promjena u rasponu od -49% do $+49\%$ |
| | Veličina jetre i/ili slezene* | Slezena < 13 cm; Jetra normalna | Smanjenje $\geq 50\%$ u odnosu na početnu veličinu | Povećanje $\geq 50\%$ u odnosu na početnu veličinu | Promjena u rasponu od -49% do $+49\%$ |
| | Konstitucijski simptomi | Nema | Prisutni | Prisutni | Prisutni |
| | Apsolutni broj limfocita | Normalan | Smanjenje $\geq 50\%$ u odnosu na početnu veličinu | Povećanje $\geq 50\%$ u odnosu na početnu veličinu | Promjena u rasponu od -49% do $+49\%$ |
| B | Broj trombocita | $\geq 100 \times 10^9 / L$ | $\geq 100 \times 10^9 / L$ ili povećanje $\geq 50\%$ u odnosu na početnu vrijednost | Smanjenje $\geq 50\%$ u odnosu na početnu vrijednost | Promjena u rasponu od -49% do $+49\%$ |

| | | | | |
|-------------|--|--|---|--|
| Hemoglobin | ≥hemoglobin 110 g/L (bez primjene transfuzije ili eritropoetina) | ≥hemoglobin 110 g/L ili povećanje ≥ 50% u odnosu na početnu vrijednost | Smanjenje ≥20 g/L u odnosu na početnu vrijednost | ≥hemoglobin 110 g/L ili povećanje ≥ 50% u odnosu na početnu vrijednost ili smanjenje ≥20 g/L |
| Koštana srž | Normocelularna, bez prisutnosti KLL klona | Prisutnost KLL klona ili nije učinjena | Povećanje udjela KLL klona za ≥ 50% između dvije biopsije | Bez promjena |

KR, kompletna remisija; PR, parcijalna remisija; PB, progresija bolesti; SB, stabilna bolest;

*slezena se smatra normalnom ako je veličine do 13 cm, dok za jetru ne postoji dogovorena vrijednost nego se veličina procjenjuje slikovnim metodama i manualnom palpacijom;

Modificirano prema Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131:2745-2760. (16)

Kompletna remisija (KR) je postignuta ako su ispunjeni svi parametri iz obje skupine. Za postizanje parcijalne remisije (PR), mora postojati poboljšanje barem dva parametra iz skupine A i jednog parametra iz skupine B, koji su prije liječenja bili abnormalni. Progresija bolesti (PB) se definira ako je ispunjen barem jedan od uvjeta navedenih u tablici 4 ili ako dođe do transformacije bolesti u histološki agresivniji oblik (Richterova transformacija). U slučaju da bolesnik ne ispunjava kriterije ni za remisiju ni za progresiju, bolest smatramo stabilnom. Progresija bolesti i stabilna bolest shvaćaju se kao neuspješno liječenje (16).

1.6. Kemoimunoterapija i terapija održavanja

Jednu od revolucija u liječenju B-staničnih tumora pa tako i KLL predstavljala je pojava rituksimaba, monoklalnog protutijela usmjerenog na površinski CD20 antigen koji se nalazi na B limfocitima (25). Ovaj lijek postao je neizostavan dio liječenja zrelih B-limfocitnih tumora (s izuzetkom plazmastičnih tumora koji ne izražavaju CD20). Rituksimab se u liječenje indolentnih B-limfoma, bolesti koji imaju sličnu biologiju i kontinuiranu sklonost relapsima kao KLL/SLL, koristi kao dio tzv. uvodne terapije, čiji je cilj postizanje remisije

bolesti, obično u kombinaciji s kemoterapijom te kao monoterapija u tzv. terapiji održavanja, čiji je cilj produžiti trajanje remisije uz minimalnu toksičnost.

Inicijalni pokušaji liječenja KLL-a rituksimabom u monoterapiji postigli su samo djelomični uspjeh. Najveći problem bio je veoma brz relaps nakon završetka terapije. Pretpostavlja se da je razlog slabijeg učinka u odnosu na npr. folikularni limfom kombinacija činjenice da stanice KLL/SLL slabije izražavaju CD20 antigen te da je u KLL povećana koncentracija solubilnog antigena u plazmi bolesnika što ometa vezanje protutijela na ciljno mjesto na tumorskim stanicama (26). Međutim, s vremenom je rituksimab pronašao svoje mjesto u liječenju KLL-a u kombinaciji sa citostaticima kao dio kemoimunoterapije. Kemoimunoterapija temeljena na rituksimabu bila je prekretnica liječenja ove bolesti. Najučinkovitiji iz ove skupine protokola je kombinacija fludarabina, ciklofosfamida i rituksimaba (FCR). U usporedbi s kemoterapijom temeljenom samo na fludarabinu i ciklofosfamidu, dodatak rituksimaba je značajno povećao sveukupni odgovor na terapiju, udio kompletnih remisija (KR) te produžio preživljenje bez događaja (EFS) kao i sveukupno preživljenje (OS) bolesnika (27). Protokol se zbog toksičnosti nije pokazao prikladan za starije bolesnike i one sa značajnim komorbiditetima. U takvih se koriste nešto manje učinkovite, ali i značajno podnošljivije kombinacije rituksimaba s bendamustinom (BR) ili klorambucilom (R-C1b) (28–30).

Terapija održavanja rituksimabom postala je standard liječenja folikularnog limfoma nakon što je nekoliko velikih randomiziranih kliničkih ispitivanja pokazalo da značajno produžuje EFS u bolesnika koji su povoljno odgovorili na uvodnu terapiju. Takva ispitivanja nisu provedena u KLL, ali postoje istraživanja manjeg stupnja pouzdanosti koja ukazuju da bi terapija održavanja rituksimabom mogla biti učinkovita i u ovoj bolesti. Primijećeno je da bolesnici koji su na kraju uvodne terapije u KR s negativnom minimalnom ostatnom bolesti (MDR⁻) imaju bolji EFS u odnosu na one s pozitivnim MRD ili su postigli samo parcijalnu remisiju (PR) (31). Stoga je provedeno nekoliko ispitivanja faze II terapije održavanja rituksimabom u KLL koja su pokazala da se time poboljšava kvaliteta odgovora i produžuje EFS (30,32,33). Korist ovakvog pristupa je potvrdila i metaanaliza (34). Na temelju toga se na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb od 2015. godine počela koristiti terapija održavanja rituksimabom u bolesnika s KLL koji su povoljno odgovorili na kemoimunoterapiju. Cilj ovog rada je analizirati ishode ovakvog pristupa.

2. Ciljevi rada

Primarni cilj ovog istraživanja bio je analizirati ishode liječenja bolesnika s KLL koji su nakon provedene uvodne kemoimunoterapije primali terapiju održavanja rituksimabom. Pacijenti su liječeni na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb. Za prikaz ishoda liječenja korišteni su ukupno preživljenje (OS), preživljenje bez prisutnosti bolesti (DFS), preživljenje bez događaja (EFS) i vrijeme do sljedećeg liječenja ili smrti (TTNT).

Sekundarni ciljevi bili su:

1. Utvrditi utjecaj uvodne terapije na navedene ishode.
2. Ustanoviti značenje dobi, spola, ranijih linija liječenja, stadija bolesti i odgovora na uvodnu terapiju na navedene ishode.
3. Ustanoviti toksičnost liječenja s naglaskom na učestalost hematološke toksičnosti, učestalost infekcija te pojavu drugih tumora.

3. Plan rada

3.1. Ispitanici

Pacijenti liječeni na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb u razdoblju od 1. siječnja 2015. godine do 31. prosinca 2020. godine su identificirani kroz Bolnički informatički sustav (BIS) na temelju postojanja odobrenja Povjerenstva za lijekove za terapiju održavanja rituksimabom i dijagnoze KLL/SLL. Kako bi bili uključeni u analizu, pacijenti su nakon provedene uvodne kemoimunoterapije, morali dobiti barem jedan ciklus terapije održavanja rituksimabom.

Analizirani podaci prikupljeni su kroz svibanj 2022. godine. Podaci su prikupljeni iz povijesti bolesti, nalaza kontrola i laboratorijskih nalaza, u elektroničkom obliku iz BIS-a ili papirnatom obliku iz arhive KBC-a Zagreb. Podaci su se unosili u Microsoft Excel tablicu, a uključivali su dob, spol, liniju liječenja, protokol prethodne linije liječenja, datum početak prethodne linije liječenja, datum relapsa nakon prethodne linije liječenja, stadij bolesti prema Rai i Binet klasifikaciji, citogenetski status, protokol uvodne terapije, datum početka uvodne terapije, procjenu odgovora nakon uvodne terapije, datum početka terapije održavanja, status terapije održavanja, nuspojave terapije održavanja, datum završetka terapije održavanja, razlog prekida, datum relapsa nakon terapije održavanja, datum početka sljedeće linije liječenja, datum zadnje kontrole ili smrti bolesnika.

Na temelju navedenih podataka izračunati su OS (vrijeme od početka uvodne terapije do zadnje kontrole ili smrti), DFS (vrijeme od početka terapije održavanja do relapsa bolesti, zadnje kontrole ili smrti), EFS (vrijeme od početka uvodne terapije do relapsa bolesti, zadnje kontrole ili smrti) i TTNT (vrijeme od početka uvodne terapije do početka sljedeće linije liječenja ili smrti).

3.2. Statistička analiza

Kvalitativni podaci su prikazani u apsolutnom broju i frekvenciji, a kvantitativni kao medijan i raspon. Krivulje preživljavanja generirane su Kaplan-Meierovom metodom, a uspoređivane su log-rank metodom uz korištenje slobodno dostupnog statističkog programa.

4. Rezultati

4.1. Bolesnici

Identificirani su 89 bolesnika koji su ispunjavali uključne kriterije. Njihove karakteristike prikazane su u tablici 5. Bilo je 60 muškaraca (67%) i 29 žena (33%). Medijan dobi bio je 65 godina (raspon od 32 – 86 godina). Medijan dobi muškaraca iznosio je 64 godine (raspon od 32 – 86 godina), a žena 68 godina (raspon od 52 – 84 godine). Novodijagnosticiranih pacijenata bilo je 59 (66%), dok ih je 30 (34%) bilo s relapsom bolesti. Prema Binet klasifikaciji, niskorizičnu bolest imalo je 27 pacijenata (30%), srednjerizičnu 40 pacijenata (45%) i visokorizičnu 22 pacijenta (25%). Citogenetski status bio je poznat za 69 pacijenata (78%). Od njih je 22 imalo negativan FISH (32%), deleciju 13q je imalo 16 pacijenata (23%), trisomiju 12. kromosoma 12 pacijenata (17%), deleciju 11q 14 pacijenata (20%) i deleciju 17p 5 pacijenata (7%).

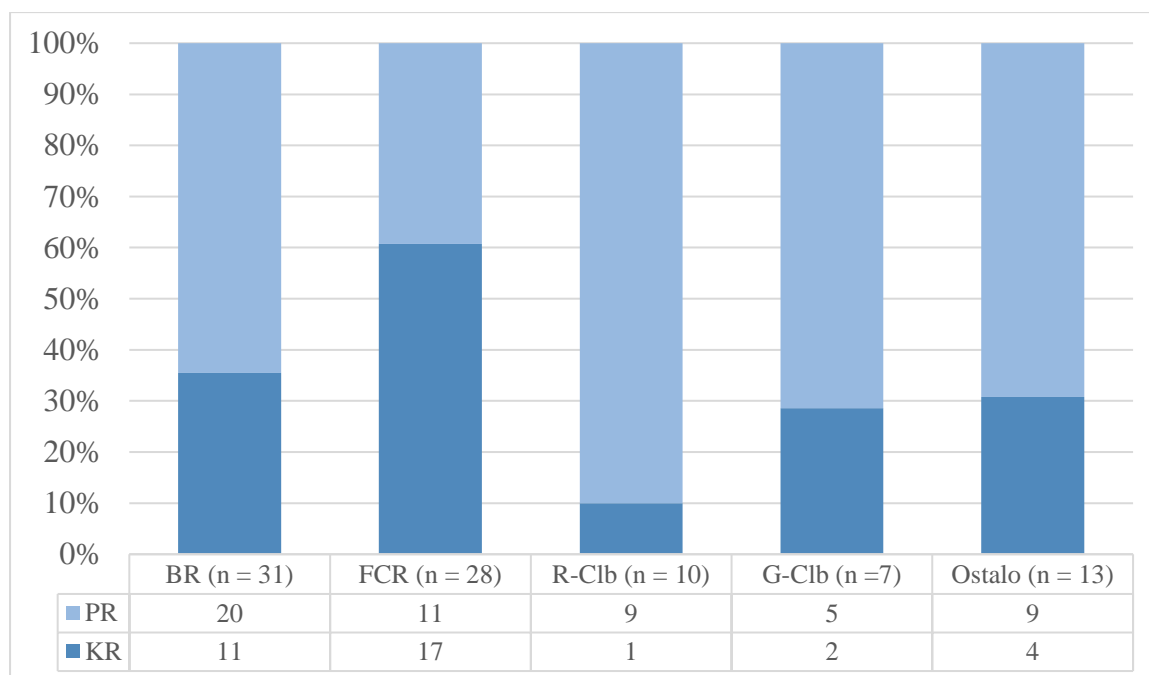
Tablica 5. Karakteristike pacijenata.

| | Broj pacijenata (%) |
|-------------------------------------|----------------------------|
| Sveukupno pacijenata | 89 |
| Muškarci | 60 (67%) |
| Žene | 29 (32%) |
| Medijan dobi (raspon godina) | 65 (32 – 86) |
| Muškarci | 64 (32 – 86) |
| Žene | 68 (52 – 84) |
| Status bolesti | |
| Novodijagnosticirana | 59 (66%) |
| Relaps | 30 (34%) |
| Binet stadij | |
| A | 27 (30%) |
| B | 40 (45%) |
| C | 22 (24%) |
| FISH | 69 (78%) |
| Negativan | 22 (32%) |

| | |
|------------------------|----------|
| Delecija 13q | 16 (23%) |
| Trisomija kromosoma 12 | 12 (17%) |
| Delecija 11q | 14 (20%) |
| Delecija 17p | 5 (7%) |

4.2. Uvodna terapija i tijekom održavanja

U uvodnoj terapiji najčešće su korišteni kemoimunoterapijski protokoli: bendamustin - rituksimab (BR), fludarabin – ciklofosfamid – rituksimab (FCR), rituksimab – klorambucil (R-Clb) i obinutuzumab – klorambucil (G-Clb). Pojedinačni bolesnici su liječeni kombinacijama uobičajenijim za terapiju indolentnih B-NHL: R-CHOP (rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, steroid), R-CVP (rituksimab, ciklofosfamid, vinkristin, steroid) i R-CP (rituksimab, ciklofosfamid, steroid). Na slici 3. prikazan je broj bolesnika liječenih pojedinim protokolom i odnos postignutih odgovora na navedenu terapiju.



Slika 3. Broj bolesnika liječenih pojedinim protokolom i odnos postignutih odgovora

Tijek terapije održavanja sumiran je u tablici 6. U terapiji održavanja rituksimab se primjenjivao u dozi od 375 mg/m² intravenski ili 1400 mg supkutano svaka 3 mjeseca tijekom

2 godine. Terapiju održavanja završilo je 45 pacijenata (51%), u 41 pacijenata (46%) terapija održavanja je prekinuta, u 2 (2%) je još uvijek u tijeku. Razlozi za prekid terapije održavanja uključuju: relaps bolesti, nuspojave terapije u vidu neutropenije ili ponavljanih infekcija, druge bolesti, gubitak iz praćenja, epidemiološka situacija uzrokovana virusom COVIDa-19 i smrtni ishod.

Samo 26 pacijenata (29%) nije razvilo nikakve nuspojave za vrijeme liječenja, a 63 (71%) je. Najčešće nuspojave su bile infekcije kod 32 pacijenta (51%), neutropenija gradusa 3 ili 4 kod 17 (27%), hipogamaglobulinemija kod 22 (35%) te novonastali sekundarni tumori kod njih 5 (8%). Neki od pacijenata su imali više od jedne nuspojave.

Tablica 6. Tijek terapije održavanja.

| | Broj pacijenata (%) |
|-------------------------------|----------------------------|
| Status terapije | |
| Završena | 45 (51%) |
| Prekinuta | 41 (46%) |
| U tijeku | 2 (2%) |
| Razlog prekida | |
| Relaps bolesti | 13 (32%) |
| Nuspojave | 8 (20%) |
| Izgubljeno iz praćenja | 7 (17%) |
| Druga bolest | 6 (15%) |
| COVID-19 | 4 (10%) |
| Nepoznat | 2 (5%) |
| Smrtni ishod | 1 (2%) |
| Nuspojave | 63 (71%) |
| Infekcije bez hospitalizacije | 26 (41%) |
| Infekcije s hospitalizacijom | 6 (10%) |
| G3 i G4 neutropenija | 17 (27%) |
| Hipogamaglobulinemija | 22 (35%) |
| Novonastali sekundarni tumori | 5 (8%) |

4.3. Ishodi terapije održavanja

Medijan praćenja pacijenata od početka uvodne terapije iznosio je 40,1 mj. (raspon 5,2 – 92,9 mj.). Tijekom praćenja umrlo je 26% bolesnika, a njih 58% je progrediralo. Medijan DFS, EFS i TTNT za cijelu kohortu iznosili su 42,3 mj., 51,3 mj. i 58,2 mj., dok medijan OS nije dosegnut. U tablici 7 prezentirane su navedene vrijednosti za svaku od uvodnih terapija, a na slikama 4. i 5. pridružene krivulje.

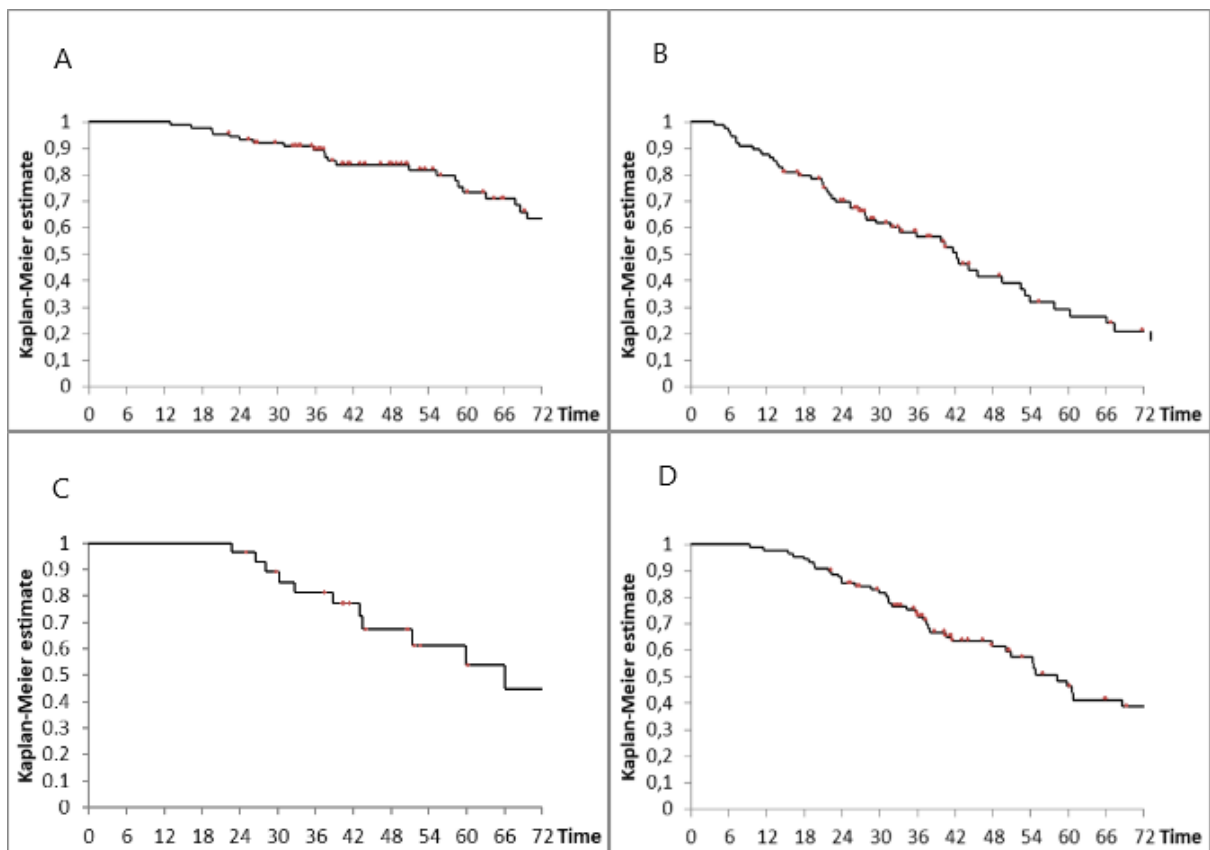
Tablica 7. Ishodi terapije održavanja prema uvodnoj terapiji.

| | | | |
|------------------|-----------------------|------------------|------------------------|
| Sveukupno | 89 | | |
| Relaps | 52 (59%) | | |
| Smrtni ishod | 23 (26%) | | |
| Medijan praćenja | 40,1 mj. (5,2 – 92,9) | | |
| OS | MND | | |
| DFS | 42,3 mj. | | |
| EFS | 51,3 mj. | | |
| TTNT | 58,2 mj. | | |
| BR | 31 (35%) | | |
| Medijan dobi | 68 g. (55 – 86) | Medijan praćenja | 33,6 mj. (5,2 – 92,9) |
| Binet A | 11 (36%) | Relaps | 19 (61%) |
| Binet B | 14 (45%) | Smrtni ishod | 8 (26%) |
| Binet C | 6 (19%) | OS | MND |
| Delecija 13 | 6 (19%) | DFS | 29,4 mj. |
| Trisomija 12 | 4 (13%) | EFS | 47,4 mj. |
| Delecija 11 | 4 (13%) | TTNT | 54,3 mj. |
| Delecija 17 | 2 (7%) | | |
| FCR | 28 (32%) | | |
| Medijan dobi | 55,5 g. (36 – 65) | Medijan praćenja | 43,3 (21,2 – 89,2) |
| Binet A | 9 (32%) | Relaps | 13 (46%) |
| Binet B | 12 (43%) | Smrtni ishod | 3 (11%) |
| Binet C | 7 (25%) | OS | MND |
| Delecija 13 | 6 (21%) | DFS | 57,7 mj. |

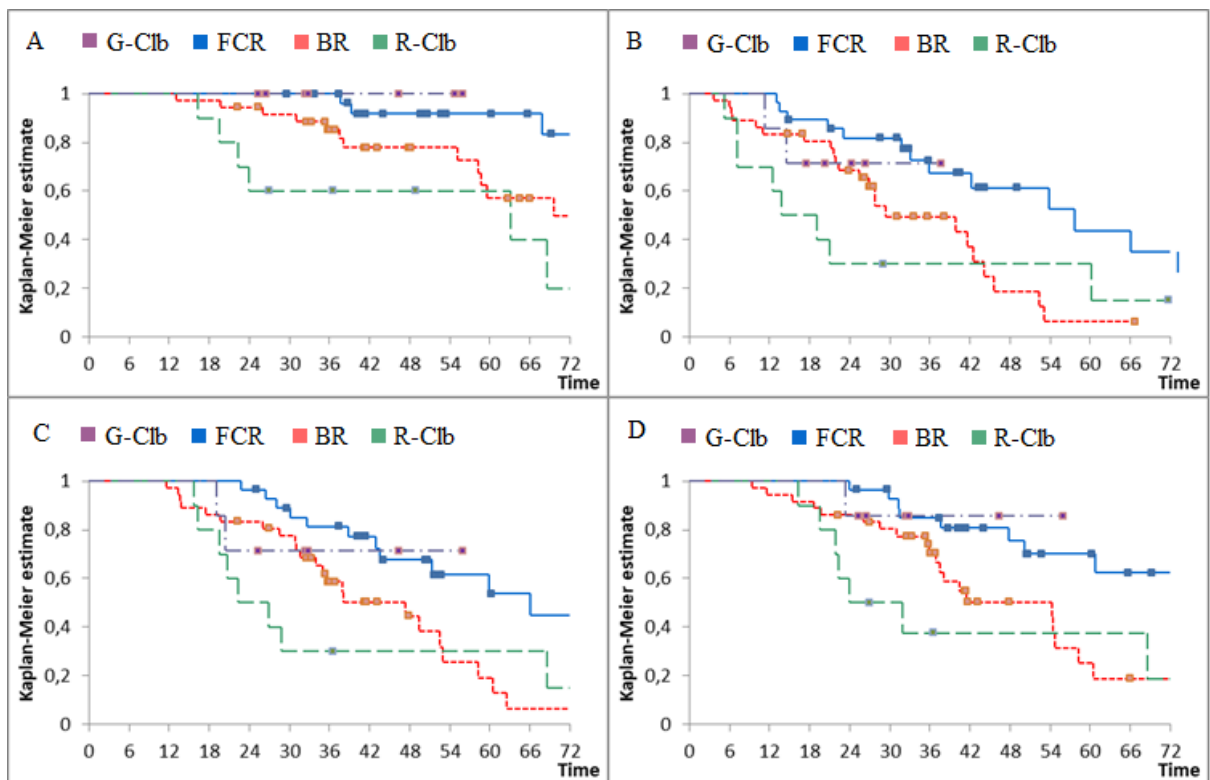
| | | | |
|--------------|-------------------|------------------|--------------------|
| Trisomija 12 | 2 (7%) | EFS | 66,0 mj. |
| Delecija 11 | 6 (21%) | TTNT | 88,8 mj. |
| Delecija 17 | 2 (7%) | | |
| R-Clb | 10 (11%) | | |
| Medijan dobi | 77,5 g. (61 – 84) | Medijan praćenja | 24,0 (5,3 – 72,4) |
| Binet A | 3 (30%) | Relaps | 8 (80%) |
| Binet B | 3 (30%) | Smrtni ishod | 6 (60%) |
| Binet C | 4 (40%) | OS | 63,2 mj. |
| Delecija 13 | 2 (20%) | DFS | 13,8 mj. |
| Trisomija 12 | 3 (30%) | EFS | 22,4 mj. |
| Delecija 11 | 2 (20%) | TTNT | 25,4 mj. |
| Delecija 17 | 0 | | |
| G-Clb | 7 (8%) | | |
| Medijan dobi | 76 g. (67 – 77) | Medijan praćenja | 24,4 (17,5 – 48,9) |
| Binet A | 1 (14%) | Relaps | 2 (29%) |
| Binet B | 4 (57%) | Smrtni ishod | 0 |
| Binet C | 2 (29%) | OS | MND |
| Delecija 13 | 1 (14%) | DFS | MND |
| Trisomija 12 | 3 (43%) | EFS | MND |
| Delecija 11 | 1 (14%) | TTNT | MND |
| Delecija 17 | 0 | | |

BR, bendamustin rituksimab; FCR, fludarabin ciklofosamid rituksimab; R-Clb, rituksimab klorambucil; G-Clb obinutuzumab; OS, sveukupno preživljenje; DFS, preživljenje bez bolesti; EFS, preživljenje bez događaja; TTNT, vrijeme do sljedećeg liječenja; MND, medijan nije dosegnut;

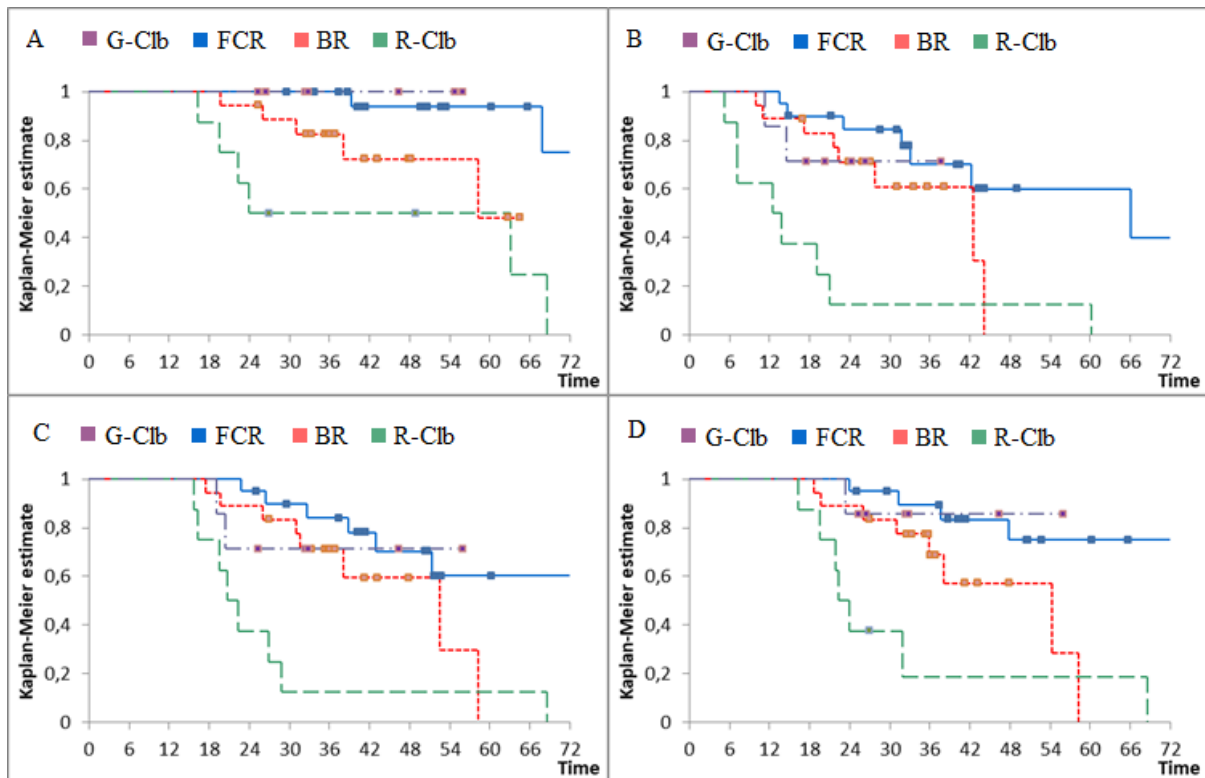
Ishodi liječenja FCR protokolom značajno su bolji u odnosu na ishode ostalih protokola. OS, DFS, EFS i TTNT značajno su duži u usporedbi s BR protokolom ($p = 0,021$, $p = 0,005$, $p = 0,005$ i $p = 0,007$), odnosno s R-Clb protokolom ($p < 0,001$, $p = 0,011$, $p = 0,007$ i $p = 0,002$). Nema statistički značajne razlike u ishodima FCR u usporedbi s G-Clb protokolom ($p = 0,617$, $p = 0,515$, $p = 0,637$ i $p = 0,9816$). Ishodi liječenja u prvoj liniji liječenja usporedivi su s rezultatima cijele skupine, neovisno o liniji liječenja (v. slika 6).



Slika 4. (A) OS, (B) DFS, (C) EFS i (D) TTNT cijele kohorte koja je sudjelovala u istraživanju.



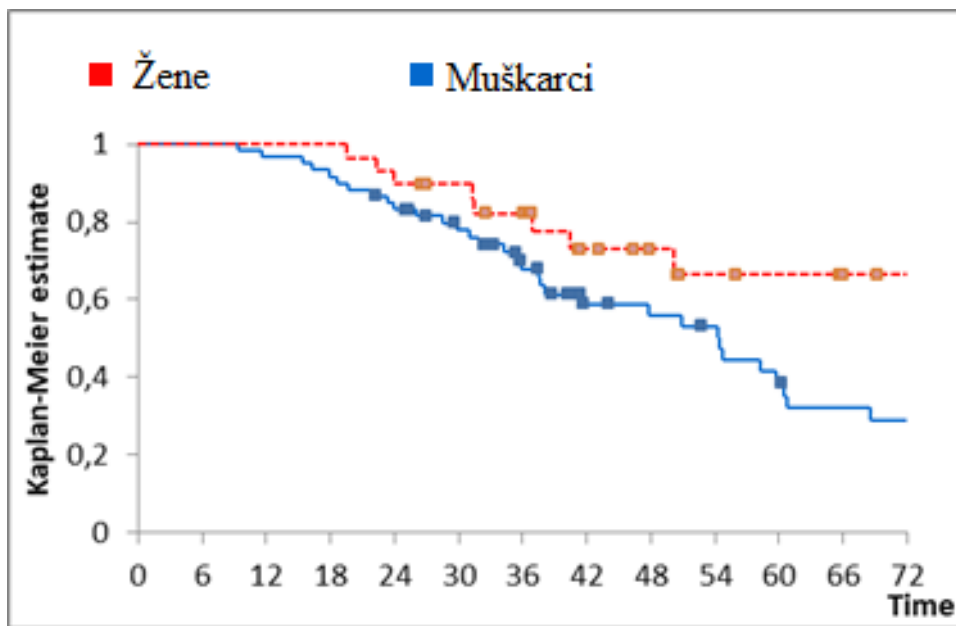
Slika 5. (A) OS, (B) DFS, (C) EFS i (D) TTNT prema uvodnoj kemoimunoterapiji.



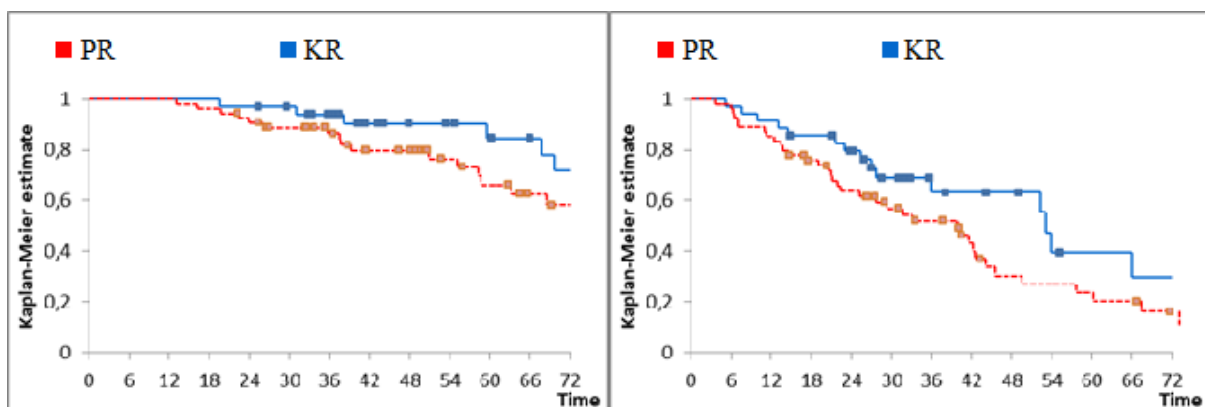
Slika 6. (A) OS, (B) DFS, (C) EFS i (D) TTNT prema uvodnoj kemoimunoterapiji u prvoj liniji liječenja.

Osim protokola korištenog u uvodnoj terapiji, analiziran je i prognostički utjecaj drugih čimbenika uključujući liniju liječenja, spol, dob, odgovor na uvodnu terapiju, stadij bolesti i citogenetske promjene. Čimbenici koje nisu pokazali statistički značajan utjecaj na OS, DFS, EFS i TTNT bili su linija liječenja ($p = 0,422$, $p = 0,433$, $p = 0,444$, $p = 0,779$), dob ($p = 0,069$, $p = 0,065$, $p = 0,06$, $p = 0,158$) i stadij bolesti ($p = 0,201$, $p = 0,640$, $p = 0,415$). Spol je bio statistički značajan čimbenik za TTNT. Medijan za muškarce iznosio je 54,5 mj. dok medijan za žene nije dosegnut (MND) ($p = 0,026$) (v. slika 7). Spol nije imao utjecaj na OS, DFS i EFS ($p = 0,716$, $p = 0,342$, $p = 0,418$). Odgovor na uvodnu terapiju imao je statistički značajan utjecaj na DFS i EFS, no ne i na OS i TTNT ($p = 0,237$ i $p = 0,081$). Medijan DFS i EFS za osobe koje su postigle KR bolesti nakon uvodne terapije iznosio je 53,1 mj. i 60,5 mj., dok je za one s PR bolesti iznosio 39,8 mj. i 47,4 mj. ($p = 0,052$ i $p = 0,042$) (v. slika 8).

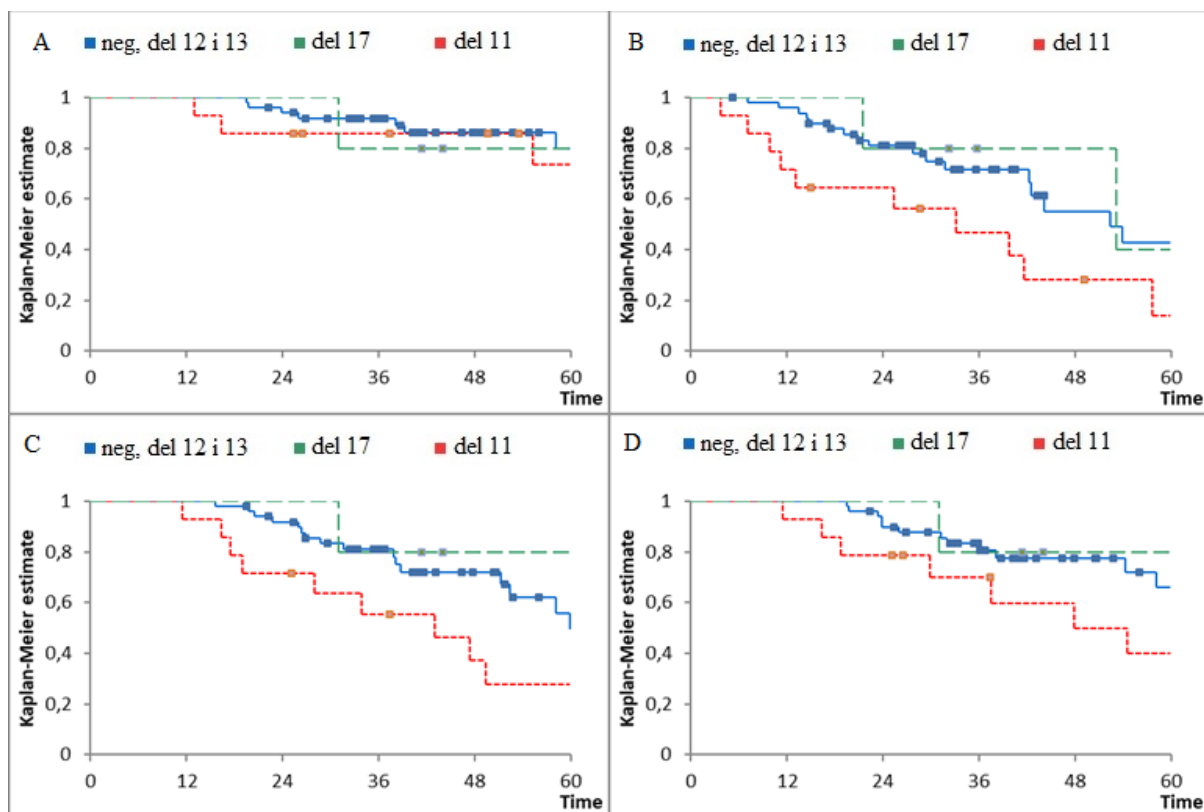
Analiza ishoda u ovisnosti o prisutnosti citogenetskih promjena pokazala je značajno bolje ishode kod pacijenata s niskorizičnim (negativan FISH, delecija 13 i trisomija 12) i vrlo visokorizičnim promjenama (delecija 17) u odnosu na one s visokorizičnim (delecija 11). Medijani DFS za navedene skupine iznosili su 52,4 mj. vs. 53.1 mj. vs. 33,1 mj. ($p = 0.020$), medijan EFS 59,9 mj. vs. 60,5 mj. vs. 43.0 mj. ($p = 0.021$) te medijan TTNT 87,2 mj. vs. MND vs. 47,8 mj. ($p = 0.035$) (v. slika 9).



Slika 7. Grafički prikaz TTNT u ovisnosti o spolu ($p = 0,026$).



Slika 8. Grafički prikaz DFS i EFS u ovisnosti prema odgovoru na uvodnu terapiju ($p = 0,052$ i $p = 0,042$).



Slika 9. (A) OS, (B) DFS, (C) EFS i (D) TTNT u ovisnosti prema citogenetskim promjenama.

4.4. Usporedba trajanja odgovora na trenutnu i ranije linije liječenja

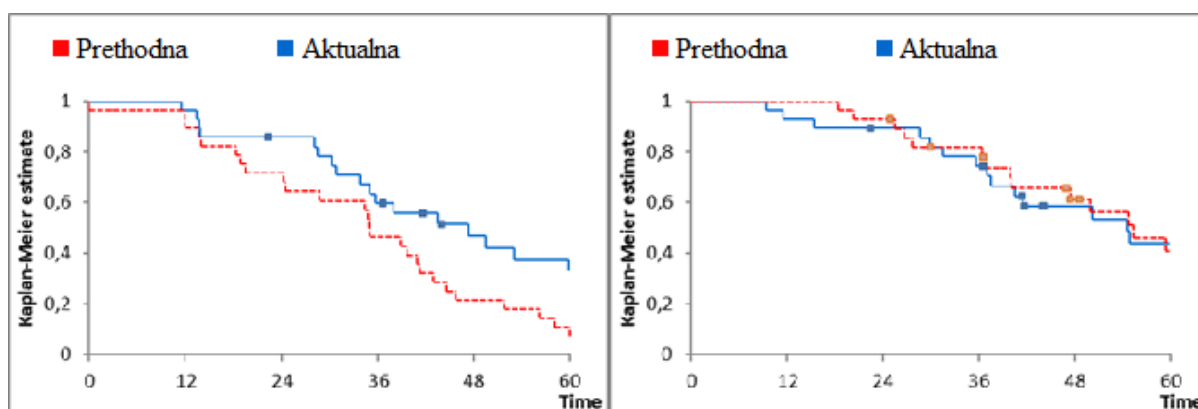
Među 89 pacijenata koji su uključeni u istraživanje, relaps bolesti imalo je 30 (34%) pacijenata. Od njih 30, upotpunjeni su podaci o protokolu prethodne linije liječenja, datumu početka prethodne linije i datumu relapsa nakon prethodne linije za njih 29. Nijedan od prethodno primijenjenih protokola liječenja nije sadržavao terapiju održavanja, već se sastojao samo od kemoimunoterapije. U tablici 8 sažete su karakteristike prijašnje i trenutne linije, a rezultati analize podataka prikazani su na slici 10.

Tablica 8. Usporedba prethodne i aktualne linije liječenja (n=29).

| | Prethodna linija | Aktualna linija |
|----------------------------|-------------------------|------------------------|
| Korišteni protokoli | | |
| R-Clb | 12 (41%) | 3 (10%) |
| FCR | 4 (14%) | 8 (28%) |
| BR | 2 (7%) | 13 (45%) |
| Ostalo | 11 (38%) | 5 (17%) |
| Održavanje | Nitko | Svi |
| EFS | 34,9 mj. | 47,4 mj. |
| TTNT | 55,4 mj. | 54,5 mj. |

BR, bendamustin rituksimab; FCR, fludarabin ciklofosamid rituksimab; R-Clb, rituksimab klorambucil; EFS, preživljenje bez događaja; TTNT, vrijeme do sljedećeg liječenja;

Usporedbom ove dvije linije liječenja primjećuje se produženje preživljenja bez događaja od 34% ($p = 0,010$) u aktualnoj liniji kada je primijenjena i terapija održavanja rituksimabom. Učinak na vrijeme do sljedećeg liječenja je praktički nepostojan jer je medijan isti u obje linije terapije ($p = 0,914$).



Slika 10. Usporedba EFS i TTNT aktualne terapije gdje je provedeno održavanje rituksimabom s prethodnom gdje je provedeno samo liječenje kemoimunoterapijom. Obje terapije su provedene na istoj skupini pacijenata.

5. Rasprava

KLL je bolest koja se najčešće javlja u starijoj životnoj dobi. Trenutno u svijetu postoji trend starenja populacije, koji je osobito izražen u zemljama zapadnog svijeta (35). Za očekivati je da će se sukladno tome povećati i incidencija KLL-a, no unatoč tome trend incidencije generalno je stabilan u visoko razvijenim zemljama (36,37). Osobe starije životne dobi skupina su bolesnika sklona komorbiditetima koja često nije podobna agresivnim oblicima liječenja KLL-a. Zato je potrebna dobra procjena ishoda svakog od modaliteta liječenja zbog čega je i provedena ovo retrospektivno analiza.

U istraživanje je uključeno 89 pacijenata s medijanom dobi od 65 godina. S obzirom na spolnu raspodjelu uključeno je 60 muškaraca i 29 žena, što nam daje omjer broja muškaraca naspram broja žena nešto veći od 2. Ovo je u skladu sa epidemiološkim studijama koje sugeriraju da je to bolest starije životne dobi s većom učestalošću kod muške populacije (4,5,38).

Glavni nedostatak ove studije predstavlja izrazito veliki udio nedovršenih održavanja (n = 41, 46%). Gotovo polovica prekinutih održavanja posljedica je stanja nepovezanih s liječenjem (n = 20, 49%).

Svim pacijentima koji su uključeni u istraživanje provedena je uvodna kemoimunoterapija, a potom terapija održavanja. Odabir uvodne kemoimunoterapije terapije temeljio se na tadašnjim smjernicama KROHEM-ove Radne skupine za KLL, a uključivali su: FCR (n = 28, 32%), BR (n = 31, 35%), R-Clb (n = 10, 11%), G-Clb (n = 7, 8%) i druge opcije (n = 13, 15%) (39–41). Kombinacija FCR, zlatni je standard kemoimunoterapije za liječenje KLL-a. Međutim, zbog izrazito visoke toksičnosti i stupnja nuspojava rezerviran je samo za mlađe pacijente dobrog općeg stanja bez značajnijih komorbiditeta. Budući da je većina uključenih u ovo istraživanje bila starije životne dobi, FCR je očekivano korišten u manjeg broja pacijenata u odnosu na ostale protokole.

Analizom ishoda liječenja prema uvodnoj terapiji možemo zaključiti kako je indukcija s FCR popraćena s terapijom održavanja postigla najbolje rezultate. Usporedbom s uvodnim kemoimunoterapijama BR ili R-Clb i održavanja, vidimo statistički značajno produženje DFS (57,7 mj. vs 29,4 mj. vs 13,8mj.), EFS (66,0 mj. vs 47,4 mj. vs 22,4 mj.) i TTNT (88,8 mj. vs 54,3 mj. vs 25,4 mj.) Medijani ukupnog preživljenja za FCR i BR nisu dosegnuti, a za R-Clb on iznosi 63,2 mj. Ovi su rezultati u skladu s očekivanjima temeljenima na saznanjima o liječenju samo kemoimunoterapijom (29,30). Usporedba s protokolom G-Clb i održavanja ne

pruža statistički značajne rezultate što je posljedica malog broja pacijenata s provedenim protokolom te kraćeg vremena praćenja ove skupine bolesnika u odnosu na cijelu skupinu (24,4 mj. vs 40,1 mj.). Međutim, vrijedi naglasiti kako su medijan praćenja (24.0 mj. vs 24.4 mj.) i broj bolesnika (10 vs. 7) R-Clb i G-Clb skupine slični dok su ishodi liječenja značajno povoljniji u G-Clb skupini. Za vrijeme praćenja udjeli pacijenata s progresijom bolesti i preživjelih u R-Clb skupini iznosili su 80% i 40%, dok su u G-Clb skupini oni bili 29% i 100%. Ovi rezultati ukazuju na veću učinkovitost obinutuzumaba u odnosu na rituksimab u sklopu uvodne kemoimunoterapije.

Rezultate analize preživljenja možemo usporediti s nekoliko studija. Foà i suradnici provodili su održavanje nakon indukcije s R-Clb u prethodno neliječenih bolesnika (30). Njihovi rezultati značajno su bolji u odnosu na našu R-Clb skupinu. Postigli su trogodišnje preživljenje bez progresije bolesti od 49% s medijanom 38,2 mj., dok je trogodišnje preživljenje bez progresije naše skupine iznosilo 15% s medijanom 22,4 mj. Postoji nekoliko objašnjenja za lošije rezultate liječenja. Retrospektivnim istraživanjem KroHema među bolesnicima koji su liječeni kombinacijom rituksimaba i različitim režimima klorambucila, kontinuiranim ili intermitentnim u razdoblju prije uvođenja terapije održavanja, nađeno je da je EFS nakon 30 mjeseci 49% - 55% (42) što je značajno više nego u skupini uključenoj u ovo istraživanje. To ukazuje da su u razdoblju obuhvaćenom ovim istraživanjem R-Clb primali uglavnom bolesnici vrlo lošeg općeg stanja ili s puno komorbiditeta. Također, treba istaknuti izrazito mali uzorak naše skupine u odnosu na skupinu Foà i suradnika, kao i razliku u dozi primijenjenih lijekova koji su također mogli utjecati na ishode. Dalje, Abrisqueta i suradnici provodili su održavanje nakon uvodnog liječenja s R-FCM (rituksimab, fludarabin, ciklofosamid i mitoksantron) u prvoj liniji liječenja (32). Ova skupina usporediva je s našom skupinom liječenom FCR u prvoj liniji liječenja. Rezultati OS i EFS su vrlo slični našima (4-godišnji OS 94% naprema 92%, 4-godišnji EFS 75% naprema 70%) unatoč dodatku mitoksantrona njihovom protokolu liječenja. Dartigeas i suradnici provodili su održavanje nakon indukcije s FCR u prvoj liniji liječenja (43). Trogodišnji OS njihove skupine iznosi 93% (u usporedbi s 92% naše), a EFS 83% (u usporedbi s 84% naše). Treba istaknuti kako je ova studija kao isključni kriterij postavila prisutnost delecije 17 što naša studija nije imala te je isto tako provodila intenzivniji protokol održavanja (500mg/m² svakih 8 tjedana vs 375mg/m² svakih 12 tjedana). Unatoč tome, postignuti su slični rezultati liječenja. Studiju najbližnju našoj proveli su Greil i suradnici (44). Ona se sastojala od miješane skupine prema liniji liječenja i uvodnoj terapiji. Skupina se pretežito sastojala od pacijenata na prvoj liniji liječenja s najvećim udjelom FCR i BR u

uvodnim režimima slično našoj ukupnoj populaciji. Rezultati sveukupnog preživljenja bez progresije bolesti vrlo su slični i iznose 47,0 mj. vs 51,3 mj. Pretraživanjem dostupne literature nisu pronađene studije koje su provodile održavanje nakon indukcije s G-Clb. Treba istaknuti da je u svim navedenim ispitivanjima rituksimab primjenjivan češće (svaka 2 mjeseca) ili u većoj dozi nego u našoj seriji. Usprkos tome, ishodi liječenih pacijenata bili su usporedivi s onima liječenima u kliničkim ispitivanjima.

Nuspojave, njihova učestalost i težina bile su u skladu s nuspojavama koje su prijavljivale druge studije (30,32,43,44). Nije bilo pojave neočekivanih nuspojava. Neutropenija gradusa 3 i 4 liječene su primjenom faktora stimulacije rasta granulocita, a hipogamaglobulinemija primjenom intravenskih imunoglobulina. Kao posljedica imunosupresije, očekivana je učestalija pojava infekcija, no samo je manji broj infekcija zahtijevao hospitalizaciju (n = 6, 19%). Nuspojave su bili drugi po učestalosti razlog prekida održavanja (n = 8, 20%).

Među analiziranim prognostičkim čimbenicima na ishode, statistički značajnim pokazao se odgovor na uvodnu terapiju. Taj rezultat u skladu je s osnovnom pretpostavkom zbog koje se provodi održavanje, a to jest bolja eradikacija bolesti rezultira boljim DFS (p = 0,05) no bez utjecaja na OS (31).

Citogenetske su se promjene pokazale značajnim čimbenikom za DFS EFS i TTNT (p=0.020, p = 0.021, p = 0.035). Zanimljivo je da su u ovoj studiji pacijenti s niskorizičnom skupinom promjena imali sličan ishod poput onih s delecijom 17, dok su oni s delecijom 11 imali značajno lošije ishode u odnosu na obje skupine. Ovaj nalaz nije u skladu s metaanalizom prognostičkih faktora koja je ocijenila deleciju 17 kao promjenu s najlošijom prognozom preživljenja (23). Delecija 17 promjena je koja se često pojavljuje zajedno s mutacijom *p53*. Rezultati nekoliko studija pokazuju kako je frekvencija prisutnosti delecije 17 među klonovima bitan prognostički faktor za preživljenje bez progresije bolesti. Pacijenti s klonom niske frekvencije pojavnosti delecije 17 (defnirano kao prisutnost promjene u manje od 25% klonova) imaju znatno bolju prognozu u odnosu na one s klonom visoke frekvencije pojavnosti, najvjerojatnije kao posljedica manje učestalosti dodatne mutacije *p53* ovog subtipa (45–47). U našoj skupini liječenoj terapijom održavanja rituksimabom bilo je malo pacijenata s delecijom 17 (n = 5). Najvjerojatnije objašnjenje za ova opažanja je da većina bolesnika s del 17p nisu odgovorili na uvodnu terapiju pa nisu ni dobivali terapiju održavanja. Oni koji su odgovorili, vjerojatno su imali samo mali klon ili intaktni *p53* pa zapravo ni nisu bili visokorizična populacija.

Dob >65 bila je granično statistički značajna ($p = 0,069$) što se može objasniti povećanom učestalošću komorbiditeta, obolijevanja i smrtnih ishoda uzrokovanih drugim bolestima ove skupine bolesnika. Analiza je također pokazala da je spol statistički značajna odrednica za TTNT ($p = 0,026$). Pregledom dostupne literature nisu pronađene studije koje su postigle sličan rezultat niti je pronađeno objašnjenje za isto. Zaključno, to je najvjerojatnije izolirani fenomen koji se pojavio unutar studije.

S obzirom na osnovnu pretpostavku studije da održavanje rituksimabom produžuje preživljenje bez znakova bolesti, zanimala nas je usporedba trajanja odgovora na liniju terapije u kojoj je primijenjena u usporedbi s ranijom. Ovu analizu je moguće napraviti samo u bolesnika koji su primali terapiju održavanja u kasnijim linijama liječenja. Takvih je u našem istraživanju bilo 29. Usporedbom ishoda ranije linije liječenja s onom u kojoj je provedeno održavanje, utvrđeno je statistički značajno produženje EFS od 34% (34,9 mj. vs 47,4 mj., $p = 0,010$) između dvije linije liječenja. To je usporedivo s produženjem koje su postigle i druge studije (43,44). Međutim, valja istaknuti jedan nedostatak te usporedbe, a to je velika razlika u kemoimunoterapijskim protokolima korištenima u prijašnjoj odnosno trenutnoj liniji liječenja što je također moglo utjecati na povoljnije ishode.

6. Zaključak

Uza sva ograničenja koja proizlaze iz retrospektivne i nerandomizirane naravi, rezultati ovog istraživanja ukazuju da je terapija održavanja rituksimabom u bolesnika s KLL koji su povoljno odgovorili na uvodnu kemoimunoterapiju najvjerojatnije korisna. Na ishod liječenja najviše utječe odabir uvodne kemoimunoterapije. Najbolji se rezultati postižu FCRom i G-CIb-om. Drugi značajni prognostički čimbenici su odgovor na uvodnu terapiju (KR vs PR) i citogenetski profil (del 13 i +12 vs del 11). Profil i težina nuspojava bili su prihvatljivi, s tek malim udjelom izrazito teških nuspojava zbog kojih je bilo potrebno prekinuti liječenje. Naši rezultati usporedivi su s onima iz objavljenih kliničkih ispitivanja, usprkos manjem intenzitetu doze rituksimaba.

7. Zahvale

Zahvaljujemo ponajprije svojem mentoru, prof. dr. sc. Igoru Aureru na uloženom vremenu, trudu i savjetima za vrijeme izrade diplomskog rada.

Također zahvaljujem svom medicinskom osoblju Zavoda za hematologiju KBC-a Zagreb, na ljubaznosti, pristupačnosti i pruženoj pomoći koju su mi ponudili za vrijeme boravka.

I na kraju, hvala obitelji, prijateljima i kolegama koji su bili iznimna podrška i oslonac kroz cijelo ovo vrijeme.

8. Literatura

1. Stuart H. Ralston, Ian D. Penman, Mark W. J. Strachan, Richard P. Hobson. Davidson's principles and practices of medicine. 23rd ed. Elsevier; 2018. 959–960 p.
2. Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editor. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001. 131–132 p.
3. Pathobiology of chronic lymphocytic leukemia - UpToDate [Internet]. [Pristupljeno 06.05.2022.]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pathobiology-of-chronic-lymphocytic-leukemia?search=chronic%20lymphocytic%20leukemia&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
4. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3724–34.
5. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control CCC*. 2008 May;19(4):379–90.
6. Jakšić B, Bogeljić Patekar M, Hude I, Jakšić O, Škunca Ž, Coha B, et al. Incidencija B-kronične limfocitne leukemije u Hrvatskoj 2014-2016. *Liječnički Vjesnik Hrvatskog Liječničkog Zbora Supl*. 2017;139:1-106(2):75–75.
7. 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 Aug;142(4):606–9.
8. Rossi D, Sozzi E, Puma A, De Paoli L, Rasi S, Spina V, et al. The prognosis of clinical monoclonal B cell lymphocytosis differs from prognosis of Rai 0 chronic lymphocytic leukaemia and is recapitulated by biological risk factors. *Br J Haematol*. 2009 Jun;146(1):64–75.

9. Shanafelt TD, Kay NE, Rabe KG, Call TG, Zent CS, Maddocks K, et al. Brief report: natural history of individuals with clinically recognized monoclonal B-cell lymphocytosis compared with patients with Rai 0 chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Aug 20;27(24):3959–63.
10. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJM, Kwok M, Fenton JAL, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008 Aug 7;359(6):575–83.
11. Fazi C, Scarfò L, Pecciarini L, Cottini F, Dagklis A, Janus A, et al. General population low-count CLL-like MBL persists over time without clinical progression, although carrying the same cytogenetic abnormalities of CLL. *Blood*. 2011 Dec 15;118(25):6618–25.
12. Ghia P, Caligaris-Cappio F. Monoclonal B-cell lymphocytosis: right track or red herring? *Blood*. 2012 May 10;119(19):4358–62.
13. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649–55.
14. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical Staging of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1975 Aug 1;46(2):219–34.
15. 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 Jul 1;48(1):198–206.
16. 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*. 2018 Jun 21;131(25):2745–60.
17. 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*. 2000 Dec 28;343(26):1910–6.

18. Landau DA, Carter SL, Stojanov P, McKenna A, Stevenson K, Lawrence MS, et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell*. 2013 Feb 14;152(4):714–26.
19. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*. 2014 May 22;123(21):3247–54.
20. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Oct 10;28(29):4473–9.
21. Jakšić B, Vitale B. Total Tumour Mass Score (TTM): a New Parameter in Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Br J Haematol*. 1981;49(3):405–13.
22. 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*. 2018 Mar;57(1):190–215.
23. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):779–90.
24. Prof. dr. sc. Vlatko Pejša, Radna skupina za KLL. Smjernice za liječenje kronične limfocitne leukemije. 2021 Nov 4; Trakošćan.
25. Tedeschi A, Vismara E, Ricci F, Morra E, Montillo M. The spectrum of use of rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *OncoTargets Ther*. 2010 Nov 26;3:227–46.
26. Srock S, Schriever F, Neubauer A, Herold M, Huhn D. Long-term treatment with rituximab is feasible in selected patients with B-CLL: Response-adjusted low-dose maintenance treatment with rituximab in patients with relapsed B-CLL, who achieved a partial or minimal response to prior rituximab therapy. *Leuk Lymphoma*. 2007 Jan;48(5):905–11.
27. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, 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 Lond Engl*. 2010 Oct 2;376(9747):1164–74.

28. Panovská A, Němcová L, Nekvindová L, Špaček M, Šimkovič M, Papajík T, et al. Real-world data on efficacy and safety of obinutuzumab plus chlorambucil, rituximab plus chlorambucil, and rituximab plus bendamustine in the frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: The GO-CLLEAR Study by the Czech CLL Study Group. *Hematol Oncol*. 2020 Oct;38(4):509–16.
29. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):928–42.
30. Foà R, Del Giudice I, Cuneo A, Del Poeta G, Ciolli S, Di Raimondo F, et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients: Chlorambucil-Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Am J Hematol*. 2014 May;89(5):480–6.
31. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, Leach M, Rassam SMB, Haynes A, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 May 1;23(13):2971–9.
32. Abrisqueta P, Villamor N, Terol MJ, González-Barca E, González M, Ferrà C, et al. Rituximab maintenance after first-line therapy with rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) for chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2013 Dec 5;122(24):3951–9.
33. Del Poeta G, Del Principe MI, Buccisano F, Maurillo L, Capelli G, Luciano F, et al. Consolidation and maintenance immunotherapy with rituximab improve clinical outcome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2008;112(1):119–28.
34. Lee CH, Chen PH, Lin C, Wang CY, Ho CL. A network meta-analysis of maintenance therapy in chronic lymphocytic leukemia. *PLoS ONE*. 2020 Jan 29;15(1):e0226879.
35. Ritchie H, Roser M. Age Structure. Our World Data [Internet]. 2019 Sep 20 [Pristupljeno 08.06.2022.]; Dostupno na: <https://ourworldindata.org/age-structure>

36. Chronic Lymphocytic Leukemia - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER[Pristupljeno 08.06.2022.]. Dostupno na: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
37. Pfeil AM, Imfeld P, Pettengell R, Jick SS, Szucs TD, Meier CR, et al. Trends in incidence and medical resource utilisation in patients with chronic lymphocytic leukaemia: insights from the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Ann Hematol.* 2015 Mar;94(3):421–9.
38. HMNR. Haematological Malignancy Research Network (HMRN). Epidemiology & Cancer Statistics Group at the University of York [Internet]. [Pristupljeno 30.05.2022.]. Dostupno na: [//hmrn.org/statistics/incidence](http://hmrn.org/statistics/incidence)
39. Jakšić B, Pejša V, Kolonić SO, Kardum-Skelin I, Kinda SB, Coha B, et al. SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE KRONIČNE LIMFOCITNE LEUKEMIJE. 2015;3.
40. Jakšić B, Pejša V, Kolonić SO, Kardum-Skelin I, Kinda SB, Coha B, et al. SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE KRONIČNE LIMFOCITNE LEUKEMIJE. 2016;3.
41. Jakšić Branimir, Pejša, Vlatko, Ostojić Kolonić, Slobodanka, Kardum Skelin, Ika, Bašić Kinda, Sandra, Coha, Božena, et al. SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE KRONIČNE LIMFOCITNE LEUKEMIJE. 2017;4.
42. Bašić-Kinda S, Hude I, Rankovic E, Ostojic-Kolonic S, Pejša V, Radman I, et al. Comparison of Different Schedules of Rituximab and Chlorambucil in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: A Retrospective Study of Krohem. *J Cancer Sci Clin Ther* [Internet]. 2021 [Pristupljeno 14.06.2022.];05(04). Dostupno na: <https://www.fortunejournals.com/articles/comparison-of-different-schedules-of-rituximab-and-chlorambucil-in-previously-untreated-chronic-lymphocytic-leukemia-a-retrospecti.html>
43. Dartigeas C, Van Den Neste E, Léger J, Maisonneuve H, Berthou C, Dilhuydy MS, et al. Rituximab maintenance versus observation following abbreviated induction with chemoimmunotherapy in elderly patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL 2007 SA): an open-label, randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2018 Feb;5(2):e82–94.

44. Greil R, Obrtlíková P, Smolej L, Kozák T, Steurer M, Andel J, et al. Rituximab maintenance versus observation alone in patients with chronic lymphocytic leukaemia who respond to first-line or second-line rituximab-containing chemoimmunotherapy: final results of the AGMT CLL-8a Maintenance randomised trial. *Lancet Haematol.* 2016 Jul;3(7):e317-329.
45. Van Dyke DL, Werner L, Rassenti LZ, Neuberg D, Ghia E, Heerema NA, et al. The Dohner fluorescence in situ hybridization prognostic classification of chronic lymphocytic leukaemia (CLL): the CLL Research Consortium experience. *Br J Haematol.* 2016;173(1):105–13.
46. Tam CS, Shanafelt TD, Wierda WG, Abruzzo LV, Van Dyke DL, O'Brien S, et al. De novo deletion 17p13.1 chronic lymphocytic leukemia shows significant clinical heterogeneity: the M. D. Anderson and Mayo Clinic experience. *Blood.* 2009 Jul 30;114(5):957–64.
47. Do C, Best OG, Thurgood L, Hotinski A, Apostolou S, Mulligan SP, et al. Insight into del17p low-frequency subclones in chronic lymphocytic leukaemia (CLL): data from the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG)/CLL Australian Research Consortium (CLLARC) CLL5 trial. *Br J Haematol.* 2021;193(3):556–60.

9. Životopis

Rođen sam 27.01.1998. godine u Vinkovcima. U Vinkovcima sam završio osnovnu (OŠ Antun Gustav Matoš) i srednju školu (Gimnazija Matije Antuna Reljkovića, Matematički odsjek). Za vrijeme osnovne i srednje škole bavio sam se gimnastikom gdje sam imao brojna postignuća i odličja na regionalnoj i državnoj razini. 2016. godine upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu. U akademskoj godini 2019./2020., dodijeljena mi je Dekanova nagrada za izvrsnost. Za vrijeme trajanja studija radio sam nekoliko studentskih poslova. Među poslovima, za istaknuti su demonstratorsko mjesto na kolegiju „Anatomija“ kroz drugi i treću godinu studija te demonstratorsko mjesto na kolegiju „Klinička propedeutika“ na šestoj godini studija. Također sam sudjelovao kao prvi autor u izradi znanstvenog rada pod nazivom „Utjecaj donesene mase kod bolesnika na hemodijalizi na vrijednosti srčanih tropskih enzima“. Rad je izrađen u 2022. godini na Odjelu za dijalizu KB Dubrava te iste predan na razmatranje za Rektorovu nagradu. Od svjetskih jezika, služim se engleskim za koji sam postigao C1 razinu poznavanja, verificirano od strane sveučilišta na Cambridgeu.