

Výskyt chronickej lymfocytovej leukémie (CLL) na Slovensku v roku 2021

MUDr. Juraj Chudej, PhD., *Klinika hematológie a transfuziológie UNM a JLF UK Martin*

MUDr. Tomáš Guman, PhD., *Klinika hematológie a onkohematológie UNLP Košice*

Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je lymfoproliferatívne ochorenie, ktoré charakterizuje klonová expanzia a akumulácia malých zrelo vyzerajúcich lymfocytov v krvi, kostnej dreni a lymfatických tkanivách. Tvorí 25 až 30% všetkých prípadov leukémie. Typický genóm CLL zahŕňa viac ako 2 000 molekulových lézií. Približne 80 % pacientov s CLL má však aspoň jednu zo štyroch najznámejších chromozómových zmien: deléciu 13q14, deléciu 11q23, deléciu 17p13 a trizómiu 12. Z genetických a chromozómových aberácií sú delécia 17p13 a/alebo mutácia *TP53* génu a nemutovaný stav variabilnej časti ťažkého reťazca Ig génu (IGHV) najsilnejšími negatívnymi prediktormi ochorenia a títo pacienti majú najkratšie celkové prežívanie. V rámci možnosti sa genetické vyšetrenie vykonáva vždy u novodiagnostikovaného pacienta, pri progresii ochorenia, pri transformácii ako aj pri relapse, a to aj z dôvodu možnej zmeny a indikácie inovatívnej liečby.

Posledné oficiálne štatistické údaje o výskyte hematologických malignít z Národného onkologického registra SR (NOR) sú k dispozícii za rok 2012 a boli publikované na stránke Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) v roku 2020 (Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2012. NCZI, 2020). V Slovenskej republike bolo v roku 2012 v širšej skupine **C91 Lymfocytová leukémia** podľa MKCH-10 zaznamenaných 377 nových prípadov lymfocytových leukémií (206 mužov a 171 žien), čo predstavuje incidenciu u mužov 7,8 (6,4) a u žien 6,2 (4,0) prípadov na 100 000 obyvateľov. V zátvorke uvedené incidencie sú štandardizované na svetovú populáciu priamou metódou WSR. Lymfocytová leukémia bola ako príčina úmrtia v roku 2012 hlásená celkovo u 77 mužov a 53 žien. Mortalita na lymfocytové leukémie (skupina C91) za rok 2012 bola teda u mužov 2,9 (2,2) a u žien 1,9 (1,1) prípadov na 100 000 obyvateľov. V zátvorke uvedené hodnoty mortality sú štandardizované na svetovú populáciu priamou metódou (ASMR). Prevalencia všetkých lymfocytových leukémií (skupina C91) na Slovensku k 31.12.2012 (1978-2012) bola celkovo 2 752 prípadov (Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2012. NCZI, 2020).

V tejto štatistike sa jedná o celú skupinu nozologických jednotiek kódovaných podľa MKCH-10 ako C91, z ktorých len časť pripadá na chronickú lymfocytovú leukémiu (CLL) (**podskupina C91.1-**). Avšak údaje o prevalencii ani incidencii pre samostatnú diagnózu CLL k 31. 12. 2012 sa v spomínanom prehľade neudávajú.

Počet pacientov s CLL bol preto aktualizovaný priamo v klinickej praxi na Slovensku k 30.6.2021, na všetkých špecializovaných hematologických a onkohematologických pracoviskách, na ktorých sú pacienti s CLL liečení. Predmetom zisťovania bolo aj zastúpenie dospelých podľa najzávažnejších cytogenetických rizikových faktorov, t.j. ich identifikácia podľa prítomnosti **a)** mutácie *TP53* génu, **b)** mutačného stavu variabilnej časti ťažkého reťazca Ig génu (IGHV), **c)** z genomických aberácií identifikovaných FISH vyšetrením, ktoré majú prognostický význam: delécia 11q22–23 a delécia 17p13.

K **30. júnu 2021** bolo na Slovensku dispenzarizovaných **1 199** dospelých pacientov s diagnózou chronická lymfocytová leukémia (CLL), vrátane **176** novodiagnostikovaných pacientov v roku 2020, čo predstavuje incidenciu 3,224 na 100 000 osôb/rok.

Z celkového počtu pacientov s CLL, ktorí sú v starostlivosti špecializovaných pracovísk, 28% nemá absolvované vstupné genetické vyšetrenia (cytogenetické abnormality, mutácia *TP53* génu, mutačný stav variabilnej časti ťažkého reťazca Ig génu/IGHV); jedná sa najmä o pacientov diagnostikovaných pred rokom 2010. V súčasnosti je úplne štandardné vstupné genetické vyšetrenie – interfázová FISH (detekcia typických genomických aberácií – najmä del 17p) a stanovenie mutácie *TP53*. Tieto skutočnosti korešponujú so zistením, že len 13% (n=23) pacientov diagnostikovaných v roku 2020 nemalo vyšetrenú genetiku (**tabuľka 1, obrázok 1**). V zložení novodiagnostikovaných pacientov s CLL v r. 2020, ktorí absolvovali genetické vyšetrenia (n=153) prevažujú prípady s mutáciou IGHV (43,8%), nasledujú pacienti s horšou prognózou - s nemutovaným IGHV (35,9%) a s deléciou 11q22–23 (13,1%). Pacienti s detegovanou vysoko rizikovou deléciou 17p a/alebo mutáciou *TP53* génu v čase diagnózy

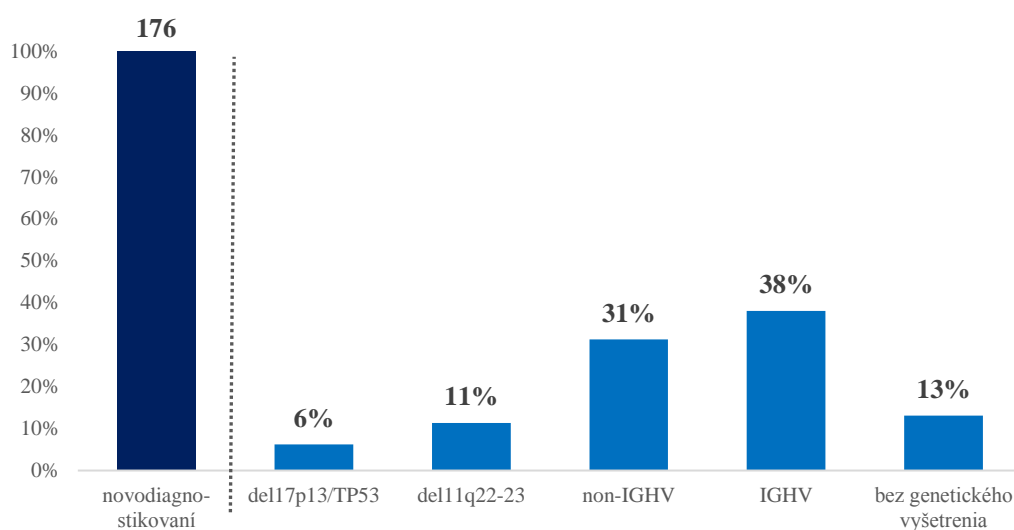
tvorili najmenší podiel (7,2%) (**obrázok 2**). Aktualizácia počtu pacientov s diagnostikovanou CLL v Slovenskej republike je sumárne uvedená v **tabuľke 1**.

Tabuľka 1. Aktuálne počty pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) na Slovensku*. Stav k 30.6.2021

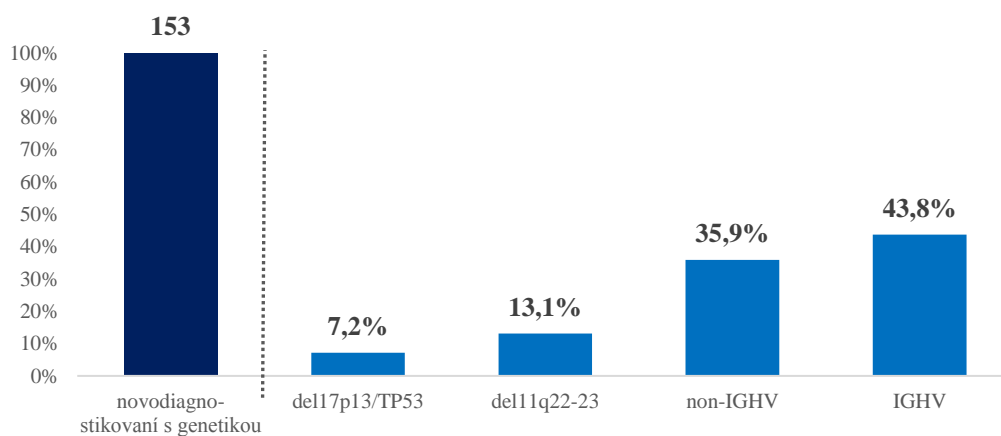
CLL	Počet pacientov v SR	
	Dispenzarizovaní k 30.6.2021	Novodiagnostikovaní v roku 2020
Celkový počet dospelých pacientov s CLL v SR	1 199 (prevalencia 21,961 : 100 000)	176 (incidencia 3,224 : 100 000)
Z nich:		
Pacienti s CLL s deléciou 17p13 a/alebo mutáciou TP53 génu (bez ohľadu na (ne)prítomnosť ostatných mutácií a abnormalít)	82 (7%)	11 (6%)
Pacienti s CLL s deléciou 11q22–23 (bez del 17p/mutácie TP53 génu, ale bez ohľadu na (ne)prítomnosť ostatných mutácií a abnormalít)	117 (10%)	20 (11%)
Pacienti s CLL s nemutovaným IGHV (bez del 17p/mutácie TP53 génu/del 11q)	266 (22%)	55 (31%)
Pacienti s CLL s mutáciou IGHV (bez del 17p/mutácie TP53 génu/del 11q)	399 (33%)	67 (38%)
Celkový počet pacientov s CLL, ktorí neabsolvovali uvedené vstupné genetické vyšetrenia	335 (28%)	23 (13%)
<i>Spolu:</i>	100%	100%

*Špecializované pracoviská v SR, na ktorých sú pacienti s CLL liečení a ktoré poskytli aktualizáciu epidemiologických údajov k 30.6.2021: 1) Oddelenie onkohematológie II., Klinika onkohematológie LFUK a NOÚ, Bratislava; 2) Klinika hematológie a transfuziológie LFUK, SZU a UNB v Bratislave, pracovisko Petržalka - Nemocnica sv. Cyrila a Metoda; 3) Klinika hematológie a transfuziológie UNM a Jesseniovej LFUK, Martin; 4) Hematologické oddelenie, FNŠP F.D. Roosevelta Banská Bystrica; 5) Klinika hematológie a onkohematológie, Klinická onkológia, UNLP Košice; 6) Oddelenie klinickej hematológie, FNŠP J. A. Reimana Prešov.

Obrázok 1. Novodiagnostikovaní pacienti s CLL v r. 2020 na Slovensku ($n=176$)



Obrázok 2. Podiel novodiagnostikovaných pacientov s CLL na Slovensku v r. 2020 podľa výsledku genetického vyšetrenia (pacienti, ktorí absolvovali genetické vyšetrenie v čase diagnózy, $n=153$)



Záver: Aktuálne výsledky zistení z klinickej praxe preukázali, že k 30.6.2021 na Slovensku evidujeme celkovo 1 199 dospelých pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou. Za posledný rok 2020 bolo diagnostikovaných 176 nových prípadov CLL, pričom 43,1% z nich predstavujú pacienti s najhoršou prognózou, nakoľko u nich bola detegovaná vysoko riziková delécia 17p13/mutácia *TP53* génu alebo nemutovaný IGHV stav.

Pozitívnym javom je klesajúci podiel novodiagnostikovaných pacientov s CLL bez genetických vyšetrení, ktorými možno preukázať prítomnosť rizikových faktorov, nezávislých od klinického štádia, ktoré majú negatívny vplyv na prognózu pacienta. V súčasnosti je v Slovenskej republike úplne štandardná detekcia typických genomických aberácií (najmä del 17p) a stanovenie mutácie *TP53*. Štandardom pre všetkých novodiagnostikovaných pacientov sa stala aj analýza mutačného stavu IGHV. So zvyšujúcim sa celkovým počtom pacientov s diagnózou CLL sa tak bude počet nevyšetrených genetik postupne do budúcnosti znižovať.

Literatúra:

Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2012. Národné centrum zdravotníckych informácií, 2020.

http://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Onkologia/Vystupy_NOR_S R/Pages/Incidencia-zhubnych-nadorov.aspx