

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði á Íslandi árin 2003-2013

Nýgengi, aðdragandi greiningar og undanfari

Gunnar Björn Ólafsson¹ læknanemi, Hlíf Steingrímisdóttir² lækni, Brynjar Viðarsson^{2,3} lækni, Anna Margrét Halldórsdóttir⁴ lækni

ÁGRIP

Inngangur: Langvinnt eitilfrumuhvítblæði einkennist af fjölgun einstofna B-eitilfrumna. Einstofna B-eitilfrumudreyri (*monoclonal B-cell lymphocytosis, MBL*) er talið forstigi sjúkdómsins. Sjúkdómurinn er ólæknandi en hæggengur og greinist oft fyrir tilviljun við skoðun blóðhags. Langvinnt eitilfrumuhvítblæði hefur ekki verið rannsakað á Íslandi hvað varðar nýgengi, greiningu, sjúkdómseinkenni eða hækkun á eitilfrumutalningu í blóði fyrir greiningu.

Efniviður og aðferðir: Um er að ræða afturskyggna, lýsandi rannsókn sem nær til sjúklinga sem greindust á árunum 2003-2013. Fengin voru gögn yfir sjúklinga frá Krabbameinsskrá, blóðmeinafræðideild Landspítala og Læknasetrinu í Mjódd og var skráning tilfella rakín. Sjúkrskrár voru skoðaðar með tilliti til einkenna, greininga og meðferðar. Upplýsingar um lífun fengust úr Þjóðskrá og um dánarorsakir frá landlækni.

Niðurstöður: Fjöldi sjúklinga sem greindust með langvinnt eitilfrumu-

hvítblæði á rannsóknartímabilinu var 161 (109 karlar, 52 konur). Nýgengi mældist 4,55/100.000 en aldursstaðlað nýgengi 3,00/100.000. Meðalaldur við greiningu var 70,9 ár (35-96 ár). Krabbameinsskrá skorti upplýsingar um 28 sjúklinga (17,4%), en upphafleg greining var í 47,2% tilfella eingöngu gerð með flæðisjá. Sjúkdómseinkenni voru til staðar við greiningu hjá 67 af 151 sjúklingi (44,4%). Rúmur þriðjungur hópsins fékk lyfjameðferð og var meðaltími að meðferð 1,3 ár. Fimm ára lífun var um 70% en miðgildi lífunar 9,4 ár. Hækkun eitilfrumutalningar ($4,0 \times 10^9/L$) í blóði (0,1-13,4 árum) fyrir greiningu fannst hjá 85 af 99 sjúklingum (85,9%).

Ályktun: Nýgengi langvinnis eitilfrumuhvítblæðis á Íslandi er svipað því sem þekkt á Vesturlöndum. Bæta þarf lögbundna skráningu tilfella í Krabbameinsskrá, sérstaklega þegar greining byggir á frumflæðisjarrannsókn eingöngu. Eitilfrumuhækkun var til staðar hjá stórum hluta sjúklinga fyrir greiningu.

Inngangur

¹Háskóla Íslands, ²blóðlækningadeild Landspítala, ³Læknasetrinu í Mjódd, ⁴Blóðbankanum.

Langvinnt eitilfrumuhvítblæði (*Chronic lymphocytic leukemia: CLL*) er sjúkdómur af flokki B-eitilfrumukrabbameina (*B-cell lymphoproliferative disorders*) og er algengasta tegund hvítblæðis í Evrópu og Norður-Ameríku.^{1,2} Til þess að uppfylla greiningarskilmerki fyrir CLL skal fjöldi B-eitilfrumna í blóði vera $5 \times 10^9/L$ í þrjú mánuði og B-frumurnar vera einstofna (*monoclonal*).³ Samkvæmt skilgreiningu WHO teljast SLL (*Small lymphocytic lymphoma*) og CLL vera sami sjúkdómurinn en SLL einkennist fyrst og fremst af íferð einstofna eitilfrumna í eitilvef en CLL einkennist af fjölgun B-eitilfrumna í blóði.⁴

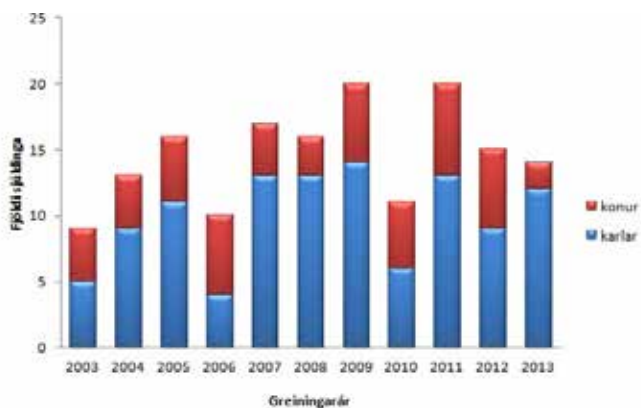
CLL er hæggengur sjúkdómur og þróast oft á löngum tíma. Því greinast margir sjúklingar fyrir tilviljun áður en sjúkdómurinn fer að valda einkennum.¹ Aukinn fjöldi eitilfrumna í hefðbundnum blóðhag með deilifrúmutalningu er því gjarnan fyrsta vísbending um greiningu sem síðar er staðfest með frekari rannsókn. Þó fram hafi komið ýmsar leiðir til lyfjameðferðar við sjúkdómnum er hann engu að síður ólæknandi og meðferð miðar að því að halda honum í skefjum. Lífun CLL-sjúklinga er afar breytileg en getur verið allt frá mánuðum upp í áratugi. Ýmsir þættir tengjast horfum í CLL, svo sem aldur við greiningu, kyn, tvöföldunartími eitilfrumna, ofurstökubreytingaástand (*mutational status*) IgV_H-mótefnagena, litningabreytingar og tjáning ýmissa próteina.^{5,6}

MBL (*monoclonal B-cell lymphocytosis*), eða einstofna B-eitilfrumudreyri, er talið vera forstigi CLL og einkennist af einstofna B-eitilfrumum í blóði, en fjöldi þeirra er þó undir $5 \times 10^9/L$. Ástandið veldur ekki einkennum og er í reynd sjaldan greint þar sem flæðisjarrannsókn þarf til staðfestingar.^{7,8} Aðeins í hluta tilfella þróast MBL yfir í CLL, eða hjá um 1,1% á ári.^{7,9} Talið er að 3,5% heilbrigðs fólks yfir fertugu og 5-15% yfir sextugu hafi MBL.^{9,10} Hjá ættingjum CLL-sjúklinga er þessi tala þó hærri, eða 13,5-18%.¹¹

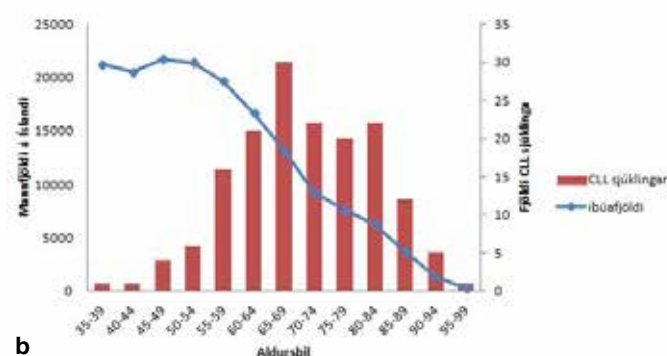
CLL er heldur algengara meðal karla en kvenna (1,7:1) en algengið er þó talsvert breytilegt eftir landsvæðum og kynþáttum.¹² Erfðir virðast hafa áhrif því afkomendur CLL-sjúklinga eru mun líklegri til að þróa með sér sjúkdóminn og önnur eitilfrumukrabbamein.¹³ Þeir greinast einnig oftast með MBL.¹⁴ Nýgengistölur CLL frá Bandaríkjunum eru 6,75/100.000 hjá körlum og 3,65/100.000 meðal kvenna en í Evrópu eru sambærilegar tölur 5,87/100.000 meðal karla og 4,01/100.000 hjá konum.^{15,16} Nýgengi CLL á Íslandi er ekki þekkt með vissu þar sem tölur Krabbameinsskrár byggja á greiningum á vefjasýnum á meinafræðideild Landspítala, en skránni berast síður upplýsingar um greiningar gerðar með frumflæðisrannsókn eða öðrum aðferðum. Samkvæmt Krabbameinsskrá virðist nýgengi langvinnis hvítblæðis (CLL og CML samanlagt) hér á landi vera

Greinin barst 6. nóvember 2015, samþykkt til birtingar 24. febrúar 2016.

Höfundar hafa útfyllt eyðublað um hagsmunatengsl.



a



b

Mynd 1a. Árlægur fjöldi og kynjaskipting CLL/SLL-greininga á rannsóknartímabilinu.

Mynd 1b. Aldur sjúklinga við greiningu CLL (rauðir stöplur). Mannfjöldi á Íslandi í sömu aldursflokkum er sýndur til samanburðar (blá lína, Hagstofa Íslands fyrir árið 2013).

4,9/100.000 á ári hjá körlum en 1,9/100.000 hjá konum (Krabbamein á Íslandi, Krabbameinsskrá 2012).

Markmið þessarar rannsóknar var að ákvarða nýgengi CLL á Íslandi á rannsóknartímabilinu (2003-2013) og skoða greiningaræðferðir og einkenni sjúklinga í aðdraganda greiningar. Einnig var leitað eftir vísbendingum um hækkun á eitilfrumum í blóðrannsóknnum áður en formleg greining var gerð.

Efni og aðferðir

Rannsóknin var afturskyggn og lýsandi og náði rannsóknartímabilið frá upphafi árs 2003 og út árið 2013. Íslendingar sem greindust með CLL á þessu tímabili urðu hluti af rannsóknarhópnum. Upplýsingar um sjúklinga með CLL/SLL greiningu á þessu árabili voru fengnar frá eftirfarandi deildum/stofnunum; 1) blóðmeinafræðideild Landspítalans (greining með frumflæðisjá), 2) Krabbameinsskrá, 3) Læknasetrinu í Mjódd. Langflestir CLL-sjúklingar eru greindir og meðhöndlaðir á blóðmeinafræðideild Landspítala en auk þess er nokkur fjöldi í eftirliti hjá sérfræðingum á Læknasetrinu. Því ættu með þessum hætti að fást upplýsingar um langflestu sjúklinga með CLL á Íslandi. Sjúklingar sem uppfylltu ekki skilyrði rannsóknarinnar voru útilokaðir frá rannsóknarhópnum og útbúinn var einn heildstæður grunnur yfir rannsóknarhópinn.

Tafla 1. Fjöldi og hlutfall sjúklinga með tiltekin einkenni eða teikn. Þeir sem töldust hafa B-einkenni höfðu eitt eða fleira af eftirfarandi: óútskýrðan hita, megrun og/eða nætursviti.

Einkenni	Fjöldi sjúklinga	Hlutfall (%)
Preifanlegar eitlastækkarir	40	26,5
Preifanleg miltisstækkun	14	8,7
Vaxandi þreyta/mæði	20	13,2
Slappleiki	34	22,5
Fölvi	12	7,9
Sýkingar	25	16,6
Óeðlilegar blæðingar/marblettir	1	0,7
Óútskýrður hiti	6	4,0
Megrun	17	11,3
Nætursviti	19	12,6
B-einkenni	29	19,2

Til þess að staðfesta nákvæmni CLL-greiningar voru frumgögn skoðuð á öllum þremur stofnunum. Upplýsingar um blóðfrumugildi við greiningu og eitilfrumutalningar í blóði fyrir greiningu voru fengnar úr Sögukerfi Landspítala, Rannsóknastofnunni Mjódd (Læknasetrinu) og úr Heklu-tölvukerfi. Rai-sjúkdómsstig var reiknað út frá upplýsingum í sjúkarskrá. Upplýsingar um hvort sjúklingar hefðu greinst með annan illkynja sjúkdóm en CLL voru sóttar til Krabbameinsskrár. Gögn um niðurstöður litningarannsóknna fengust frá Erfða- og sameindalæknisfræðideild Landspítala. Upplýsingar um lyfjameðferð voru fengnar úr Sögukerfi Landspítala/Læknaseturs og Aria-kerfi Landspítala. Fyrir meðhöndlaða sjúklinga var og gerð tímasetning fyrstu meðferðar skráð (*time-to-treat*). Upplýsingar um búsetu sjúklinga og dánardag voru fengnar úr Þjóðskrá, en upplýsingar um dánarsakir frá Embætti landlæknis. Til að reikna nýgengi voru tölur yfir mannfjölda sóttar á vef Hagstofu Íslands (hagstofa.is). Aldursstaðlað nýgengi var reiknað út frá alþjóðlegum staðli WHO frá árinu 2000.¹⁷

Upplýsingar voru skráðar í Excel-töflureikni sem var notaður við samantekt og úrvinnslu gagna. Tölfræðileg greining var unnin í tölfræðiforritinu R. Cox-próf var notað til þess að reikna lifun og tíma að meðferð. Marktækni var miðuð við p-gildi 0,05. Áður en rannsóknin hófst fengust tilskilin leyfi frá Persónuvernd (tilv.: 2013111400HGK/--), Vísindasiðanefnd (tilv.: VSNb2013110023/03.07) og framkvæmdastjóra lækninga á Landspítala (tilv.: 16 ÓB/eí). Einnig fengust leyfi frá stjórnarformanni Læknasetursins og yfirlækni Krabbameinsskrár.

Niðurstöður

Í upphafi fundust 217 einstaklingar með greininguna CLL en við yfirferð gagna voru 56 þeirra útilokaðir frá rannsóknarhópnum; 36 greindust með CLL utan rannsóknartímans, 19 höfðu ekki rétta sjúkdómsgreiningu og einn var erlendur ríkisborgari. Alls greindust því 161 Íslendingur (109 karlar, 52 konur) með CLL/

Tafla II. Niðurstöður blóðrannsóknna við greiningu. Viðmiðunargildi voru fengin úr þjónustuhandbók rannsóknarsviðs Landspítala.

	Meðal- tal	Mið- gildi	Lægsta gildi	Hæsta gildi	Viðmiðunargildi	
Hvít blóðkorn ($\times 10^9/L$)	27,0	16,2	4,4	537,6	4,0-10,5	
Hemóglóbín (g/L)	Karlar	136,8	139	65	181	134-171
	Konur	132,4	134	90	161	118-152
Blóðflögur ($\times 10^9/L$)	219	219	25	389	150-400	
Eitilfrumur ($\times 10^9/L$)	20,9	10,1	0,4	526,0	1,1-4,0	
Albúmín (g/L)	41	42	28	51	34-45	
Kreatínín ($\mu\text{mól/L}$)	91	84	47	377	60-100	
Þvagsýra ($\mu\text{mól/L}$)	368	359	170	684	180-480	
Laktat dehydrógenasi (U/L)	244	198	38	861	105-205	

SLL á árunum 2003-2013, eða að meðaltali 14,6 á ári (mynd 1). Árlegt nýgengi var að meðaltali 4,55/100.000 en aldursstaðlað árlegt nýgengi var 3,00/100.000.¹⁷ Þegar hópnun var skipt niður eftir kyni var nýgengi meðal karla á tímabilinu 6,14/100.000 en meðal kvenna 2,95/100.000. Meðalaldur við greiningu CLL var 70,9 ár fyrir allan hópin (miðgildi 71,2 ár), en 69,7 ár hjá körlum og 73,4 ár hjá konum ($p=0,064$). Gögn um sjúklinga í rannsóknarhópnum komu frá blóðmeinafræðideild Landspítala ($n=134$), Krabbameinsskrá ($n=133$) og Læknasetrinu ($n=62$) en flestir sjúklingar voru á skrá hjá bæði blóðmeinafræðideild og Krabbameinsskrá (mynd 2).

Sjúklingar með greininguna CLL voru alls 142 (88,2%) en 19 (11,8%) fengu greininguna SLL á vefjasýni. Af rannsóknarhópnum voru 133 (82,6%) skráðir í Krabbameinsskrá, en skrána skorti upplýsingar um 28 sjúklinga (17,4%). Aðeins einn af þeim 28 sjúklingum sem ekki fundust á lista Krabbameinsskrár hafði fengið CLL-greiningu með rannsókn vefjasýnis, en 25 höfðu greinst með frumflæðisjarrannsókn og tveir með beinmergsstroki.

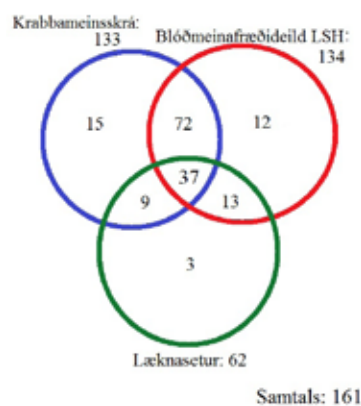
Kannað var með hvaða hætti CLL-greining sjúklinga var staðfest. Í rannsóknarhópnum var greining staðfest með flæðisjarrannsókn hjá 134 (83,2%) en gerð var vefjarannsókn (á beinmerg og/eða eitilvef) hjá 114 (70,8%). Í 8 tilfellum af þessum 114 var ekki hægt að staðfesta CLL út frá vefjasýninu sem tekið var. Sjúkdómurinn var þá staðfestur með öðrum aðferðum, oftast með flæðisjarrannsókn. Fyrsta greining var gerð með flæðisjarrannsókn hjá 76 sjúklingum, með vefjagreiningu og flæðisjarrannsókn hjá 49 sjúklingum en eingöngu var gerð vefjagreining hjá 29 sjúk-



Mynd 3. Aðferð við fyrstu greiningu CLL.

Tafla III. Útreiknað Rai-sjúkdómsstig 133 sjúklinga með CLL og tími að meðferð. Ekki var tölfræðilegur munur á meðaltíma að meðferð hjá sjúklingum með meðalhátt eða hátt stig, en þeir sem höfðu lágt Rai-stig við greiningu CLL fengu lyfjameðferð marktækt síðar ($p=0,01$).

Rai stig	Lýsing stigs	Fjöldi sjúklinga	Áhætta Rai-stigs	Meðaltími að meðferð (ár)
Stig 0	Fjölgun eitilfrumna	72	Lág	2,5
Stig 1	Fjölgun eitilfrumna + stækkaðir eitlar	16	Meðalhá	0,5
Stig 2	Fjölgun eitilfrumna + stækkað milta/lifur	5		
Stig 3	Fjölgun eitilfrumna + rauðkornafæð	25	Há	0,9
Stig 4	Fjölgun eitilfrumna + blóðflögufæð	15		

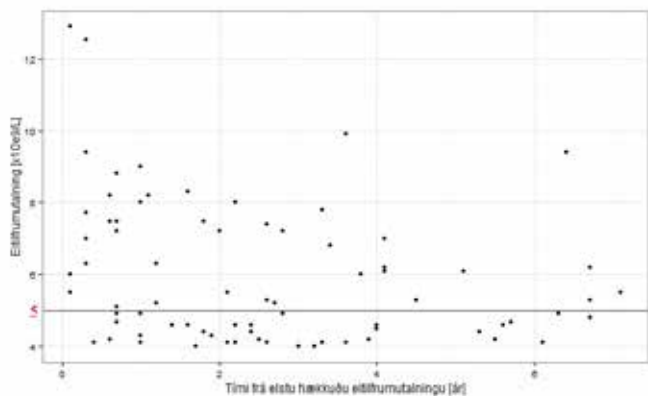


Mynd 2. Rannsóknarhópurinn. Upplýsingar um sjúklinga greinda með CLL/SLL á tímabilinu fengust frá Krabbameinsskrá ($n=133$), blóðmeinafræðideild Landspítala ($n=134$) og Læknasetrinu í Mjódd ($n=62$).

lingum (mynd 3). Ef vefjagreining og flæðisjarrannsókn voru gerðar með minna en 10 daga millibili, var hvort tveggja skilgreint sem fyrsta greining. Í fáum tilvikum virtist greining gerð einungis með mergstroki ($n=6$) eða blóðstroki ($n=1$).

Sjúkraskrár voru rýndar til þess að afla upplýsinga um sjúkdómseinkenni/-teikn við greiningu (tafla I). Upplýsingar um sjúkdómseinkenni fundust fyrir 151 sjúkling (93,8%), þar af voru einkenni hugsanlega tengd CLL til staðar hjá 67 (44,4%) en ekki hjá 84 einstaklingum. B-einkenni (hiti, megrun, nætursviti) voru til staðar hjá 29 (19,2%). Tafla II sýnir niðurstöður helstu blóðrannsóknna hjá rannsóknarhópnum við greiningu. Upplýsingar um fjölda eitilfrumna í blóði við greiningu fundust hjá 152 (94,4%) sjúklingum og var meðalfjöldi eitilfrumna $20,6 \times 10^9/L$ (miðgildi $10,7 \times 10^9/L$).

Áhættustigun á borð við Rai/Binet eru enn víða notuð við mat á sjúkdómsstigi CLL. Upplýsingar um eitla- eða miltsstækkun, eitilfrumutalningu og blóðhag úr sjúkraskrá voru notaðar til þess að reikna út Rai-stig fyrir sjúklinga þýðisins. Nægar upplýsingar fengust til útreiknings Rai-stigs fyrir 133 af 142 CLL sjúklingum, en 19 höfðu SLL (tafla III). Flestir CLL-sjúklinga höfðu lágt Rai-stig (stig 0, $n=72$) en færri meðalhátt (stig 1-2, $n=21$) eða hátt Rai-stig (stig 3-4, $n=40$) við greiningu.

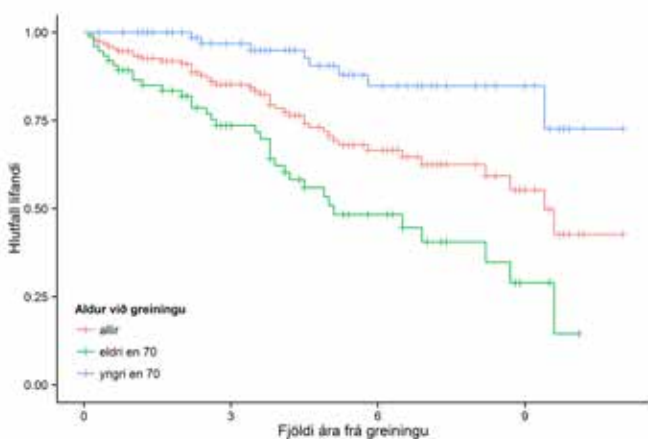


Mynd 4. Elsta eitilfrumhækkun hvers sjúklings áður en CLL-greining var gerð. Útlagar hafa verið fjarlægðir.

Leitað var að mælingum á forspárþáttum eins og litningabreytingum og ofurstökkbreytingaástandi (*IgHV mutational status*). Niðurstöður litningarannsóknna lágu fyrir hjá 18 sjúklingum (11,2%) en ofurstökkbreytingaástand var einungis mælt hjá tveimur sjúklingum. Í 8 tilvikum þar sem litningarannsókn var gerð fundust engar breytingar, en þær litningabreytingar sem greindust oftast voru úrfelling 13q14 (n=6) og þristæða á litningi 12 (n=2).

Niðurstöður eitilfrumutalninga fyrir greiningu CLL fundust hjá 99 sjúklingum (61,5%) og var hækkun eitilfrumna til staðar ($4,0 \times 10^9/L$) hjá 85 (85,9%). Ef fleiri en ein hækkun eitilfrumutalning fannst fyrir greiningu var sú elsta skráð og var meðaltími frá elstu hækkun eitilfrumna að greiningu CLL 2,8 ár (miðgildi 2,3 ár) en var allt frá 0,1 ári til 13,4 ára (mynd 4). Fjöldi eitilfrumna var allt frá $4,0 \times 10^9/L$ (efri mörk eðlilegs eitilfrumufjölda) að $41,4 \times 10^9/L$ (meðaltal $7,3 \times 10^9/L$, miðgildi $5,4 \times 10^9/L$).

Þann 1. mars 2014 höfðu 57 (35,4%) sjúklingar í rannsóknarhópi fengið meðferð vegna CLL/SLL. FCR var algengasta fyrsta meðferð (n=24, 42,1%) en chlorambucil kom þar á eftir (n=14, 24,6%). Rituximab var hluti meðferðar hjá 39 sjúklingum (68,4%). Af þeim 57 sjúklingum sem höfðu fengið meðferð við CLL/SLL voru 23 (40,4%) meðhöndlaðir fljótlega eftir greiningu. Meðaltími að með-



Mynd 5. Lífun sjúklinga í rannsóknarhópi hjá öllum hópnum og eftir aldri (> eða < 70 ára). Sjúklingar sem greindust eftir sjötugt höfðu marktækt styttri lífun en þeir sem greindust fyrir sjötugt, $p < 0,001$.

Tafla IV. Aðaldánarorsakir 47 látinna CLL-sjúklinga í rannsóknarhópnum.

Aðaldánarorsök	Fjöldi	Hlutfall
CLL	22	46,8
Hjarta- og æðasjúkdómar	8	17,0
Krabbamein (ekki í eitilfrumum)	6	12,8
Önnur eitilfrumukrabbamein	4	8,5
Sykursýki	4	8,5
Alzheimer-sjúkdómur	1	2,1
Parkinsons-sjúkdómur	1	2,1
Brátt skeifugarnarsár	1	2,1

ferð (*time-to-treat*) var 1,3 ár fyrir allan hópinn, en fyrir þá sjúklinga sem ekki voru meðhöndlaðir strax við greiningu var meðaltími að meðferð 2,2 ár. Þeir sem höfðu einkenni við greiningu fengu fyrr og oftast meðferð ($p < 0,001$), sérstaklega ef B-einkenni voru til staðar við greiningu ($p < 0,001$). Sjúklingar með lágt Rai-stig (stig=0) fengu meðferð marktækt síðar en sjúklingar með hærri stig ($p = 0,01$), en meðaltími að meðferð var 2,5 ár fyrir stig 0, samborið við <1 ár hjá hinum hópnum (tafla III). Sjúklingar með eitilfrumufjölda yfir $15 \times 10^9/L$ við greiningu voru marktækt líklegri til að vera meðhöndlaðir ($p = 0,0023$), sem og sjúklingar með greininguna SLL ($p = 0,0053$). Ekki reyndist marktækur munur á hlutfalli meðhöndlaðra þegar skoðuð voru tengsl við aldur, kyn eða annan illkynja sjúkdóm.

Kannað var í gögnum Krabbameinsskrár hvort sjúklingar í hópnum hefðu verið greindir með annað illkynja mein á lífsleiðinni. Alls höfðu 39 sjúklingar (24,2%) greinst með eina aðra tegund af krabbameini en 5 sjúklingar höfðu greinst með tvo aðra illkynja sjúkdóma. Blöðruhálskirtilskrabbamein var algengast (23%) en lungnakrabbamein kom þar á eftir (16%). Þrjár sjúklingar höfðu annan illkynja blóðsjúkdóm, tveir höfðu mergæxli (*multiple myeloma*) og einn (*essential thrombocytopenia*).

Þann 1. mars 2014 höfðu 47 sjúklingar úr rannsóknarhópnum látist. Fimm ára lífun var um 70% og miðgildi lífunar 9,4 ár (mynd 5). Lífun sjúklinga sem greindust með CLL yfir 70 ára aldri var marktækt styttri en yngri sjúklinga (mynd 5, $p < 0,001$), en ekki voru marktæk tengsl á milli lyfjameðferðar og lífunar ($p = 0,243$). Marktæk tengsl voru á milli Rai-sjúkdómsstigunar og lífunar þar sem sjúklingar með hátt Rai-stig lifðu skemur en sjúklingar með lágt stig (hættuhlutfall 2,3; 95% öryggisbil 1,2-4,5; $p = 0,01$). Þeir sjúklingar sem greinst höfðu með annan illkynja sjúkdóm höfðu marktækt verri lífun en þeir sem eingöngu höfðu CLL ($p = 0,028$). Ekki var marktækur munur á lífun eftir kyni, B-einkennum við greiningu eða hvort sjúkdómurinn var aðallega í eitlum eða blóði (SLL eða CLL).

CLL var aðaldánarorsök 22 af 47 látnum sjúklingum, en aðrir kvillar eins og hjarta- og æðasjúkdómar og önnur krabbamein komu þar á eftir (tafla IV). Af þeim 25 sjúklingum sem ekki höfðu CLL skráða sem aðaldánarorsök höfðu 16 sjúkdómurinn skráðan sem undirliggjandi dánarorsök, en hjá 9 sjúklingum var CLL ekki

skráð á dánarvottorð. Því höfðu 38 (80,9%) CLL skráð sem aðal-dánarorsök eða sem undirliggjandi orsök.

Umræður

Sjúklingar greindir með CLL á rannsóknartímabilinu 2003-2013 voru 161 talsins og var nýgengi á Íslandi 4,55/100.000 sem er í samræmi við það sem þekktist í nágrannalöndum.^{15,16} Hlutfall karla á móti konum var um 2,1:1, en erlendar rannsóknir hafa sýnt hlutfall nálægt 1,7:1.¹² Aldur við greiningu var einnig sambærilegur við erlendar rannsóknir.¹

Ljóst er eftir vinnslu þessa verkefnis að Krabbameinsskrá hefur hingað til ekki fengið upplýsingar um alla sjúklinga með greininguna CLL, en 28 sjúklingar voru ekki í skránni (17,4%). Af þessum 28 fékk einn greiningu með vefjasýni en 25 með frumuflæðisjárgreiningu, auk tveggja með greiningu á mergstroki. Af þessu má ráða að miðlun upplýsinga um einstaklinga sem greinast með CLL með frumuflæðisjárrannsókn á Landspítala til Krabbameinsskrár hefur ekki verið ekki viðunandi og úrbóta er þörf. Bundið er í lög (nr. 41/2007 um Landlækni og Lýðheilsu) og reglugerðir (nr. 548/2008 um Heilbrigðisskrár) að í Krabbameinsskrá skuli skráðar upplýsingar um öll krabbamein sem greinast í sjúklingum hér á landi. Höfundum er þó ekki kunnugt um vanskráningu á öðrum tegundum illkynja meina í Krabbameinsskrá, enda hefur CLL ákveðna sérstöðu meðal illkynja sjúkdóma, sem felst í því að greining krefst ekki vefjasýnis þar sem flæðisjárrannsókn er fullnægjandi sem greiningartæki.

Þessi vanskráning á CLL í opinberar skrár er þó ekki bundin við Ísland því að bandarísk rannsókn frá árinu 2001, þar sem nýgengi sjúkdómsins var metið út frá vefjameinafræði og gögnum um krabbameinsmeðferð, leiddi meðal annars í ljós að nýgengi CLL í Arkansas-fylki í Bandaríkjunum var 37,6% hærra en opinberar tölur gáfu til kynna.¹⁸ Sömuleiðis greindi sænsk rannsókn frá um 12% vanskráningu CLL-tilfella í sænsku krabbameinsskrána, sérstaklega hjá eldri sjúklingum með vægan sjúkdóm.¹⁹ Skoða þarf ítarlega leiðir til úrbóta á skráningu CLL á Íslandi. Sérstaklega þyrfti að endurskoða hvernig upplýsingar berast frá frumuflæðirannsóknarstofu og blóðsjúkdómasérfræðingum til Krabbameinsskrár.

Eins og áður er getið gefa opinberar tölur frá Krabbameinsskrá til kynna að árlegt nýgengi langvinnis hvítblæðis á Íslandi á árunum 2006-2010 hafi verið 4,9/100.000 hjá körlum og 1,9/100.000 hjá konum.²⁰ Hafa ber í huga að í þessum tölum eru gögn um CLL og CML tekin saman í einn flokk sem langvinnt hvítblæði þó um alls óskylda sjúkdóma sé að ræða. Í þessari rannsókn var reiknað nýgengi CLL á rannsóknartímabilinu 6,14/100.000 hjá körlum og 2,95/100.000 hjá konum sem er hærra en tölur Krabbameinsskrár um langvinnt hvítblæði gefa til kynna. Þessar tölur eru aftur á móti í samræmi við ofangreindar ályktanir um að Krabbameinsskrá vanmeti nýgengi CLL enda skorti upplýsingar um hluta þeirra sjúklinga sem greindust á tímabilinu. Rannsakendur afhentu Krabbameinsskrá gögn um þessa sjúklinga. Það er mat höfunda að ekki sé æskilegt að sameina tölfræði um CLL og CML undir einum lið, heldur ætti Krabbameinsskrá að aðgreina tölur um nýgengi þessara ólíku sjúkdóma.

Algengasta aðferð til staðfestingar CLL-greiningar var flæðisjárrannsókn en í um helmingi tilvika var CLL greint með vefja-

greiningu. Tíðari notkun flæðisjárrannsóknar við greiningu CLL samanborið við vefjagreiningu má líklega skýra með því að frumuflæðigreining á blóðsýni er minna inngríp en taka vefjasýnis, auk þess sem flæðisjá getur staðfest einstofna svipgerð eartilfrumnanna, sem er annað af greiningarskilmerkjum CLL. Athyglisvert er að í 7 tilvikum (4,3%) virtist upphafleg CLL-greining vera gerð með smásjárskoðun á frumustroki (mergestroki eða blóðstroki) sem er þó ekki viðeigandi rannsókn til þess að staðfesta CLL greiningu, þar sem ekki fæst skorið úr um hvort um einstofna fjölgun er að ræða.

Upplýsingar um sjúkdómseinkenni og -teikn við greiningu fundust hjá 151 sjúklingi og þar af höfðu 67 einkenni. Rúmlega helmingur hópsins greindist því með CLL án þess að hafa einkenni CLL samkvæmt skráningu í sjúkraskrá. Þetta hlutfall er nokkuð hátt miðað við tölur frá öðrum löndum, en þar er talað um að hlutfall einkennalausra við greiningu sé 25%.³ Þó verður að hafa í huga að um afturskyggna rannsókn er að ræða og fengust upplýsingar með rýni sjúkraskráa. Algengustu skráðu einkenni/teikn voru eitlastækkanir og slappleiki, en hlutfall sjúklinga með B-einkenni við greiningu var þó nokkuð hátt (20,4%) í okkar hópi miðað við erlendar tölur (5-10%).³ B-einkenni eru talin benda til lengra gengins sjúkdóms og verri horfa. Þrátt fyrir það var lifun sjúklinga með B-einkenni við greiningu ekki síðri ($p=0,821$), en þeir voru líklegri til að fá lyfjameðferð við CLL ($p<0,001$).

CLL er mjög sundurleitur sjúkdómur hvað varðar horfur sjúklinga og hefur ýmsum sterkum forspárþáttum á borð við litningabreytingar eða ofurstökkbreytingaástand verið teflt fram til þess að aðgreina sjúklinga með vægan og alvarlegan sjúkdóm.²¹ Skoðað var í hve mörgum tilvikum mælingar á litningabreytingum eða ofurstökkbreytingaástandi voru gerðar í þýði þessarar rannsóknar. Í ljós kom að þessar upplýsingar lágu fyrir hjá miklum minnihluta sjúklinga. Því mætti álykta sem svo að þessir forspárþættir hafi ekki verið taldir mikilvægir/nauðsynlegir við mat á sjúkdómnum eða við val á meðferð hérlendis. Svo virðist reyndar sem enginn einn forspárþáttur eða -aðferð sé almennt ríkjandi við mat á þessum sjúkdómi.²¹ Útreikningur á Rai-stigun sjúklinga í þessari rannsókn leiddi í ljós að flestir sjúklinganna höfðu lágt sjúkdómsstig við greiningu, eins og búast má við. Enn fremur fengu sjúklingar með lágt Rai-stig síðar meðferð samanborið við sjúklinga með herra sjúkdómsstig.

Skoðun á blóðhag og deilitalningu leiddi í ljós að 85 sjúklingar höfðu mælst með eartilfrumufjölda yfir viðmiðunarmörkum fyrir greiningu CLL. Af þessum hópi hafði rúmur helmingur eartilfrumutalningu yfir $5 \times 10^9/L$ sem er annað greiningarskilmerkja CLL. Þessir einstaklingar gætu þegar hafa þróað með sér CLL þó sjúkdómurinn hafi ekki greinst fyrir en mánuðum eða árum seinna. Ekki er þó hægt að staðfesta að um einstofna fjölgun eartilfrumna hafi verið að ræða með afturskyggni skoðun gagna. Ástæður fyrir vægri eartilfrumufjölgun geta verið margar, til dæmis sýkingar eða bólgusjúkdómar. Á sama hátt geta einstofna eartilfrumur (MBL) verið til staðar þó eartilfrumufjöldi sé innan viðmiðunarmarkna.

Athugun á MBL sem forvera CLL krefst framskyggnrar rannsóknar. Bandarísk rannsókn frá árinu 2009 fylgdist með eartilfrumum 77.469 heilbrigðra, fullorðinna einstaklinga. Af þeim fengu 45 CLL (allt að 6,4 árum síðar) og þar af höfðu 44 staðfest MBL fyrir

greiningu CLL (98%).⁸ MBL virtist því vera forstig CLL í flestum tilvikum. Önnur rannsókn frá 2008 á 1520 einstaklingum á aldrinum 62-80 ára með eðlilegan eítílfrumufjölda sýndi 5,1% tíðni MBL.⁷ Í sömu rannsókn var hópur 2228 einstaklinga með hækkun á eítílfrumum ($>4 \times 10^9/L$) rannsakaður en aðeins 13,9% þeirra reyndust hafa MBL.⁷ Niðurstöður þessar endurspegla að MBL getur verið til staðar þó fjöldi eítílfrumna sé innan viðmiðunarmarka og að sjaldnast er um MBL að ræða þegar fjöldi eítílfrumna er yfir mörkum.

Sjúklingar meðhöndlaðir með krabbameinslyfjum vegna CLL voru 57 (35,4% af hópnunum). Eftirfylgnitími sjúklinga var þó mismalngur, eða frá 6 mánuðum til 11 ára. Samsett lyfjameðferð með lyfjunum fludarabine, cyclophosphamide og rituximab (FCR) var algengasta meðferðin og var rituximab hluti af meðferðinni hjá meirihluta sjúklinga. Tæplega helmingur hóf lyfjameðferð strax eftir greiningu og höfðu flestir þeirra B-einkenni (hita, megrun og/eða nætursvita) sem geta verið merki um langt genginn sjúkdóm. Einnig tengdist hækkun á eítílfrumum við greiningu auknum líkum á því að fá meðferð. Ekki fannst marktæk fylgni á milli þess að fá meðferð og aldurs við greiningu ($p=0,458$). Fjölmargir nýir meðferðarvalkostir eru við sjóndeildarhringinn, svo sem tyrósínkínasa-hemjarar, og er þess að vænta að meðferð CLL muni þróast og breytast talsvert á næstu árum.^{2,22}

Fimm ára lifun sjúklingahópsins var 70% en meðaleftirfylgnitími var 4,2 ár. Sjúklingar yfir 70 ára aldri höfðu verri lifun en yngri sjúklingar en meðalaldur við greiningu var um 71 ár. Athyglisvert er að ekki fannst munur á lifun þeirra sem höfðu einkenni við greiningu og einkennalausra ($p=0,889$), en hins vegar höfðu sjúklingar með lágt Rai-stig við greiningu marktækt betri lifun en þegar um hátt stig var að ræða. Eítílfrumufjöldi við greiningu gaf heldur ekki marktækar vísbendingar um lifun ($p=0,067$). Sjúklingar sem fengu meðferð við CLL höfðu tilhneigingu til þess að hafa betri lifun en ómeðhöndlaðir en munurinn var þó ekki

marktækur. Mögulegt er að marktækni hafi ekki náðst vegna þess að í hópi ómeðhöndlaðra eru bæði einstaklingar með vægan sjúkdóm og aldraðir, veikburða sjúklingar sem ekki er treyst til að hefja lyfjameðferð. Í samanburðarrannsókn á lifun CLL-sjúklinga í mismunandi Evrópulöndum árin 2000-2007 var aldursstöðluð 5 ára lifun 70,4% að meðaltali sem er sambærilegt við okkar sjúklingahóp, en lifun var þó hærri í Mið- og Norður-Evrópu (74%) en Austur-Evrópu (58%).²³

Langvinnt eítílfrumuhvítblæði hefur hingað til lítt verið rannsakað á Íslandi, en áhugaverð svör fengust við helstu rannsóknarspurningum verkefnisins. Þannig greindist 161 sjúklingur með CLL á Íslandi á rannsóknartímabilinu 2003-2013 og var árlegt nýgengi 4,55/100.000 íbúa sem er sambærilegt við það sem þekkt erlendis. Einkenni við greiningu voru til staðar í tæplega helmingi tilvika og voru eitlastækkanir algengastar, en þó höfðu flestir sjúklingar lágt Rai-stig við greiningu. Því má draga þá ályktun að í um helmingi sjúklinga hafi CLL greinst vegna einkenna sjúkdómsins en hjá öðrum hafi sjúkdómurinn greinst vegna blóðrannsóknar af öðru tilefni. Eítílfrumuhækkun reyndist vera til staðar hjá stórum hluta sjúklinga fyrir greiningu. Að lokum er ljóst að bæta má skráningu CLL-tilfella í Krabbameinsskrá.

Þakkir

Þakkir fá: Jón Þór Bergþórsson og Íris Pétursdóttir, náttúrufræðingar á rannsóknarstofu blóðmeinafræðideildar Landspítala, Jón Gunnlaugur Jónasson, yfirlæknir, Guðríður Helga Ólafsdóttir og Sigrún Stefánsdóttir, starfsfólk Krabbameinsskrár. Sigrún Helga Lund, tölfræðingur og lektor við Háskóla Íslands. Dagmar Guðmundsdóttir, ritari, og annað starfsfólk Læknaseturs í Mjódd. Erla Sveinbjörnsdóttir, starfsmaður Litningarannsóknna Landspítala. Starfsfólk Sjúkraskráarsafns Landspítala við Vesturhlíð. Guðrún Kr. Guðfinnsdóttir, starfsmaður Embættis landlæknis. Vísindasjóður Landspítala.

Heimildir

- Dighiero G, Hamblin TJ. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2008; 371: 1017-29.
- Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Blood* 2013; 122: 3723-34.
- 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.
- Swerdlow SH, Campo E, H. NL., eds. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, I. ARC Press, Lyon 2008.
- Shanafelt TD, Byrd JC, Call TG, Zent CS, Kay NE. Narrative review: initial management of newly diagnosed, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Ann Intern Med* 2006; 145: 435-47.
- Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Vinolas N, Rozman C. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia: analysis of its prognostic significance. *Br J Haematol* 1986; 62: 567-75.
- Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2008; 359: 575-83.
- Landgren O, Albitar M, Ma W, Abbasi F, Hayes RB, Ghia P, et al. B-cell clones as early markers for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2009; 360: 659-67.
- 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; 146: 64-75.
- Rawstron AC, Green MJ, Kuzmicki A, Kennedy B, Fenton JA, Evans PA, et al. Monoclonal B lymphocytes with the characteristics of „indolent“ chronic lymphocytic leukemia are present in 3.5% of adults with normal blood counts. *Blood* 2002; 100: 635-9.
- Marti GE, Carter P, Abbasi F, Washington GC, Jain N, Zenger VE, et al. B-cell monoclonal lymphocytosis and B-cell abnormalities in the setting of familial B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom* 2003; 52: 1-12.
- Hernandez JA, Land KJ, McKenna RW. Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. *Cancer* 1995; 75(1 Suppl): 381-94.
- Goldin LR, Pfeiffer RM, Li XJ, Hemminki K. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish Family-Cancer Database. *Blood* 2004; 104: 1850-4.
- Cuttner J. Increased incidence of hematologic malignancies in first-degree relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Invest* 1992; 10: 103-9.
- Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 379-90.
- 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; 116: 3724-34.
- Ahmad O, Boschi-Pinto C, Lopez A, Murray C, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new who standard in GPE Discussion Paper Series, W.H. Organization, Editor. 2001.
- Zent CS, Kyasa MJ, Evans R, Schichman SA. Chronic lymphocytic leukemia incidence is substantially higher than estimated from tumor registry data. *Cancer* 2001; 92: 1325-30.
- Turesson I, Linet MS, Björkholm M, Kristinsson SY, Goldin LR, Caporaso NE, et al. Ascertainment and diagnostic accuracy for hematopoietic lymphoproliferative malignancies in Sweden 1964-2003. *Int J Cancer* 2007; 121: 2260-6.
- Jónasson JG, Tryggvadóttir L. Krabbamein á Íslandi - Upplýsingar úr Krabbameinsskrá fyrir tímabilið 1955-2010. Krabbameinsfélagið, Reykjavík 2012.
- Baliakas P, Mattsson M, Stamatopoulos K, Rosenquist R. Prognostic indices in chronic lymphocytic leukaemia: where do we stand how do we proceed? *J Intern Med* 2016; 279: 347-57.
- Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 2014; 370: 1101-10.
- De Angelis R, Minicozzi P, Sant M, Dal Maso L, Brewster DH, Osca-Gelis, et al. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in G. Europe 2000-2007: Results of EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer* 2015.

ENGLISH SUMMARY

Chronic lymphocytic leukemia in Iceland from 2003 to 2013: Incidence, presentation and diagnosis

Gunnar Björn Olafsson¹, Hlíf Steingrimsdóttir², Brynjar Vidarsson^{2,3}, Anna Margrét Halldórsdóttir⁴

Introduction: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is characterized by the proliferation of monoclonal B-lymphocytes. MBL (monoclonal B-cell lymphocytosis) is considered a precursor state of the disease. Although CLL is incurable it is an indolent disorder and often detected incidentally on routine blood counts. Until now little information has been available on CLL in Iceland, including the incidence, diagnosis, symptoms or MBL precursor state.

Material and methods: This is a retrospective, descriptive study including CLL patients diagnosed in Iceland over the years 2003-2013. Registries of patients with a CLL diagnosis were obtained from the Icelandic Cancer Registry, Landspítali National University Hospital and the Medical Center in Mjódd. Medical records were reviewed for information on symptoms, diagnosis and treatment. Survival data and causes of death were obtained from national registries.

Results: The number of patients diagnosed with CLL over the study period was 161 (109 males, 52 females). The calculated incidence was

4.55/100,000, and the age-standardized incidence was 3.00/100,000. Mean age at diagnosis was 70.9 years (range 35-96 years). The Icelandic Cancer Registry lacked information on 28 patients (17.4%). The initial diagnosis of CLL was obtained exclusively with flow cytometry in 47.2% of cases. Symptoms were present at diagnosis in 67 of 151 patients (44.4%). One third of the group received chemotherapy and the average time to treatment was 1.3 years. Five-year survival was 70% and median survival was 9.4 years. Elevated lymphocyte counts ($\geq 4.0 \times 10^9/L$) in peripheral blood prior (0.1 to 13.4 years) to diagnosis of CLL was identified in 85 of 99 CLL patients (85.9%).

Conclusion: The incidence of CLL in Iceland is similar to other Western countries. The registration of CLL cases in the Icelandic Cancer Registry must be improved, especially in cases where diagnosis is based solely on flow cytometry. Elevated lymphocyte counts were present in a large proportion of cases prior to the diagnosis of CLL.

¹Faculty of Medicine, University of Iceland, ²Department of Hematology, Landspítali, ³Specialist Clinic in Mjódd, ⁴The Blood Bank, Landspítali.

Key words: Chronic lymphocytic leukemia, CLL, monoclonal B-cell lymphocytosis, MBL, incidence, diagnosis.

Correspondence: Anna Margrét Halldórsdóttir, annamha@landspitali.is