



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ HEMATOLOJİ BÖLÜMÜNDE TAKİP EDİLEN
KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARININ GENEL KLİNİK
DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Fatih KAYA

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2021



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ HEMATOLOJİ BÖLÜMÜNDE TAKİP EDİLEN
KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARININ GENEL KLİNİK
DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Fatih KAYA

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Abdullah HACIHANEFİOĞLU

KOÜ GOKAEK-2019/268

2021

TEŞEKKÜR

Bilgisi ve deneyimi ile tez çalışmamın her aşamasına katkı sağlayan, alçak gönüllüğünü, hoş görüsünü esirgemeyen, tez danışmanım Prof. Dr. Abdullah HACIHANEFİOĞLU' na teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıları için İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın başta rektörümüz Prof. Dr. Sadettin HÜLAGÜ olmak üzere tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tez yazımındaki katkıları için çok sevdiğim Hematoloji Bilim Dalı Yan Dal Asistanı Uzm. Dr. Serkan ÜNAL' a ayrıca teşekkür ederim.

Yine verilerin istatistiksel analizindeki yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Sibel BALCI' ya teşekkür ederim.

Son olarak; en büyük teşekkürü bu yaşıma kadar beni yetiştiren anneme, babama, abime ve hayatımı varlıklarıyla güzel ve güçlü kılan Dr. Yusuf HANAZAY, Dr. İlkay ÇITAKKUL 'a her zaman yanımda oldukları ve manevi desteklerini esirgemedikleri için teşekkür ederim.

Dr. Fatih KAYA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. B Lenfositlerin Gelişimi.....	3
2.2. Kronik Lenfositik Lösemi Tanımı ve Epidemiyolojisi	4
2.3. Ailesel Kronik Lenfositik Lösemi	5
2.4. KLL Biyolojisi ve Genetiği.....	5
2.5. Kronik Lenfositik Lösemi Etiyoloji ve Patogenezi.....	6
2.6. Kronik Lenfositik Lösemi'nin Klinik Bulguları	10
2.7. Kronik Lenfositik Lösemi'de Laboratuvar Bulguları	11
2.8. KLL'nin Tanı Kriterleri, Ayırıcı Tanı ve Klinik Prezantasyonu.....	12
2.9. Kronik lenfositik lösemide evreleme	16
2.10. Kronik Lenfositik Lösemi'de Prognostik Faktörler ve Risk Değerlendirmesi.....	17
2.11. KLL'de Tedavi ve Takip.....	20
2.11.1. Tedavi Öncesi Değerlendirme.....	20
2.11.2. KLL'de Tedavi Endikasyonları ve Tedavi	22
2.11.3. Tedavi Sonrası Yanıt Değerlendirilmesi	29
2.11.4. KLL'de Takip.....	31
2.12. Kronik Lenfositik Lösemi Komplikasyonları	31
2.12.1. Enfeksiyonlar	31
2.12.2. Richter Sendromu.....	32
2.12.3. Otoimmün Komplikasyonlar	33
2.12.4. Sekonder Maligniteler	33
3.GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi	34
3.2. İstatiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR	36
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Tanı Anındaki Klinik Özellikleri	36

4.2. Mortalite Analizi	44
4.3. Toplam ve Tedavisiz Sağ Kalım Analizi	48
5.TARTIŞMA	57
6.SONUÇ	68
7.ÖZET.....	70
8.ABSTRACT.....	72
9.KAYNAKLAR	74



TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1. Rai ve Modifiye Rai Evreleme Sistemi	16
Tablo 2. Binet Evreleme Sistemi	17
Tablo 3. KLL Birinci Basamak Tedavi Algoritması	25
Tablo 4. KLL İkinci Basamak Tedavi Algoritması.....	27
Tablo 5. KLL Hastalarında Risk Grubuna Göre Tedavi Seçenekleri	28
Tablo 6. Rai evrelemesi ve LDH ilişkisi	37
Tablo 7. Rai evrelemesine göre hasta dağılımı	38
Tablo 8. Hastaların Demografik ve Genel Klinik Özellikleri	42
Tablo 9. Hastaların Demografik ve Genel Klinik Özellikleri-2	43
Tablo 10. Mortalite İle İlişkili Laboratuvar Parametreleri ve Klinik Özellikler	45
Tablo 11. Mortalite İle İlişkili Laboratuvar Parametreleri ve Klinik Özellikler-2	47
Şekil 1. Periferik Yayımda KLL Hücreleri.....	14
Şekil 2. Yaş ve Toplam Sağkalım İlişkisi	48
Şekil 3. Hemoglobin değeri ve Toplam Sağkalım İlişkisi.....	49
Şekil 4. LDH ve Toplam Sağkalım İlişkisi	50
Şekil 5. Rai Evreleme Sistemine Göre Evre ve Toplam Sağkalım İlişkisi	51
Şekil 6. Tedavi alma durumu ve Toplam Sağkalım ilişkisi	53
Şekil 7. Yaş ve Tedavisiz Sağkalım İlişkisi	54
Şekil 8. Rai Evreleme Sistemine Göre Evre ve Tedavisiz Sağkalım İlişkisi	55

KISALTMALAR

- ADCC** : Antikor bağımlı sellüler sitotoksisite
- AKİT** : Allojenik kök hücre nakli
- AML** : Akut myeloid lösemi
- ANC** : Absolü nötrofil sayısı
- APRIL** : Proliferasyon tetikleyici ligand (a proliferation inducing ligand)
- ATM** : Ataxia telangiectasia mutated
- Bax** : Bcl-2 associated X
- BCAFF** : B hücre aktivatör faktör
- bcl-2** : B hücre lösemi/lenfoma 2
- BF** : Bendamustin-fludarabin
- BR** : Bendamustin-rituximab
- BT** : Bilgisayarlı Tomografi
- β2 mikroglobulin** : Beta2 mikroglobulin
- CAP** : Siklofosfamid - adriamisin - prednisolon
- CD** : Farklılaşma kümesi (cluster of differentiation)
- CDK inhibitör** : Siklin bağımlı kinaz inhibitörü
- CDR** : Komplementer tanıma bölgesi (complementary determining region)
- CHOP** : Siklofosfamid-adriamisin-vinkristin-prednisolon
- COP** : Siklofosfamid-vincristin-prednisolon
- CMV** : Sitomegalavirus
- CR** : Tam yanıt
- CRi** : Kemikiliğinde düzelme olmadan tam remisyon.
- CRS** : Sitokin salınma sendromu
- CTCAEv4** : Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4
- DAT** : Direkt antiglobulin testi
- DNA** : Deoksiribonükleik asit
- ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group
- EPO** : Eritropoietin
- F** : Fludarabin
- FC** : Fludarabin - siklofosfamid
- FCR** : Fludarabin-siklofosfamid-rituximab

FDA : Amerikan gıda ve ilaç dairesi
FGF : Fibroblast büyüme faktörü
FİSH : Floresan insitu hibridizasyon
FND : Fludarabin-mitoksantron-deksametazon
FR : Fludarabin-rituximab
FUO : Nedeni bilinmeyen ateş
G : Derece
GIS : Gastrointestinal sistem
Hb : Hemoglobin
HBsAg : Hepatit B yüzey antijeni
HBV : Hepatit B virüsü
HCV : Hepatit C virüsü
HDMPZ : Yüksek doz metilprednisolon
HIV : İnsan immün yetmezlik virusü
HM : Hepatomegali
IgVH : İmmünglobin ağır zincir değişken bölgesi
IL : İnterlökin
IVIG : İntravenöz immünglobulin
IWCLL : Uluslararası kronik lenfositik lösemi çalışma grubu
İTP : İmmün trombositopeni
İV : İntravenöz
KİT : Kemik iliği transplantasyonu
KLL : Kronik lenfositik lösemi
LAP : Lenfadenopati
LDH : Laktat dehidrogenaz
LDT : Lenfosit İkilenme Zamanı
MBL : Monoklonal B lenfositoz
mcl-1 : Myeloid hücre lösemi 1
MDS : Myelodisplastik sendrom
MI : Myokard enfarktüsü
miRNA : MikroRNA
MRD : Minimal rezidüel hastalık

NCI-WG : Ulusal Kanser Enstitüsü Çalışma Grubu
NFAT : Nükleer faktör aktive edici T hücreleri
NFκB : Nükleer faktör kappa B
NK : Doğal öldürücü hücreler
OİHA : Otoimmün hemolitik anemi
OKİT : Ototolog kemik iliği nakli
ORR : Total cevap hızı
OS : Toplam Sağkalım
PCP : Pneumocystis carinii pnömonisi
PD : İlerleyici hastalık
PET : Pozitron emisyon tomografisi
PFS : Progresyonsuz sağkalım
PI3K : Fosfotidilinozitol-3 kinaz inhibitörleri
PR : Kısmi yanıt
R-CHOP : Rituximab-siklofosamid-adriamisin-vinkristin-prednisolon
R-COP : Rituximab-siklofosamid-vinkristin-prednisolon
R-EPOCH : Rituximab-etoposid-prednisolon-vinkristin-adriamisin
R-HDMPZ : Rituximab-yüksek doz metilprednizolon
RIC -Reduced intensity conditioning: Azaltılmış yoğunlukta rejim
RNA : Ribonükleik asit
RR : Risk oranı
SD : Stabil hastalık
SEER : The surveillance, epidemiology and end results
SLL : Küçük lenfositik lenfoma
SM : Splenomegali
SPSS 18 : Statistical Package Social Science 18
STAT3 : Sinyal transdüsör ve transkripsiyon aktivatör 3
Syk : Dalak tirozin kinaz
TFS : Tedavisiz sağkalım
TTNT : Bir sonraki tedaviye kadar geçen süre
TGF-β : Transforme edici büyüme faktörü - beta
TMP-SMX : Trimetoprim-Sulfameteksazol

TNF- α : Tumor nekrosis faktor-alfa

TTM : Total tumor kitlesi skoru

USA : Amerika Birlesik Devletleri

VEGF : Vaskuler endotelyal buyume faktoru

WHO : Dunya Saglik Orgutu

YD : Yanit degerlendirilemedi

ZAP-70 : Zeta zincirle ilgili protein kinaz 70



1.GİRİŞ

Kronik lenfositik lösemi/Küçük lenfositik lenfoma (SLL) olgun görünümlü küçük monoklonal B lenfositlerinin periferik kan, kemik iliği veya lenfoid dokuda anormal artışı ile karakterize olan hematolojik bir neoplazidir. Medyan görülme yaşı yaklaşık 70 olup genç yaşlardada görülebilmektedir. KLL, Amerika Birleşik Devletleri ve diğer batı toplumlarında en sık rastlanan lösemi türüdür. ABD'de görülen tüm lösemilerin %25-30'u KLL'dir. Erkeklerde daha sık görülen bu hastalığın ABD'de insidansı erkeklerde 6,75/100.000, kadınlarda ise 3,65/100.000 olarak saptanmıştır. Avrupa'da ise bu oran erkeklerde 5,87/100.000 kadınlarda 4,01/100.000 olarak saptanmıştır.

KLL hastalığının tanısında ayrıntılı öykü ve fizik muayene en az laboratuvar bulguları kadar önemlidir. Hastalar tanı anında asemptomatik olabileceği gibi; B semptomları, trombositopeniye bağlı kanama, anemi semptomları, lenf nodu veya organ tutulumuna bağlı semptomlar, hipogamaglobulinemiye sekonder sık enfeksiyon öyküsü ile başvurabilir.

Hemogramda monoklonal B lenfosit sayısının 5000/ μ L'nin üzerinde olması KLL düşündürmektedir. Periferik yayma incelemesinde olgun lenfositler ve bu lenfositlerin ezilmiş hali olan "smudge" hücreleri tipik bulgulardır. Flow sitometride B hücrelere ait yüzey antijeni olan CD 19, 20, 23'ün ve T hücre yüzey antijeni olan CD5'in pozitifliği gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından KLL ile özdeş kabul edilen bir non-Hodgkin lenfoma türü olan SLL tanısı için ise periferik kandaki B lenfosit sayısının 5000/ μ L'nin altında olması ve splenomegali ve/veya lenfadenomegalinin eşlik etmesi gerekmektedir.

KLL hastalarında sağkalım 1 yıldan 10 yılı aşkın bir zamana kadar geniş bir aralıkta değişmekte, hastaların büyük çoğunluğunda ise 7,5 yıl ila 10 yıl arasında değişmektedir. Bu sağ kalım beklentilerindeki farklılık için çeşitli evrelendirme sistemleri oluşturulmuş olup bunların en yaygın bilinen ve kullanılanları Rai ve Binet evreleme sistemleridir. Her iki evreleme sisteminde de lenfadenopati, hepatomegali/splenomegali, anemi ve trombositopeni evreyi belirleyici faktörlerdir. Bunlar dışında özellikle erken evrede prognozu belirleyebilecek genetik prognostik faktörler de kullanılmaktadır. 17p delesyonuna sahip hasta grubu, ortalama 2 yıllık sağkalım ile en kötü prognoza sahiptir. Bir diğer kötü prognostik faktör 11q delesyonudur. Mutasyona uğramamış

immünoglobulin ağır zincir değişken bölge geni de (IGVH) yüksek riskli hastalık olasılığına işaret etmektedir. CD38 ve ZAP-70 ifadesi, IGVH mutasyonu ile ilişkili görülmektedir

Klinik ve laboratuvar temelli bu iki sınıflamanın yanı sıra, günümüzde genetik verileri de içerisinde barındıran yeni bir sınıflama sistemi kullanıma girmeye başlamıştır. KLL-Uluslararası Prognostik İndeks olarak adlandırılan bu yeni sınıflamada, 5 adet bağımsız prognostik faktör kullanılmaktadır. Bu faktörler; yaş, klinik evre, beta2 mikroglobulin, IGVH mutasyonu, del(17p) ve/veya p53 mutasyonunu kapsamaktadır.

Erken evre ve asemptomatik hastalarda yapılan tedavilerin faydası gösterilememiştir. KLL, tedavi edilebilir bir hastalık olmaması, hastaların genellikle ileri yaşta olması ve yavaş seyirli bir hastalık olması nedeniyle asemptomatik erken evre hastalar tedavi edilmemelidir.

Tedavi yanıtı değerlendirmesi için 1996 yılında Ulusal Kanser Enstitüsü Çalışma Grubu (NCI/WG) tarafından belirlenen tanımlamalar 2008 yılında Uluslararası KLL Çalışma Grubu (IWCLL) tarafından revize edilerek yayınlanmıştır. Tedavi yanıtı için kandaki lenfosit sayısı, lenf nodu ve dalak boyutu gibi tümör yükü bulguları, hemogloblin ve trombosit gibi diğer kemik iliği ürünlerinin düzeyi ve hastanın klinik durumu gibi parametreler baz alınmaktadır.

Tedavi rejimleri seçiminde hastanın performans durumu çok önemli bir belirleyici faktördür. Standart rejimler mevcut olmamakla birlikte sık kullanılan rejimlerde sağkalım oranları benzerdir. Bu tedavi rejimlerinin farklılığı tam remisyon oranları, progresyonsuz sağ kalım oranları ve toksisiteleleridir. Fakat FCR rejimi ile son yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek tam remisyon, progresyonsuz sağ kalım ve total yanıt oranları elde edildiği bildirilmiş olup tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak özellikle performans durumu kötü, ileri yaşlı hastalarda yüksek toksisite nedeniyle tercih edilmemektedir.

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji bölümünde takip edilen KLL tanılı hastaların genel klinik özelliklerini, prognostik özelliklerini, kullanılan tedavi rejimlerini, tedaviye yanıtlarını, mortalite ve sağkalıma etkisi olabilecek klinik ve laboratuvar belirteçlerini retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. B Lenfositlerin Gelişimi

B lenfositler, hematopoietik kök hücrelerden köken alırlar. İnterleukin 7 reseptörüne sahip, herhangi bir seriye ait, antijen taşımayan “ortak lenfoid öncül” olarak bilinen multipotent kök hücre grubunun; lenfoid, myeloid/megakaryosit-eritroid ayrımından sonraki lenfoid seri gelişimde birinci basamak olduğu düşünülmektedir (1). PU.1 geni ve İkaros transkripsiyon faktörü plöripotent hematopoietik kök hücreden ortak lenfoid öncülün ortaya çıkışında rol oynamaktadırlar. Ardından EBF (erken B hücre faktörü), E2A ve PAX 5 transkripsiyon faktörleri ile B hücrelerin özelleşmesi ve gelişimin B hücre serisiyle sınırlandırılması sağlanır (2).

B hücrelerinin gelişimi kemik iliğinde başlar, dalak ve lenf nodlarında olgunlaşmaya devam eder. B serisine ait en erken öncül pro-B hücreleridir. Bu hücre grubunda değişken gen bölgelerinde immunoglobulin ağır zincir yeniden düzenlenmesi gerçekleşmektedir. Yeniden düzenlenme başarılı olduğu takdirde pro-B hücreleri, sitoplazmasında μ tipinde ağır zincir ifadenmesi olan pre-B hücrelerine farklılaşır. Bu aşamada değişken gen bölgelerinde hafif zincir yeniden düzenlenmesi ve hafif zincir protein oluşumu gerçekleşir. Ortaya, yüzey immunoglobulinleri (B hücre reseptörü) taşıyan B lenfositleri çıkar (3). Olgunlaşmamış B lenfositleri çevre kanına katılır ve lenf nodlarına yerleşirler. Uygun antijenle karşılaştıklarında lenfoid foliküllerin germinal merkezlerine yönlendirilir. Burada sentroblast adını alırlar, hızla bölünürler ve değişken gen bölgelerinde somatik hipermutasyon gerçekleşir. Sentroblastlardan köken alan sentrositlerin artmış antijen bağlama ve yüksek afiniteli antikor üretme kapasiteleri vardır. Antijen varlığında çoğalırlar. Sentrositler plazmablastlara ya da bellek B hücrelerine (antijenle karşılaşmış B hücreleri) dönüşürler. Yeniden antijenle uyarıldıklarında, uyarıya çoğalma ya da immunoglobulin sentezi ile yanıt verirler.

2.2. Kronik Lenfositik Lösemi Tanımı ve Epidemiyolojisi

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) kronik lenfoproliferatif hastalıklardan olup monoklonal, fonksiyonel olarak yetersiz, küçük olgun lenfositlerin birikmesi ile karakterizedir. KLL, indolan bir non-Hodgkin lenfoma çeşidi olan küçük lenfositik lenfoma (SLL) ile eşdeğer hastalık olarak değerlendirilmektedir (4). KLL hücreleri CD19, CD5, CD23 antijenlerini taşıyan monoklonal B lenfositlerdir. Yüzey immunglobulini, FMC7, CD20, CD79b ekspresyonu hiç görülmebilir veya çok az miktarda görülebilir (5).

Etyolojik çalışmalarda diğer lösemi türlerinin etyolojisinde rol alan radyasyon, kimyasal ajanlar, diyet, viral enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıkların KLL gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu henüz gösterilememiştir (6).

KLL, batı ülkelerinde en sık görülen lösemi türü olup, ABD'de görülen tüm lösemi vakalarının yaklaşık %25-30' unu oluşturur. Erkeklerde daha sık görülmekle birlikte erkek/kadın oranı yaklaşık 1,3:1-1,7:1'dir (7).

ABD'nin yıllık sağlık verilerinin yayınlandığı SEER (The Surveillance, Epidemiology and End Results) adlı veri programından alınan verilerine göre ABD'de 2010 yılında 8520'si erkek, 6050'si kadın olmak üzere yaklaşık 14.750 hasta KLL tanısı almıştır. 2020 yılında tahmini yeni KLL tanısı alması beklenen hasta, 12930'ı erkek, 8110'u kadın yaklaşık 21040'tır (8). Kadınlarda insidans yılda 3,65/100.000 vaka, erkeklerde ise insidans yılda 6,75/100.000 vakadır (9) (10) . KLL hastalığının insidansı ırk ve coğrafik bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Japonya ve Çin gibi Asya ülkelerinde KLL insidansı oldukça düşüktür, batılı ülkelerde görülme sıklığının %10'u kadar sıklıkta olduğu tahmin edilmektedir (11) (12). Afrika ' da ise bu oran Asya'da olduğu kadar düşük olmadığı bilinmektedir (13). Tüm dünyada, her yıl yaklaşık 191.000 vaka yeni tanı almakta ve 61.000 kişi KLL ile ilişkili olarak hayatını kaybetmektedir (14).

KLL ileri yaşlarda görülen hastalık olmakla birlikte genç yaşta tanı alan hastalar da bulunmaktadır. Yaş arttıkça hastalığın görülme insidansı da artmaktadır. ABD ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda ortanca yaş 70 saptanmış olup, ülkemizde ise yapılan bir çalışmada ortalama yaş 63 bulunurken hastaların %24'ünün <55 yaş olduğu bildirilmiştir. (15) (16)

2.3. Ailesel Kronik Lenfositik Lösemi

KLL'li tanısı alan hastaların %10 oranında birinci veya ikinci dereceden olan yakınlarında KLL saptanmıştır. KLL ailesel yatkınlığın en sık görülen malignitelerden birisi olup, Amerika'da birinci derece yakınında KLL tanısı olanlarda KLL görülme risk oranı (RR) 5,0 olarak bulunmuştur, bu risk oranı tüm kanserler içerisinde en yüksek dördüncüdür. Ancak genetik geçiş mekanizması bilinmemektedir. Ailesel KLL hastaları, sporadik KLL hastalarına göre ortalama 10 yıl daha erken tanı almaktadır. Ancak bu iki hastalık grubunda klinik veya genetik olarak fark bulunamamıştır (10) (17).

2.4. KLL Biyolojisi ve Genetiği

Kronik lenfositik lösemi hücrelerinin normal B lenfosit gelişim sürecindeki karşılığının antijenle karşılaşmış B lenfositlerin (bellek B hücreleri) olduğu öne sürülmektedir. KLL kök hücresi ile ilgili yapılan çalışmalarda kesin bir bilgi ortaya konulamamıştır. Japonya'da yapılan bir çalışma dışında ksenogenik transplantasyonla hayvan modellerinde KLL oluşturulamamıştır (18).

Hastaların %60'ında IGHV mutasyonu mevcuttur. Hem mutasyona uğramış olanların, hem de uğramayanların bellek B hücrelerinden geliştiği kabul edilmektedir. KLL patolojisinde BHR (B hücre reseptör) aktivasyonu temel rol oynamaktadır. Mutasyon olmayan olgularda yüzey immunoglobülin M'e bağlanma sonrası B hücre reseptör (BHR) zincir reaksiyonları görülmekte olup, bu reaksiyonlar hücre siklusu, sitoskeletal yapılanma ve çoğalma gibi fonksiyonları yönetmektedir. Mutasyonlu olgularda bu reaksiyon olmamakta veya daha zayıf ve geçici olarak yüzey immunoglobulin D gibi diğer B hücre reseptörlerinden reaksiyon devam etmektedir. CD38 ve ZAP-70, BHR'in uyarılmasıyla aktifleşen sinyal yolağında etkili moleküller olup, mutasyonsuz hücrelerde mutasyonlu olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunur (19) (20).

KLL hastalarının %20'sinde, klonal B hücre reseptörleri belli kalıplar içinde dar bir dağılım göstermektedir. Sıklıkla immunoglobulin ağır zincir mutasyonu olmayan vakalarda bu özelliğe rastlanmaktadır (21).

BHR'nin uyarılmasıyla aktive olan syk ve lyn gibi protein tirozin kinazların (PTK) aşırı üretimi antiapoptotik etki göstermektedir. Bak ve Bax gibi apoptotik proteinlerin üretimi

azalmış ve Bcl-2 ve Bcl-XL gibi anti-apoptotik proteinler artmıştır (22). Bu KLL patolojisinde apoptoz bozukluğunun önemini vurgulamaktadır. Bununla beraber bozulmuş apoptozun yanında hücre çoğalmasının da devam ettiği bilinmektedir. Döteryumun yeni çoğalan hücrelerin DNA'sına bağlanması ölçülerek KLL hücrelerinin düşük ama ölçülebilir bir çoğalma hızı olduğu gösterilmiştir (23). KLL hücrelerinin alışılmış mitojenlerle çoğalma hızının düşük olması nedeniyle sitogenetik çalışmalar temel olarak FISH tekniği ile yapılmaktadır.

2.5. Kronik Lenfositik Lösemi Etiyoloji ve Patogenezi

KLL'nin moleküler patogenezi malign B lenfosit klonunun replikasyonuna neden olan çok basamaklı ve kompleks bir işlemdir. Bu yolakta birçok basamak aydınlatılmış olsa da halen bilinmeyen mekanizmalar mevcuttur. Tüm KLL vakalarının öncülünün monoklonal B lenfositoz (MBL) olduğu düşünülmektedir. KLL fenotipinde olan MBL 60 yaş üstü popülasyonun %5-15'inde mevcuttur ve KLL/SLL ve ilgili malignitelere dönüşüm hızı yıllık ortalama %1-2'dir (24) (25). KLL patogenezi iki zincirleme işlem ile gruplandırıldığında;

MBL oluşumu: Çoğunluğu antijenik uyarıya anormal yanıtla oluşan sitogenetik bozukluk sonucu meydana gelmektedir. Sonuçta KLL fenotipinde olan hafıza B hücre klonu oluşmaktadır.

MBL'den KLL'ye progresyon: Ek genetik bozukluklar veya kemik iliği mikroçevresinde değişiklik MBL'den KLL'ye progresyona neden olur (26).

KLL hücrelerinin büyük çoğunluğu hücre döngüsünün G0 fazında olan ve %1'den daha az spontan mitoz yapan hücrelerdir. Bu da KLL'nin uzun ömürlü lenfositlerin birikimi ile oluşan bir hastalık olduğunu gösterir. Biriken bu malign hücreler apoptoza girme özelliğini kaybetmiş hücrelerdir (10). KLL hücreleri bcl-2 (B hücre lösemi/lenfoma 2) ,mcl-1(myeloid hücre lösemi 1), bak, XIAP (X bağımlı apoptoz protein inaktivatörü) antiapoptotik proteinlerini ve Fas inhibitör moleküllerini - TOSO gibi- fazla eksprese ederken bax (bcl-2 associated X) gibi kompensatuar proapoptotik proteinleri az miktarda eksprese etmektedir (27) (28). Bu antiapoptotik proteinlerin fazla ekspresyonu ve proapoptotik proteinlerin az ekspresyonu aynı zamanda total yaşam süresinin kısalması ve tedaviye yanıtızlıkla da ilişkilidir (28) (29). KLL'nin mikroçevresi olan kemik iliği ve lenf nodundaki stromal hücreler de proliferatif sinyalleri ve apoptozdan hücreleri koruyucu,

hayatta kalma sinyallerini oluşturarak hastalık patogenezinde rol oynamaktadır (10).

KLL hücrelerinde birçok sitokin lösemik hücrelerin yaşamasına destek olduğu gösterilmiştir. En önemli ve sıklıkla çalışılan sitokinler arasında TNF- α (tümör nekrozis faktör-alfa), CD40, interlekin (IL) 2, IL7 ve IL15'in KLL hücrelerinin çoğalmasını desteklediği ve interferon- β , IL4, IL6, IL8, IL13, IL10, TGF- β (Transforme edici büyüme faktörü - beta), FGF'nin (Fibroblast büyüme faktörü) apoptozisi engellediği gösterilmiştir (29). Bu sitokinler hücre içi sinyal sistemini aktive ederler ve bu sinyal sistemi de fosfotidilinozitol-3 kinaz ve protein kinaz C gibi protein kinazları aktive eder. Bu kinazlar da KLL hücrelerinin yaşamasını sağlayan transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Bu antiapoptotik transkripsiyon faktörleri arasında nükleer faktör kappa B (NFkB), nükleer faktör aktive edici T hücreleri (NFAT) ve sinyal transdüsör ve transkripsiyon aktivatör 3 (STAT3) bulunmaktadır. Bu transkripsiyon faktörlerinden her biri *in vivo* olarak hayatta kalmayı sağlayan antiapoptotik proteinlerden bir veya daha fazlasını etkiler. Bu transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunun kaynağı henüz tam bilinmese de B hücre aktivatör faktör (BCAFF), APRIL (a proliferation inducing ligand), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), IL4 ve CD40 (Cluster of Differentiation 40)'tan oluşan otokrin ve parakrin ağlarla oluştuğu düşünülmektedir. Bu transkripsiyon faktörlerinden en önemlisi de NFkB'dir. KLL'de neoplastik B hücrelerinin bir kısmında hem CD40 hemde CD 40 ligandı olan CD 154 eksprese edilmektedir. CD40 ve CD154 bağlanmasıyla NFkB çekirdek dışına transloke olmakta ve hedef genlerin transkripsiyonu gerçekleşmektedir. NFkB aktivasyonunun başlamasıyla hücreler kemoterapi, ionize radyasyon ve TNF α gibi stimulanların neden olduğu apoptozdan korunmaktadır. Bu nedenle NFkB'yi hedef alan ajanların KLL tedavisinde kullanılabilirliği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (10) (30) (31).

KLL'de lösemik hücreler immünglobin ağır zincir değişken bölge geninde (IgVH) mutasyon içerebilir ya da mutasyonsuz gene sahip olabilir. Normal B hücreleri; T hücre bağımlı bir işlem olan somatik hipermutasyon ile germinal merkezde gerçekleşen olgunlaşmaları sırasında Ig V geninde bir dizi mutasyon oluştururlar. Bu mutasyonlar antikorun yapısında değişiklik oluşturarak, antijene yüksek affinite ile bağlanmalarını sağlar (23). Mutasyona uğramamış Ig (immünglobulin) geni içeren malign B hücreleri ise pregerminal merkezdeki naif B hücrelerinden gelişirler. IgVH'de mutasyon olması durumunda hücreler farklılaşma özelliği kazanırlar, ancak mutasyon içermezlerse bu

farklılaşma gerçekleşmez. Mutasyona uğrayan hücreler plazma hücrelerine veya hafıza B hücrelerine dönüşürler ve immunglobin sentezi gerçekleşir. IgVH mutasyonu içermeyen hücreler ise kendini apoptozdan koruyacak yüzey Ig'leri sentezler, bunlardan biride CD38'dir. CD 38 pozitifliği ile mutasyonsuz IgVH içermeye doğru orantılıdır ve kötü prognoz göstergesidir (32) (33). Ayrıca zeta zincirle ilişkili protein kinaz 70 (ZAP 70) pozitifliğinin mutasyonsuz IgVH'yi belirlemede daha iyi bir prediktör olduğu ve dolayısıyla kötü prognozu gösterdiği saptanmıştır (34) (35).

MikroRNA (miRNA) transkripsiyon sonrası dönemde gen ekspresyonunun düzenlenmesinden sorumludur, miRNA transkriptindeki mutasyonlar sıktır ve bazıları germ hücre döneminde oluşmuştur, bu mutasyonlar KLL'ye predispozisyon yaratabilirler (36) (37).

bcl-2 ekspresyonu KLL'li hastaların %95'inde artmıştır. Bu protoonkogenin ekspresyonu KLL'li hastalarda yalnızca CD5+ neoplastik B hücrelerinde gerçekleşir. bcl-2 programlı hücre ölümünü (apoptozis) süprese ederek hücrenin daha uzun yaşamasına yol açan bir protoonkogendir (38). İn vitro çalışmalarda yüksek miktarda bcl-2 proteinine sahip B-KLL hücrelerinin kültürde daha uzun yaşadıkları gösterilmiştir (39).

KLL'li hastalarda kromozomal anomali olsun veya olmasın bazı genlerde bozukluk tespit edilebilmektedir. Bu genlerde oluşan mutasyonlar hücrel sinyal yollarını, RNA (ribonükleik asit) yerleştirme işlemi, DNA (deoksiribonükleik asit) onarım işlemi, tümör baskılayıcı genleri ve onkogenleri etkilemektedir. Sıklıkla mutasyon saptanan genler; DNA hasar ve hücre döngüsü kontrol genleri olan ATM (ataxia telangiectasia mutated) ve p53, Notch sinyal yolağı genleri (NOTCH1, FBXW7), inflamatuvar yolak genleri (MYD88, DDX3X, MAPK1), RNA yapıştırma ve işleme yolağı genleri (SF3B1, DDX3X) olarak saptanmıştır (40).

Bir tümör süpresör geni olan p53 kromozom 17'nin kısa kolunda bulunmaktadır. Mutasyona uğramamış p53 gen proteini S safhasına geçen hücreler için düzenleyici bir kontrol noktası oluşturmakta ve apoptozu kolaylaştırmaktadır (41). KLL hastalarında p53 mutasyonu veya delesyonu olanlar daha kötü prognoza sahiptir ve tedaviye daha dirençlidir (41) (42) (43)

Çevresel antijenler veya otoimmün antijenler de klonal büyümeyi tetikleyebilirler. KLL hücreleri sıklıkla polireaktif reseptörlere sahiptir ve bu reseptörler otoantijenleri de içeren çeşitli antijenlere bağlanma özelliği gösterir bu da otoantijenler ve mikrobiyal antijenlerle uyarılmaya izin verir (44) (45). Birçok mutasyonsuz IgVH geni ve bazı mutasyonlu IgVH geni bu polireaktif reseptörleri kodlamaktadır. Bu da KLL patogenezinde otoimmünizasyonun olduğunu göstermektedir (46). Normal B hücrelerinin %15'inde CD5+ saptanırken KLL'de tanı için gerekli olan bu yüzey belirtecinin (CD5+ B hücreleri) otoimmün bir hastalık olan romatoid artiritte de artmış olduğu görülmüştür (47) (48). Bu bilgi KLL'de daha sık gözlenen otoimmün olayların ve Coombs pozitifliğinin patofizyolojisini tam olarak açıklayamasa da gelecekte yapılacak çalışmalara yön vermesi açısından önemlidir.

2.6. Kronik Lenfositik Lösemi'nin Klinik Bulguları

KLL hastalarının tanı aşamasındaki semptom ve fizik muayene bulguları geniş bir spektrumda değişmektedir. Hastaların yaklaşık %60'ında herhangi bir semptom yokken semptomatik olanlarda en sık karşılaşılan şikayetler yorgunluk ve güçsüzlüktür (49). Bazı hastalar çoğunlukla servikal bölgede olmak üzere lenf nodlarının ağrısız şişliği ile başvururlar. Bazı hastalar ise nadiren karşılaşılan B semptomları ile başvurabilirler (50). Bazı vakalarda başvuru semptomları edinsel immün yetmezlik ile ilişkili klinik tablo olabilir. Enfeksiyonlar, hemolitik anemi, trombositopeni, saf eritroid aplazi, böcek teması veya ısırığına abartılı bir reaksiyon gibi otoimmün komplikasyonlar bu tabloda yer alır (51), (52).

Fizik muayenede lenfadenopati, hepatosplenomegali ve diğer lenfoid doku dışı organ tutulumları olabilir. En sık tutulan lenfoid doku lenf nodları olup, lenfadenopati fizik muayenede en sık saptanan bulgudur ve vakaların %50-90'ında görülmektedir. Mobil, ağrısız, sert kitleler olarak palpe edilir. En sık görüldüğü bölgeler servikal, supraklavikular ve aksiller bölgedir (24) (53). Nadiren sakrum ve torakstaki gibi atipik yerleşimli lenf nodları tutulabilir. Dalak tutulumu %25-55 oranında görülmekte olup ikinci sıklıkta tutulan lenfoid organdır. Ek olarak karaciğerin tutulumuna bağlı büyümesi tanı aşamasında vakaların %15-25'inde görülebilir (53) (54). Tutulan dalak genellikle ağrısız olur, palpasyonda hassasiyet olmaz, keskin bir sınır ve düzgün bir yüzeye sahiptir. Bazı vakalarda başvuru kliniği beklenmeyen bir başvuru şekli olan ağırlı dalak büyümesi ve splenik enfarkt olabilir. Karaciğerin büyümesi de genellikle hafif düzeyde olup kosta sınırını 2 ila 6 cm geçmekte iken palpasyonda ağrısızdır ve karaciğer yüzeyi düzgündür. Lenfoid doku dışı en sık tutulan organ cilttir. En sık tutulan bölge yüz bölgesi olup lezyonlar makül, papül, plak, nodül, ülser veya bül şeklinde olabilir (55). Tanı tutulan deri bölgesinin biyopsisi ile konulmaktadır. Görülme sıklığı %5'ten daha az olup Richter transformasyonu sonucu olmadıkları takdirde prognozu belirgin olarak etkilemezler. Bunun dışında enfeksiyon, vaskülit, kanama veya paraneoplastik pemfigus kaynaklı deri lezyonları görülebilir. Sivrisinek ön planda olmak üzere böcek ısırığına abartılı bir reaksiyon KLL tanısı açısından uyarıcı olabilir (56). Gastrointestinal mukozal tutulum nadir, ilk başvuruda meningeal tutulum çok beklenmemekte, paraneoplastik membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) nadiren bildirilmiştir (57) (58).

2.7. Kronik Lenfositik Lösemi'de Laboratuvar Bulguları

Mutlak lenfositöz kanda B lenfosit miktarının 5000 hücre/ μ L'den daha fazla olmasıdır (59). Lenfositöz hemen daima vardır. 5000 hücre/ μ L B lenfositöz KLL için eşik değer olmasına rağmen birçok hasta 100.000 hücre/ μ L'den daha yüksek B lenfosit düzeyleri ile başvurmaktadır. Nadiren karşılaşılan 400.000 hücre/ μ L ve üzerindeki değerler ile hipervizkozite görülebilmektedir.

Anemi ve trombositopeni hastaların %15-30'unda görülebilmektedir. Genellikle kemik iliği infiltrasyonu kaynaklıdır, bunun yanında otoimmün hemolitik anemi (OİHA), immün trombositopeni (İT) ve immün nötropeni gibi otoimmün olaylardan da kaynaklanabilmektedir (53) (54). Hastalık seyrinde en sık karşılaşılan otoimmün komplikasyon OİHA olup stabil hastalığı olan hastaların yaklaşık %3'ünde görülmektedir. Hastalığın progresyonu ile OİHA insidansı artmakta, Binet evre B ve C'de %11'e kadar çıkabilmektedir. Bunun yanında anemik olmayan hastalar da dahil KLL hastalarının %15'inde hastalık seyrinde Coombs veya direkt antiglobulin (DAT) testi pozitifliği görülebilmektedir (60) (61).

Saf eritroid aplazi (PRCA) hastaların yaklaşık %0,5'inde gelişmekle birlikte spesifik olarak bu hastalık için kemik iliği aspirasyonu yapılarak hastalık aranırsa bu oran KLL olan hastalarda %6'ya kadar çıkabilmektedir (61). OİHA' dan farklı olarak hastalık seyrinde erken dönemde de görülebilmektedir.

Trombosit sayısında ani bir düşüşle birlikte kemik iliği yetersizliğine bağlı bulguların olmaması immün trombositopeni (İT) varlığını düşündürmektedir. KLL hastalarının yaklaşık %2'sinde görülmekte, bazen hastanın hastaneye başvuru şikayeti olabilmektedir (61). Yaklaşık %5 hastada agranulositoz görülebilmektedir.

Hipogamaglobulinemi tanıda hastaların %8'inde mevcutken hastalığın seyrinde hastaların üçte ikisinde görülebilmektedir. Genelde üç immunglobulin türünün tümü (IgG, IgA, IgM) etkilenir. Hipogamaglobulinemi tablosu bakteriyel enfeksiyonlar için predispozan bir durumdur. Bazı hastalarda ise poliklonal hipergamaglobulinemi görülmekte olup bu hastalar KLL hastalarının yaklaşık %16'sını teşkil etmektedir (62) (63).

KLL hastalarında biyokimya tetkiklerinde karakteristik bir anormallik yoktur. β 2 mikroglobulin ve LDH artışı görülebilmekte, bunların artışı da artmış tümör yükünü gösterdiğinden kötü prognozu göstermektedir (64). Ürik asit ve karaciğer enzimleri artışı

da görülebilmektedir.

2.8. KLL'nin Tanı Kriterleri, Ayırıcı Tanı ve Klinik Prezantasyonu

KLL tanı kriterlerini tanımlayan ve yaygın kullanılan iki adet rehber mevcuttur. Bunlardan ilki Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü Sponsorluğundaki Çalışma Grubu (NCI-WG), diğeri ise Uluslar arası Kronik Lenfositik Lösemi Çalışma Grubu" (IWCLL)'dur.

KLL tanısı için Ulusal Kanser Enstitüsü'nün güncellediği 2008 IWCLL kriterlerinden aşağıdaki iki kriterin karşılanması gerekmektedir:

1-Çevresel kandaki mutlak lenfosit sayısının $\geq 5000/\text{mcL}$ [$5 \times 10^9/\text{L}$] olması ve çoğunluğun morfolojik olarak olgun görünümlü küçük lenfosit olması gereklidir. Büyük, atipik lenfositler veya prolenfositler görülebilmekle birlikte oranları %55'i aşmamalıdır.

2-Periferik kanda dolaşan B lenfositlerin klonalitesinin akım sitometri ile ortaya konulması; hücre popülasyonunun çoğunluğunun monoklonal B hücre markırlarını eksprese etmesi gereklidir. B hücre antijenleri olan CD19, CD20 ve CD23 ekspresyonu, çok düşük miktarlarda yalnızca kappa veya yalnızca lambda hafif zincir immunglobulin varlığı ve T hücre ilişkili antijen olan CD5 ekspresyonu gereklidir (24).

Kandaki mutlak lenfosit sayısı $< 5000/\text{mcL}$ [$5 \times 10^9/\text{L}$] olan ve lenfadenopati veya organomegali eşlik eden hastalarda KLL ile aynı patolojik ve immünofenotik özelliklere sahip olan ve özdeş bir hastalık kabul edilen SLL tanısı düşünülmelidir.

Kanda mutlak lenfosit sayısı $< 5000/\text{mcL}$ [$5 \times 10^9/\text{L}$] olan ve lenfadenomegali gibi hastalığın diğer bulguları olmayan hastalarda sitopenilerin varlığında monoklonal B hücre lenfositozu düşünülmelidir (59).

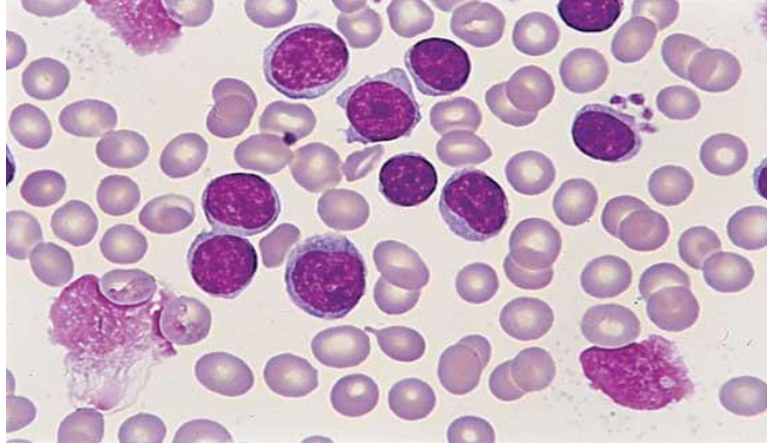
KLL'nin ayırıcı tanısına giren hematolojik hastalıklardan B Hücreli Prolenfositik Lösemi'de hücrelerde CD5 ekspresyonu vakaların yarısında yoktur ve hücreler tipik olarak yüksek CD20 ekspresyonu ve yüzey immunglobulinine sahiptir. Mantle Hücreli Lenfomada ise hücrelerde B hücre yüzey antijenleri ve CD5 varlığına rağmen genellikle CD23 ekspresyonu olmaz, cyclin D1 ile kuvvetli pozitif boyanma olur ve sitogenetik analizde t(11;14) pozitifliği mevcuttur (24).

Benign sebeplerden infeksiyöz etiyolojiler de bazen geçici bir lenfositoz nedeni olabilir. Özellikle infeksiyöz mononükleoz, boğmaca ve toksoplazma enfeksiyonunda tipik olarak artan ve birkaç haftada normale dönen lenfositoz görülmekte iken KLL'den farklı olarak bu

hastalarda kemik iliğinde lenfositöz görülmez ve immunfenotipik özellikleri olmaz.

KLL'de lösemik hücreler dar sitoplazmalı, yoğun çekirdekli, çekirdekçiği ayırt edilemeyen, küçük olgun lenfositlerdir (Şekil 1). Büyük, atipik lenfositler veya prolenfositler görülebilmekle birlikte oranı %55'i aşmamalıdır; aşarsa prolenfositik lösemi olarak tanımlanır. Periferik yaymada sıklıkla parçalanmış lenfositler gözlenir (*basket cells*, *smudge cells*, *smear cells*) ve bunların yoğunluğu lenfosit sayısının artması ile çoğalır. Kemik iliği aspirasyonunda lenfositlerin oranı %30'dan fazladır ve yeni tanı konulan hastalarda bazen % 100'lere kadar çıkabilir. Geri kalan hücreler normal myeloid ve eritroid hücrelerdir.

İmmunfenotipik olarak da KLL hücreleri B hücre yüzey belirteçleri CD19, CD20, CD43, CD79b dışında T hücre belirteçi olan CD5 de taşırlar. CD20 ve CD79b (alternatif bölünme nedeniyle CD79a aşırı eksprese olur) ve yüzey immünoglobulinlerin (IgM, IgD) daha düşük ifade olunması karakteristiktir. CD23 pozitif ve CD10 negatiftir. Bellek B lenfositlerinden köken aldıklarını destekler şekilde CD27 pozitiflikleri de vardır.



Şekil 1.Periferik Yaymada KLL Hücreleri

Lenfosit sayısı 5000-15000/ μ L arasında ise tanı konulması için klonalite (kappa ve lambda hafif zincir fazlalığı veya immunglobulin gen yeniden düzenlenmesi) bulgusu olması gerekir. Lösemik hücre klonu kappa veya lambda hafif zincirlerinden birini taşır. KLL hücreleri genellikle FMC7 için negatif olup, %16'sı pozitifdir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar CD200'ün de KLL ile diğer lenfoproliferatif hastalıklar arasındaki ayırıcı tanıda (özellikle MHL ile) kullanılabilir bir belirteç olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmalarda CD200 KLL' de ifade olursa da MHL de bulunmamıştır (65). Moreau ve arkadaşlarının geliştirdiği skorlama sisteminde CD5, CD23 ve zayıf yüzey immunoglobulin ifadenmesi birer puan ve CD79b ve FMC7'nin zayıf ifadenmesi ya da yokluğu birer puan olarak hesaplanmaktadır. KLL vakalarının %92'sinde skor 4-5' dir (66) (67).

KLL'de hastaların çoğu teşhis anında asemptomatiktir ve hastalık çeşitli sebeplerle yapılan kan değerlendirmelerinde lenfosit sayısının artması nedeniyle tespit edilir. Ancak bazı vakalar palpe edilebilen lenfadenopati ve/veya splenomegali gibi aşikar bulgularla başvururlar. KLL' de B semptomu (enfeksiyon bulgusu olmaksızın ≥ 2 hafta süresince 38.0 $^{\circ}$ C ve daha yüksek nedeni bilinmeyen ateş; son 6 ay içinde %10 veya daha fazla istemsiz kilo kaybı; veya enfeksiyon bulgusu olmaksızın 1 aydan fazla devam eden gece terlemesi) nadir görülür. İleri evre hastalarda yorgunluk, kırgınlık, sekonder kemik iliği infiltrasyonu nedeniyle oluşan anemiye bağlı fiziksel egzersize intolerans (anemi genellikle normokromik ve normositiktir), trombositopeni nedeniyle kanama bulguları saptanabilir.

KLL'de kemik iliği diffüz, interstisyel, noduler ve karışık (noduler+interstisyel) olmak üzere dört şekilde infiltre olabilir. Bunlardan en sık karışık tutulumla rastlanırken en az noduler tutulum görülmektedir. Diffüz tutulumda yağ hücreleri tamamen silinmiştir ve prognoz en kötüdür (68). Lenf nodu yapısı periferik kandaki lösemik hücrelerin lenf nodunu diffüz infiltre etmesi şeklinde görülür. Lenf nodunun histolojisi küçük lenfositik lenfoma ile aynıdır.

KLL'de humoral ve hücrel immun yetmezlik sonucunda enfeksiyonlara yatkınlık sözkonusudur. İlerlemiş hastalık hem hastalığın doğası, hem de yapılan tedavinin yan etkisi sebebiyle artan enfeksiyon komplikasyonları ile karakterize olunur ki, buda ana ölüm nedenini temsil eder.

Kronik lenfositik lösemi hastalığının çeşitli evrelerinde otoimmün olaylar da tezahür edebilir. Çoğu durumda hematopoietiklere karşı oluşan bir otoimmünite sözkonusudur. En sık otoimmün hemolitik anemi (OIHA) (% 10-25), bunu takiben immun trombositopeni (ITP % 1-5) görülür. Saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) ve otoimmün nötropeni çok nadir de olsa ortaya çıkabilir (sırasıyla %1 ve %0,2 oranında) (69). Eritrosit ve trombositlerin membran antijenlerine karşı oluşan otoantikörlerin malign olmayan B hücre klonları tarafından sentez edildiği de vurgulanmalıdır. Bu da KLL'ye bağlı ortaya çıkan immun disregülasyon ile açıklanmaktadır (70). Ayrıca paraneoplastik pemfigus, kazanılmış anjioödem ve soğuk aglutinin hastalığı KLL'nin nadir görülen, nonhematolojik otoimmün komplikasyonlarıdır (71).

Diğer lösemilerden farklı olarak (özellikle, akut miyeloid lösemiden) KLL'de yüksek mutlak lenfosit sayısı (hiperlökositoz-KLL'de sıkca görülür) lökostaz semptom ve bulgularına sebep olmaz ve tedavi kriteri olarak değerlendirilemez.

KLL'li hastalarının yaklaşık %10'nunda yüksek agresif B hücreli lenfomalarla sonuçlanan Richter transformasyonu gerçekleşir.

2.9. Kronik lenfositik lösemide evreleme

Evrelemede yaygın olarak kullanılan 2 sistem bulunmaktadır: Rai sistemi ve Binet sistemi. Orijinal Rai sistemi 5 prognostik gruptan oluşurken modifiye Rai sistemi ile 3 prognostik gruba indirilmiştir. Organomegali, anemi ve trombositopeni olup olmamasına göre sınıflandırma yapılır (Tablo 1). Binet evreleme sistemi büyük lenf nodu içeren bölge sayısı, organomegali, anemi ve trombositopeni varlığını temel alır. (Tablo 2)

Tablo1. Rai ve Modifiye Rai Evreleme Sistemi (72)

Modifiye Rai	Rai	
Düşük risk	0	Yalnızca Lenfositoz
Orta risk	I	Lenfositoz ve lenfadenopati
	II	Lenfositoz ve hepatomegali ve/veya splenomegali +/- 1 lenfadenopati
Yüksek risk	III	Lenfositoz ve Hb <11 gr/dL +/- lenfadenopati/ organomegali
	IV	Lenfositoz ve trombosit <100,000/mm ³ +/- lenfadenopati/organomegali

Tablo2. Binet Evreleme Sistemi (73)

Binet Evreleme Sistemi	
A	Lenfositoz (>5000/mm ³) + LAP <3 bölge
B	Lenfositoz + LAP ≥ 3 bölge
C	Lenfositoz + Anemi (Hemoglobin <10 g/dl) ve/veya Trombositopeni(Trombosit <100.000/mcL)
Binet sınıflamasında kullanılan bölgeler: Baş ve boyun (Waldeyer halkası dahil) bir bölge Aksilla (bilateral tutulum dahil) bir bölge İnguinal bölge (yüzeysel femoral lenf nodları ve bilateral tutulum dahil) bir bölge Palpe edilebilen dalak Palpe edilebilen karaciğer	

2.10. Kronik Lenfositik Lösemi'de Prognostik Faktörler ve Risk Değerlendirmesi

KLL hastalarında evreleme sistemleri hasta takibinde yetersiz kaldığından hastalık seyrini tahmin etmek için ek klinik ve biyolojik prognostik faktörler araştırılmıştır. Kötü prognostik faktörler; erkek cinsiyet, tanı aşamasında lökosit sayısının $35 \times 10^9/L$ üzerinde olması, lenfosit ikilenme zamanının (LDT) 6 aydan kısa olması, diffüz histolojik paternde kemik iliği infiltrasyonu ve tanıda yüksek $\beta 2$ mikroglobulin, LDH, serum timidin kinaz ve serum CD23 düzeyleri ve akım sitometride yüksek CD38, CD49, CD305 ve ZAP-70 ekspresyonu olmasıdır (74) (49) (59) (75) (76) (77). Fakat bu markırlar tümör yükünü ve hastalık progresyonunu tahmin etmede klinik evrelemeden daha sensitif değil. Rutin pratikte ise yalnızca sitogenetik bozukluklar, LDT ve $\beta 2$ mikroglobulin yüksekliği prognozu belirlemek ve tedavi kararı için kullanılmaktadır (78). LDT mutlak lenfosit sayısının iki katına çıkması için geçen sürenin ay olarak miktarıdır. Ölçümü zaman aldığından lenfosit sayısındaki artış gözönünde bulundurularak hesaplanmaktadır. LDT

kısalığı agresif hastalığı gösterdiğinden 6 aydan kısa LDT aktif hastalık göstergesi olup tedavi başlama endikasyonlarından biri iken, 12 aydan uzun LDT yavaş progresyonlu bir hastalık göstergesidir. Tedavi kararı alırken asemptomatik hastalarda yalnızca LDT baz alınmamalı, diğer kriterler de dikkate alınmalıdır (24) (79). Sınıf 1 insan lökosit antijeni (HLA) kompleks bütünü bir parçası olan $\beta 2$ mikroglobulin bir hücre dışı protein olup apoptozda IL-6 sitokininin uyarısı ile rol almaktadır. $\beta 2$ mikroglobulin yüksekliği kötü prognozla ilişkilidir (80) (81). Hematolojik malignitelerde (lenfoma, lösemi) yaygın olarak kullanılan bir belirteç olan (laktat dehidrogenaz) LDH'nın artmış düzeyleri kötü prognostik öneme sahiptir. Artmış düzeyler Richter transformasyonunu gösterebilmektedir (82). Timidin kinaz; DNA (deoksiribonükleik asit) kurtarma yolağının enzimlerinden biridir ve proliferatif aktivite ile ilişkilidir. Artmış düzeyleri ($>7,1$ U/L) tedavisiz izlenen yavaş seyirli KLL hastalarında erken progresyon, hızlı seyirli hastalık, mutasyona uğramamış IgVH geni, yüksek riskli genomik bozukluk ve kısa LDT ile ilişkilidir (83) (84). IgVH mutasyonunun KLL prognozunda önemli bir rolü mevcuttur. Mutant IgVH ile indolan bir klinik seyir mevcutken, non-mutant durumda ise daha agresif bir hastalık progresyonu ol (32)ur. Bu mutasyon durumunun saptanması ise pahalı olduğundan ve zor moleküler teknikler gerektirdiğinden dolayı klinik pratikte kullanımını kısıtlıdır.

Kromozomal anomalilerin KLL prognozunda önemli bir rolü vardır. Kompleks abberasyonlar çoğu zaman kötü klinik sonuçlara yol açtığından dolayı karyotip analizi bakılabiliyorsa istenmelidir. Del(17p) en kötü prognoz ile ilişkili olup hekimlerin birinci basamak tedavi tercihini belirleyen bir prognostik faktördür (85). Fakat del(17p) saptanan tüm hastaların tanıda tedavi endikasyonu olmayıp yalnızca %50'sinde 12-18 ay içerisinde tedavi gerektirecek progresif hastalık gelişmekte, hastaların diğer yarısı ise 70 ayı aşacak şekilde stabil hastalık ile takip edilmektedir (86). Del(13q) iyi prognoz ile ilişkilidir. Trizomi 12 ile prognoz ilişkisi net olarak tanımlanmamıştır (87). Del(11q) ise bulky hastalıkla ilişkili olup daha kötü hastalık sonuçları elde edilmektedir (85). Bazı çalışmalar P53 monoallelik mutasyonlarının kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ve tedavi direncine yol açtığını belirtmektedir. P53 bozukluğunun (mutasyon veya delesyonu) del(17p) ile birlikteliği de görülebilmektedir. Bu birliktelik ile del(17p) ile karşılaştırıldığında daha kısa toplam sağkalım oranları elde edilmiştir (88) (89).

Bazı mevcut çalışmalarda ise P53, ATM, NOTCH1, SF3B1, BIRC3 gen mutasyonlarının bulunduğu bazı genetik mutasyonlar önemli prognostik mutasyonlar olarak tarif edilmekte ve potansiyel terapötik hedefler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun yanında yalnızca P53 bozukluğu net olarak yüksek risk, tedavi refrakterliği ve erken relaps ile ilişkili bir markır olarak geçerlilikle tanımlanmıştır ve farklı tedavi yaklaşımları ile hastalar fayda görebilmektedir.

Potansiyel olarak en ilgili prognostik skorlama KLL Uluslararası Prognostik İndeks (CLL-IPI) olarak adlandırılan uluslararası çalışma grubu konsorsiyumu tarafından geliştirilmiştir (90). CLL-IPI için 5 bağımsız prognostik faktör belirlenmiştir. TP53 disfonksiyonu (delesyon ve/veya mutasyonu), IgVH mutasyonel durumu, serum β 2 mikroglobulin düzeyi, klinik evre ve yaş bu faktörlerdir. Birinci basamak tedavi ajanları ve del(17p) ve TP53 mutasyonlarında kullanılan yeni ajanlar (idelalisib, ibrutinib, venetoclax vs) skorlamaya dahil edilmemiştir. Skorlama ve risk skalası şu şekildedir:

- Del(17p) veya TP53 mutasyonu – 4 puan
- Serum β 2 mikroglobulin >3.5 mg/L – 2 puan
- IGHV mutasyonu negatifliği – 2 puan
- Rai evre I - IV veya Binet evre B veya C – 1 puan
- Yaş >65 – 1 puan

Bu 5 faktörün analizi ile bir prognostik skor elde edilmiştir, dört risk grubu tanımlanmıştır. Bu risk grupları anlamlı derecede farklı toplam sağkalım oranlarına sahiptir. Gruplar şu şekildedir:

- Düşük risk (0 - 1 puan) – 5 ve 10 yıllık toplam sağ kalımlar sırası ile %91 ve %87.
- Orta risk (2 - 3 puan) – 5 ve 10 yıllık toplam sağ kalımlar sırası ile %80 ve %40; medyan 104 ay.
- Yüksek risk (4 - 6 puan) – 5 ve 10 yıllık toplam sağ kalımlar sırası ile %53 ve %16; medyan 63 ay
- Çok yüksek risk (7 - 10 puan) – 5 ve 10 yıllık toplam sağ kalımlar sırası ile %19 ve %0; medyan 31 ay

2.11. KLL'de Tedavi ve Takip

2.11.1 Tedavi Öncesi Değerlendirme

Tedaviye başlamadan önce hastalara yapılması gereken testler ve klinik değerlendirme genel pratikte ve klinik çalışmalar öncesi yapılan değerlendirme olarak ayrılabilir. Tüm hastalara yapılması önerilen testler (24);

1. Öykü ve fizik muayene: LAP boyutları ve lokalizasyonu, splenomegali ve hepatomegali varlığı ve boyutları, sistemik semptomların varlığı
2. Performans durumu değerlendirmesi,
3. Tam kan sayımı ve çevresel kan yayması: Lenfositlerin absolü sayısı ve yüzdesi de dahil olmak üzere hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, lökosit sayısı ve retikülosit sayısı,
4. Lenfosit immünofenotiplendirmesi (akım sitometri),
5. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi,
6. Serum biyokimyasal testleri: Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, LDH, β 2mikroglobulin, elektrolitler.
7. Serum immünglobulin düzeyleri, serum protein elektroforezi
8. Direk antiglobulin testi,
9. Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi
10. İnfertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili gerekli danışmanlıklar,
11. Akciğer grafisi,
12. Elektrokardiyografi ve kardiyak işlevlerin değerlendirilmesi (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu),
13. İnsan immün yetmezlik virusü (HIV) tespiti: Antilösemik tedavinin potansiyel immünsüpresif etkisi nedeniyle yapılması önerilmektedir.
14. Sitomegalavirus (CMV) viral yük: Alemtuzumab ve allojenik kök hücre nakli ile CMV enfeksiyonunun reaktivasyonu gerçekleşeceğinden tedavi süresince CMV viral yük monitorizasyonu ve gerektiğinde anti-CMV tedavisi önerilmektedir (24) (91) .
15. Hepatit B ve Hepatit C virüsü (HBV ve HCV) serolojisi: İmmünsüpresif ve

myelosüpresif ajanlarla HBV ve HCV enfeksiyonunun reaktivasyonu olabileceğinden tedaviye başlamadan önce hastalar HBV ve HCV enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif olan kronik HBV taşıyıcılarına kemoterapiye başlamadan önce lamivudin gibi nükleozid analogları ile profilaksi tedavisi başlanmalıdır (92).

16. Klinik çalışmalar ve özel durumlarda tedavi öncesi yapılması önerilen (24) ek testler ise:

1. Tedavi öncesinde floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile t(11;14); t(11q;v); +12; del(11q); del(13q); del(17p) ve TP53 mutasyon varlığının değerlendirilmesi. Bununla birlikte, sebebi net anlaşılamayan sitopenilerin değerlendirilmesi ve periferik kandaki lenfositözün yeterli immünfenotiplemeye olanak vermediği durumlarda kemik iliğinden moleküler genetik analizinin yapılması önerilmektedir.
2. IgVH, CD38 ve ZAP-70 tayini
3. Tüm abdomen, pelvis ve toraks BT görüntülemesi: İlk değerlendirme ve sonrasındaki takip için kesinlikle yapılması gereken testlerden değildir, ancak klinik araştırmalarda yanıt değerlendirmesinin parçası olarak ve rutin pratikte açıklanamayan semptomları değerlendirmek için yapılmalıdır.
4. Tanı anında kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu yapılması önerilmezken, tedavi başlangıcında genetik testler açısından kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu uygun olabilir.

KLL'nin tedavi edilebilir bir hastalık olmaması, yavaş seyirli bir hastalık olması ve genellikle ileri yaşta görülmesi nedeniyle erken ve orta evre, asemptomatik hastalarda tedaviye gerek yoktur. Genel sağkalıma etkisi gösterilemediğinden klinik çalışmalar dışında erken tedavi önerilmemektedir. Rai evrelemesine göre orta risk (evre I ve II) ve yüksek risk (evre III ve IV) veya Binet evrelemesine göre B ve C evresinde olanlar genelde tedaviden fayda görmelerine karşın çoğunlukla bazı hastalar uluslararası KLL çalışma grubunda söz edildiği kadarıyla progressif ve semptomatik olana kadar tedavisiz izlenebilir.

2.11.2 KLL'de Tedavi Endikasyonları ve Tedavi (24)

- 1) Progresif kemik iliği yetersizliği bulguları (anemi (hemoglobin <10gr/dL) ve/veya trombositopeni (trombosit <100,000/mm³)),
- 2) Masif (en az kosta altında 6 cm) ya da gittikçe artan ve semptomatik splenomegali,
- 3) Masif (en az 10 cm çapında) ya da gittikçe artan ve semptomatik lenfadenopati
- 4) Lenfosit katlanma zamanı <6 ay olması ya da 2 ay içinde lenfosit sayısında %50'den fazla artış olması
- 5) Steroid veya diğer standart tedavilere iyi yanıt vermeyen OİHA ve İTP
- 6) Hastalığa bağlı semptomlar (6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı, ciddi yorgunluk, enfeksiyon olmadan 2 haftadan uzun süren 38 °C üzerinde ateş veya 1 aydan uzun süren enfeksiyon olmadan gelişen gece terlemesi).

Mutlak lenfosit sayısı tek başına tedavi endikasyonu değildir. (çok nadir görülse de lökostaşa bağlı semptomlar olmadığı sürece). Lenfosit sayısı $30 \times 10^9/l$ 'nin altında olan hastalarda LKZ tek başına tedavi endikasyonu olarak kullanılmamalıdır. Hafif düzeyde stabil ve asemptomatik sitopenileri (nötrofil $<1,000/mm^3$, Hb <10 gr/dL, trombosit $<100,000/mm^3$) olan hastalar tedavisiz yakından izlenebilir.

Hafif düzeyde stabil ve asemptomatik sitopenileri olan hastalar tedavisiz yakından izlenebilir. Ayrıca hipogammaglobulinemi ve/veya bir monoklonal komponent varlığı, ve/veya sık enfeksiyon komplikasyonları tedavi endikasyonunun tanımlanmasında önemlidir.

Hastanın tedavi seçimi de yaş, komorbidite, performans durumu ve genetik profiline (FISH analiz ve mutasyon verilerine) ve hastalık statüsüne (birinci basamak tedavi mi yoksa ≥ 2 basamak tedavi mi? son tedavi sonrası nüks mü? yoksa tedavi direnci mi?) göre yapılmalıdır. Bu verilere göre risk durumu belirlenmeli ve tedavi seçimi buna göre yapılmalıdır.

Kreatinin klirensi >70 mL/ dakika olan, komorbid hastalığı olmayan veya az olup kümülatif hastalık değerlendirme [cumulative illness rating scale (CIRS)] 6 veya daha düşük saptanan, performansı iyi olan hasta grubu uygun veya koş (fit or go-go) hastaları olarak değerlendirilir. Bu grup hastalarda 1. basamakta fludarabin, sikfosamid, rituksimab (FCR), kombinasyonu ile tedavi tercih edilmektedir. Gerek tedaviye yüksek yanıt oranı (%90), gerekse progresyonsuz ve genel sağkalım süresinde FC tedavisi ile kıyaslandığında elde edilen avantaj nedeniyle FCR kombinasyonu son dönemlerde standart tedavi halini almaktadır (93) (94). Uzun dönem takibe dayalı güncellenmiş bilgiler gösteriyor ki, bu grup hastalarda tedavi sonrası 10 yıl geçmesine rağmen hastaliksız vakalar saptanabilir. Ancak bu kombinasyon ile tedavi sonrasında grade 3-4 nötropeni görülme oranında ve hatta 2 yıl devam eden enfeksiyon komplikasyonu riskinde artma izlenmiştir (95). Genç hasta grubunda FCR, R-bendamustine göre daha iyi yanıt oranları sunar iken 65 yaş üstü hasta grubunda ise yüksek toksisite nedeniyle R- benda tercih edilebilir (96).

Komorbidite yükü (CIRS skoru > 6) yüksek ve/veya kreatinin klirensi 70 ml/dakika'nın altında olan ve KLL hastalarının büyük çoğunluğunu oluşturan diğer grup ise uygun olmayan veya yürü (unfit or slow) terimi altında birleştirilmektedir. Bu kategori KLL hastalarında tedavi seçenekleri açısından bakıldığında ise alkilleyici bir ajan olan klorambusil sık kullanılmaktadır. İyi tolere edilebilirlik, düşük maliyet, oral kullanım gibi avantajlarına rağmen düşük tam yanıt oranı, İSK'da (ilerlemesiz sağkalım) ve GSK'da (genel sağkalımda) yeni tedavi seçeneklerinin gerisinde olması, uzamış myelodisplazi ve akut myeloid lösemi riski nedeniyle 65 yaş altı hastalarda pek tercih edilmemektedir. Hastalık kontrolünü iyileştirmek adına yapılan ileri çalışmalarda 65 yaş üstü, performansı düşük hastalara klorambusil yerine pürin analogları, özellikle fludarabin verilerek takip edilmiş ve sonuç olarak tedaviye yanıt oranı artsa da genel sağkalım oranında azalma görülmüş (97). Anti- CD20 antikoru ve klorambusil kombinasyonu ile tedavi edilen performansı düşük hastalarla yapılan faz III araştırmasında yan etki profili korunmasına rağmen tedaviye yanıt ve progresyonsuz yaşam oranında anlamlı yükselme görülmüştür. Bu sebeple bu kategori hastalarda birinci basamak tedavide klorambusille rituksimab, obinutuzumab, ofatumumab kombine tedavi şeklinde kullanılmaktadır (98).

Yüksek riskli olarak değerlendirdiğimiz, genellikle 17p delesyonlu/TP53 mutasyonlu olgulardan oluşan bir diğer grup içinse standart tedavi uygulanmaz. Bu mutasyonu taşıyor olmak tek başına tedavi endikasyonu olmasa da progresif hastalık, tedaviye direnç, yüksek relaps oranı ile ilişkili olduğundan bu hastaların daha sık takip edilmesi ve endikasyon olduğu anda daha agresif tedavi edilmesi gerekir. Ayrıca bu hastalarda allojenik kök hücre transplantasyonu erken evrede düşünülüp, kısa sürede yanıt alınabilme becerisi en iyi olan yeni nesil ilaçlar tercih edilmelidir. Bu grup hastalarda FCR tedavisi verildiğinde kısmi yanıt alınsa da erken relaps görülmüştür. Anti CD52 monoklonal antikoru olan alemtuzumab, kemik iliği infiltrasyonu gerçekleşmiş hastaların tedavisinde oldukça etkin olmakla birlikte büyük lenfadenopati (>5cm) varlığında yararı kısıtlıdır (99). Yüksek riskli hastalarda alemtuzumab bazlı kombinasyon tedavilerinden fayda görülse de cevap süresi yine

de kısıdır. Yüksek doz steroidlerle alemtuzumab kombinasyonu verildiğinde hastalarda genel yanıt oranında %90, tam yanıtta ise %65'lere kadar yükselme görülmüştür (100) (101). Fludarabin ve/veya siklofosfamidin alemtuzumabla kombine şekilde uygulanmasıyla tedaviye bağlı ölüm ve enfeksiyon komplikasyonunda artma izlenilmiştir (102).

Yeni nesil ilaçlardan bruton kinaz inhibitörü olan ibrutinib yüksek riskli, refrakter, relaps KLL tanılı hastalarda kullanım için onaylanmıştır. Bu ilaç günde bir defa 420 mg dozda oral olarak kullanılır. Yeni nesil ilaçlardan başka biri de idelalisibdir. PI3K inhibitörü olan idelalisib günde 2 defa 150 mg dozda kullanılmaktadır. PI3K normal ve lösemik B hücrelerde ifade edilen, hücrenin hayatta kalma ve proliferasyonunda rol oynayan izoformudur. Rituksimabla kombine şekilde 17p delesyonu taşıyan olgularda 1.basamak tedavide ve refrakter/relaps tanılı hastalarda kullanılmaktadır (103).

Tablo 3. KLL Birinci Basamak Tedavi Algoritması

EVRE	PERFORMANS	17P mutasyon	TEDAVİ
Binet A-B, Rai 0-II, inaktif hastalık	ÖNEMSİZ	ÖNEMSİZ	YOK
Aktif hastalık veya Binet C veya Rai III-IV	Koş (<i>go go</i>)	Yok	FCR (65 yaş üstü ise R-bendamustin)
		Var	İbrutinib
	Yürü (<i>slow go</i>)	Yok	Klorambusil+obinutuzumab veya +ofatumumab veya +rituksimab
		Var	İbrutinib, alemtuzumab, veya ofatumumab

Hastalığı nüks etmiş hastalar için standart bir tedavi yoktur ve rejim tercihi esas olarak 1.basamak tedavinin yanıt süresine, bu süreçte ortaya çıkan yan etkilere ve hastanın performansına dayanmaktadır. Eğer 1.basamak tedavide kemoimmunoterapi verilmişse ve relaps 24-36 ay sonra gerçekleşmişse aynı kombinasyon tekrar uygulanabilir (104). Eğer relaps 24-36 ay içinde gelişir veya hasta refrakter ise bu hastalara 1.basamak tedavinin tekrarı uygulanmamalıdır. Bu hastaların klinik çalışmalara alınması düşünülmelidirler. Son dönemlerde bu grup hastalarda alemtuzumab bazlı tedaviler, yüksek doz steroidlerle rituksimab kombinasyonu (105), ikinci nesil anti CD20 monoklonal antikor olan ofatumumab'la pürin analogları veya alemtuzumab kombinasyonu (106), kinaz inhibitörleri kullanılabilir. Anti CD20 antikor ofatumumab ve immunomodulator ajanlardan lenalidomid ile geçici ve kısa süren yanıt alınabilir; ancak uzun dönemde hastalık kontrolünün sağlanamayacağı düşünülmektedir (106)

Tablo 4. KLL İkinci Basamak Tedavi Algoritması

1.basamak tedaviye yanıt	PERFORMANS	TEDAVİ	
		STANDART	ALTERNATİF
Refrakter veya 2 yıl içinde ilerleyici hastalık	Koş (<i>go go</i>)	FCR, BR, İbrutinib, A-Deks, FA, Allo-KİT	Lenalidomid, BR
	Yürü (<i>slow go</i>)	Tedaviyi değiştir	İbrutinib, İdelalisib, düşük doz FCR, A, BR, Lenalidomid, Ofatumumab
2 yıldan sonra progresyon	Hepsi	1.sıra tedavi ile devam	

A:Alemtuzumab, F:Fludarabin, R:Rituksimab, C:Siklofosfamid, B:Bendamustin, Deks:Deksametazon, KİT: Kemik iliği transplantasyonu

Tablo 5. KLL Hastalarında Risk Grubuna Göre Tedavi Seçenekleri (107)

RİSK GRUPU	TANIMLAMA	TEDAVİ
ÇOK YÜKSEK RİSK	Fludarabin dirençli KLL FCR ya da benzeri tedavi sonrası erken relaps (≤ 24 ay) Tedavi endikasyonu varlığında TP53 mutasyon/delesyonu	Alemtuzumab (klinik çalışma kapsamında deneysel tedavi) AKHN ile konsolidasyon idame (Klinik çalışma kapsamında)
YÜKSEK RİSK	Mutasyona uğramamış IGVH, 11q delesyonu, yüksek B2-mikroglobulin düzeyi	FCR+deneysel tedavi
DÜŞÜK RİSK	Yukarıdakilerden herhangi birinin olmaması ve tedavi almamış olması	FCR (MKH'ye göre doz azaltımı?)

Allojenik kök hücre transplantasyonu kemoimmunoterapi ile kıyaslandığında KLL hastaları için genel sağkalım ve progresyonsuz yaşam oranında anlamlı fark ortaya konulmamış, ve genellikle tercih edilmemektedir (108). Yeni kinaz inhibitörlerinin, yeni nesil monoklonal antikor ve immunmodülatörlerin keşfi KLL hastalarının tedavi paradigmini değiştirdi. Allojenik kök hücre transplantasyonu, refrakter ve/veya tp53 mutasyonu taşıyan ve nakile uygun hastalar için düşünülmektedir (109).

Siklin bağımlı kinazın inhibitörü flavopiridol, bcl-2 inhibitörü ABT-263, fosfotidilinositol-3 kinaz inhibitörü CAL-101 ve bruton kinaz inhibitörü PCI-32765, fludarabin yanıtı KLL olgularında etkinliği araştırılmakta olan yeni tedavi seçenekleridir (110).

2.11.3 Tedavi Sonrası Yanıt Değerlendirilmesi

Planlanan tedavilerin bitiminde yanıt değerlendirmesi gerçekleştirilir. Yanıt değerlendirmede fizik muayene ve kan sayımı kullanılır. Başlangıçta herhangi bir nedenle görüntüleme teknikleri kullanılmış ise tekrar edilebilir (ultrasonografi, PA Akciğer grafisi ve BT gibi).

Tedavi sonrası hastalar cevap kriterlerine göre tam yanıt, kısmi yanıt, progressif hastalık, stabil hastalık gibi kategorilerle değerlendirilirler (24).

-TY (tam yanıt): TY için (tedavi bitiminden en az 2 ay sonra) aşağıdaki kriterlerin tümü karşılanmalıdır:

1. Mutlak lenfosit sayısı $<4,000/mm^3$ olmalı,
2. Fizik muayenede lenfadenopati olmamalı (1,5 cm ve altında olmalı),
3. Fizik muayenede splenomegali ya da hepatomegali olmamalı,
4. Konstitusyonel belirtiler olmamalı (kilo kaybı, ateş, gece terlemesi, halsizlik)
5. Kan tablosu normale dönmeli (Neu $>1,500/mm^3$, plt $>100,000/mm^3$, Hb >11 gr/dL).

-KY (kısmi yanıt) için aşağıdakilerin en az 2 tanesi olmalı ve en az 2 ay devam etmelidir:

- 1.Lenfosit sayısının başlangıç değere göre %50 veya daha fazla azalması
- 2.Tedavi öncesi lenfadenopati hacminin toplamda %50 veya daha fazla küçülmesi,
- 3.Hepatomegali ve/veya splenomegali boyutunun %50 veya daha fazla küçülmesi,
- 4.Kan sayımlarında 3 seriden en az bir tanesinin normale dönmesi veya başlangıca göre %50 ve üzerinde artması.

-Progresif hastalık: aşağıdakilerden herhangi birisinin varlığını gerektirir:

- 1.Lenfosit sayısının başlangıç değere göre %50 veya daha fazla artması,
- 2.Lenf nodulu hacminin başlangıç değere göre %50 veya daha fazla artması, dalak boyutunun başlangıca göre %50 veya daha fazla büyümesi,
- 3.Yeni gelişen 1,5 cm'den büyük lenf bezi, dalak veya karaciğer büyümesi,
- 4.KLL'nin kemik iliği yetmezliğine bağlı yeni gelişen sitopeni,
- 5.Daha agresif histolojiye dönüşüm (Richter dönüşümü gibi).

-Stabil hastalık:Tam yanıt, kısmi yanıt ve progresif hastalık kriterlerini taşımayan hastalar grubudur.

2.11.4 KLL'de Takip

Asemptomatik KLL hastalarının takip sıklığı hakkında net bir süreç belirtilmemiştir. Son zamanlarda güncellenmiş IWCLL 2008 kılavuzlarına (24)göre tanı ve takip sırasında rutin kemik iliği biyopsisi ve BT taramaları önerilmez. Hastalık semptomatik veya progresif hale gelirse (94) kemik iliği biyopsisi ve CT taramaları gerekmektedir. Tanı konduktan sonra KLL hastaları başlangıçta daha kısa süreli olmakla düzenli aralıklarla takip edilmelidirler. Takip, klinik değerlendirme ve laboratuvar test sonuçlarına (tam kan hücresi sayısı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri) dayanmaktadır. Uluslararası kurallara göre ek testler (BT taramaları ve kemik iliği değerlendirmesi dahil) hastalık ilerlemesi olursa yapılmalıdır. PET/BT taraması KLL' deki hastalık durumunun tanımlanmasında yararlı değildir, sadece Richter transformasyonu düşünülen hastalarda uygulanabilir.

2.12. Kronik Lenfositik Lösemi Komplikasyonları

2.12.1. Enfeksiyonlar

Hastalığın doğası seyrinde görülen hücresel ve humoral immunitedeki bozukluk, T ve B hücre fonksiyonlarını bozan kemoterapötik ilaçların bu duruma katkısı nedeniyle KLL' de enfeksiyon riskini artırmış olup enfeksiyon oranı %80' lere kadar çıkmaktadır, bu nedenle mortalite oranı %60'lara kadar çıkmaktadır (111). Enfeksiyon gelişimi ve enfeksiyon ilişkili mortalite için bağımsız risk faktörleri ileri yaş, Evre B ve C hastalık, mutasyonsuz IgVH geni ve CD38 pozitifliğidir (10). Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenza ve Staphylococcus aureus gibi bakteriyel enfeksiyonlar sık olarak görülmektedir. En sık görülen viral enfeksiyon kaynağı ise özellikle Herpes zoster olmak üzere herpes virus aktivasyonudur (71). Ayrıca sitotoksik rejimlerin kullanılmasıyla oluşan myelosupresyona bağlı hastalarda artmış sıklıkta pnömoni, bakteremi ve gram negatif enfeksiyonlar ve fırsatçı enfeksiyonlar görülmektedir (71). Kronik lenfositik lösemi hastalarında görülen enfeksiyonlar çoğunlukla refrakter ve progresif hastalarda görülmekte, her ne kadar fırsatçı patojenler özellikle pürin analogları ile tedavi edilen hastalarda ortaya çıksa da enfektif komplikasyonların esas ortaya çıkma nedeni hastalığın sebep olduğu rölatif immünsüpresyon tablosudur (112). Spesifik tedaviler ile ortaya çıkan belli başlı bazı

infeksiyöz komplikasyonların ve patojenlerin tanınması önemlidir.

Alemtuzumab alan hastalarda CMV reaktivasyonu sıklığı %25'e kadar artmaktadır (113). Pürin analogları ile tedavide özellikle uzamış tedavi süreleri ile Listeria veya Pneumocystis enfeksiyonlarında artış görülmektedir (114). Enfeksiyonların profilaksisinde hastalara tanı konulduktan sonra yıllık influenza aşısı ve 5 yılda bir pneumokok aşısı önerilmektedir. Aşıya rağmen sık tekrarlayan pneumokokkal enfeksiyon tablosunda ise penisilin profilaksisi verilmelidir.

Yüksek sitotoksik etkili kemoterapi rejimleri alan hastalara (alemtuzumab, fludarabin) ek olarak TMP-SMX profilaksisi ve viral enfeksiyonlar için profilaktik asiklovir/valasiklovir önerilmektedir. Alemtuzumab alan hastalara ise ek olarak CMV viral yük monitorizasyonu yapılmalıdır (115). Molica ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KLL tanılı 42 hastaya 4 haftalık periyotlarla toplamda 6 ay süreyle düşük dozda intravenöz immunoglobulin (IVIG) verilmiş, sonuç olarak IVIG'in enfeksiyonlarda protektif etkisi açık bir şekilde ortaya konulmuştur (116). Ciddi ve tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan seçilmiş hasta grubunda profilaktik intravenöz immünglobulin (IVIG) kullanımı ile bakteriyel enfeksiyon sıklığında azalma sağlanabilir. Ancak IVIG kullanımı ile anafilaksi, titreme, ateş, grip benzeri semptomlar olabileceğinden kullanımı kısıtlı tutulmalıdır.

2.12.2. Richter Sendromu

Richter transformasyonu KLL tanılı bir hastada hızlı gelişen histolojik olarak tanımlanmış agresif lenfoma gelişimi için kullanılan bir terim olmakla birlikte KLL hastalarının %5 ila %10 'unda görülmektedir (117). Richter transformasyonu gelişmesi için tanımlanabilmiş risk faktörleri net olmamakla beraber RS, hastalığın evresi, süresi, verilen tedavi ve tedaviye yanıtta bağımsızdır. Ancak yüksek LDH, yüksek β 2 mikroglobulin ve NOTCH1 mutasyon varlığı, diffüz lenfomatöz tutulum, mutasyonsuz IgVH geni, ZAP70 pozitifliği, RS gelişiminde belirteç olarak kullanılabilir. Kliniği genellikle ani gelişen B semptomları ve hızlı gelişen herhangi bir bölgede ortaya çıkan LAP ile karakterizedir. Hastaların büyük çoğunluğunda (%82) hızlı yükselen LDH ve yine büyük bir kısmında (%44) monoklonal gamopati görülebilmektedir (118).

Tanı histopatolojik inceleme sonucunda konulmaktadır. Biyopsi için en uygun lenf

nodunun seçimi için PET incelemesi ile belirlemelidir (10). RS görülen hastalarda başlangıç rejimi olarak R-EPOCH (rituximab-etoposid-prednisolon- vinkristin-adriamisin) veya R-CHOP rejimi önerilmektedir. Tedaviye rağmen RS geliştikten sonra 6 ay içinde mortalite yüksektir. Bu hastalarda başlangıç tedavisi sonrası allojenik kök hücre transplantasyonu (AKİT) ile konsolidasyon planlanmalıdır (10).

2.12.3. Otoimmün Komplikasyonlar

Otoimmün hemolitik anemi , immün trombositopeni ve saf eritroid aplazi KLL seyri boyunca görülebilen komplikasyonlardır.

OİHA hastalık seyri boyunca %3-37 oranında görülmektedir. Tanı anında ise KLL hastalarının %10-15' inde görülebilmektedir. Hemolize bağlı olarak LDH yüksekliği, indirek hiperbilirubinemi, retikülostoz ve DAT (direk antiglobulin testi) pozitifliği OİHA gelişen hastalarda görülmektedir. (119).

İmmün trombositopeni ise hastaların %2 ila %5'inde görülmektedir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde aynı zamanda tabloya OİHA da eşlik etmektedir bu durum Evans sendromu olarak bilinmektedir. Hipersplenizm ve kemik iliği yetmezliği olmadan hızlı, açıklanamayan trombositopeni immün trombositopeni tanısını destekler. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde ise megakaryositlerde artış görülmektedir (52). Tedavide ise glukokortikoidler 1mg/kg 10-14 gün şeklinde kullanılmaktadır. Glukokortikoidlere bağımlı ya da dirençli OİHA ve İT'de ise rituximab kullanılabilir. IVIG verilmesi hem OİHA hem de İT'de etkilidir. Tedaviye dirençli hastalarda ise splenektomi ve splenik radyoterapi uygulanabilir.

Saf eritroid aplazi ise yaklaşık %6 oranında görülmektedir, kemik iliğinde eritroid öncülerinin yokluğu ve retikülosit sayısında düşüklük ile karakterizedir. Tedavide eritrosit transfüzyonu ve steroid kullanılmaktadır (10).

2.12.4. Sekonder Maligniteler

KLL hastalarında eşlik eden ikincil malignite görülebilmektedir. Hematolojik maligniteler ile birlikte KLL de kullanılan kemoteropötik ajanlara bağlı olarak solid organ tümörlerinden özellikle larenks ve akciğer kanseri ile birlikte malign melanom ve Kaposi sarkomu sıklığı da artmıştır (120).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen KLL hastalarının genel klinik özellikleri, prognostik belirteçleri, tedavileri, tedaviye yanıtları, tedavisiz ve toplam sağ kalım sürelerinin incelendiği geriye dönük bir çalışmadır.

Bu amaçla 2005 ile 2019 yılları arasında Hematoloji Bilim Dalı'nda takibi yapılan 96 KLL hastasının listesi, ICD-10 (*International Classification of Disease-10*) tanı kodlama sistemi kullanılarak Hematoloji Bilim Dalı hasta takip listesi ve dosyalarından çıkarıldı.

Demografik verileri, tam kan sayımı parametreleri, mutlak lenfosit sayısı, biyokimya tetkikleri, direkt coombs, viral serolojik tetkiklerinden HbsAg, AntiHCV, Anti-HIV, ayrıca LDH, $\beta 2$ mikroglobulin düzeyleri kaydedildi. $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi $\geq 2,4$ mg/L yüksek değer olarak kabul edildi. İleri değerlendirme amaçlı hastaların bir kısmına yapılmış olan kemik iliği biyopsi sonuçları incelenerek kaydedildi ve prognoza olan etkisi nedeniyle nodüler tutulum veya diffüz-yaygın tutulum olup olmadığına bakıldı. Akım sitometrik inceleme sonuçları incelenerek prognostik önemi olan sonuçlar kaydedildi. Hastaların sitogenetik inceleme ve kromozom analizi sonuçları kaydedildi. Başvuru semptom ve fizik muayene kayıtları incelendi. B semptomu, fizik muayene veya görüntüleme ile hepatosplenomegali ve lenfadenopati (LAP) olup olmadığı belirlendi. Hastaların RAİ evrelendirme sistemlerine göre evrelendirmesi yapılarak risk grubu belirlendi. Tedaviler, tedaviye yanıt durumları, hastaneye son başvuru tarihleri ve yaşamını yitiren hastaların ölüm tarihleri hastane kayıtlarından elde edildi. 6 ay ve daha uzun süre hastaneye başvurmayan hastaların durumları için hasta veya hasta yakınları ile telefonla iletişim kuruldu.

KLL tanısı ve tedaviye yanıt kriterlerinde, Ulusal Kanser Enstitüsü KLL Çalışma Grubu (NCI-WG) tarafından 1996'da yayınlanan KLL tanı ve tedavi rehberinin 2008'de Uluslararası KLL Çalıştay (IWCLL) tarafından yapılan güncellemesi esas alındı.

Veri analizi için bazı kavramlar aşağıda ifade edildiği şekilde tanımlandı:

- Evre: Hastalık evresi (Rai ve Binet evreleme sistemleri)
- Toplam sağ kalım (OS): Tanı tarihinden son görülme tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen süre
- Tedavisiz sağ kalım (TFS): Tanı tarihinden 1. sıra tedaviye kadar geçen süre, hiç tedavi almayan hastalarda son görülme tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen süre
- Progresyonsuz sağ kalım (PFS): Bir sıra tedavinin bitiminden diğer sıra tedavinin başlangıcına kadar geçen süre

3.2. İstatiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.-75. persentil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için bağımsız örneklem t testi ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri ile belirlendi. Çoklu karşılaştırmalar için Dunn testi kullanıldı. Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde normal dağılım varsayımı sağlanmadığından Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile değerlendirildi. İki yönlü hipotezlerin testinde $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Tanı Anındaki Klinik Özellikleri

Çalışmadaki 96 hastanın cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde 69'u (%71,9) erkek, 27'si (%28,1) kadındı. Erkek hastaların kadın hastalara oranı 2,55/1 olarak hesaplandı. Yaşları en düşük 34 en yüksek 90 olan hastaların yaş ortalaması $65,56 \pm 11,98$ olarak saptandı. Erkeklerin yaş ortalaması $65,55 \pm 11,92$ olup ortanca değeri ise 68,00 (56,00-75,50) olarak saptandı. Kadın hastaların yaş ortalaması $65,59 \pm 12,34$ olup ortanca değeri ise 65,00 (57,00-73,00) olarak hesaplandı.

Tanı anında bakılan hastaların ortalama lökosit değeri $44451,25 \pm 52574,60 /\mu\text{L}$, en yüksek değer 363000 $/\mu\text{L}$, en düşük değeri ise 4620 $/\mu\text{L}$ olduğu görüldü.

Yine tanı anında bakılan lenfosit sayılarının ortalama değeri $36932,65 \pm 50716,20 /\mu\text{L}$, en yüksek değeri 346000 $/\mu\text{L}$, en düşük değeri ise 642 $/\mu\text{L}$ olduğu görüldü. Rai evresi ile lenfosit sayısı ilişkisi incelendiğinde ; evre 0'daki hastaların ortanca lenfosit değeri 14599,50 (10342,25-22250,00), evre 1'deki hastaların ortanca lenfosit değeri 21252,00 (11343,50-41960,50), evre 2'deki hastaların ortanca lenfosit değeri 27650,00 (11300,25-79100,00), evre 3'deki hastaların ortanca lenfosit değeri 28100,00 (5075,00-61900,00), evre 4'deki hastaların ortanca lenfosit değeri 99650,00 (36600,00-154500,00) olarak hesaplanmıştır. Rai evresi ile lenfosit sayısı ilişkisi incelendiğinde evre arttıkça ortanca lenfosit sayısı artmış olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. (p=0,009)

Hemoglobin ortalama değeri $12,74 \pm 1,86 \text{ g/dL}$, trombosit ortalama değeri $204006,59 \pm 112089,10 /\mu\text{L}$ olduğu tespit edildi.

Albuminin ortalama değeri $4,35 \pm 0,43 \text{ g/dl}$ olarak hesaplandı. Hastaların 3'ünün (%3,4) albumin değerinin düşük, 83'ünün (%93,3) de referans aralığında, 3 hastanın (%3,4) yüksek olduğu saptandı. 7 hastanın albümin verisine ulaşamadı.

Hastaların ortalama LDH değeri $203,86 \pm 92,46 \text{ IU/L}$ olarak hesaplandı. 11 hastada (%11,6) LDH değeri yüksek saptandı. Rai evresi ile LDH yüksekliği ilişkisi arasındaki ilişki incelendiğinde LDH değeri 248 IU/L'den yüksek olan hastalar yüksek, LDH değeri 248 IU/L'e eşit ve altındaki hastalar normal olarak gruplandırıldığında rai evresi ile LDH yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptandı. (p=0.006)

Tablo 6. Rai evrelemesi ve LDH ilişkisi

		LDH_grup		Total	
		<=248	>248		
raievresi	0	Count	42	0	42
		% within raievresi	100,0%	0,0%	100,0%
		% within LDH_grup	50,0%	0,0%	44,2%
1	1	Count	14	2	16
		% within raievresi	87,5%	12,5%	100,0%
		% within LDH_grup	16,7%	18,2%	16,8%
2	2	Count	17	3	20
		% within raievresi	85,0%	15,0%	100,0%
		% within LDH_grup	20,2%	27,3%	21,1%
3	3	Count	7	4	11
		% within raievresi	63,6%	36,4%	100,0%
		% within LDH_grup	8,3%	36,4%	11,6%
4	4	Count	4	2	6
		% within raievresi	66,7%	33,3%	100,0%
		% within LDH_grup	4,8%	18,2%	6,3%
Total	Total	Count	84	11	95
		% within raievresi	88,4%	11,6%	100,0%
		% within LDH_grup	100,0%	100,0%	100,0%

Birinci sıra tedavi sonucunda tam yanıt (CR) alan hastaların, tam yanıt dışındaki tedavi yanıt alan hastaların LDH değerleri incelendiğinde, tam yanıt (CR) alan grupta hastaların ortanca LDH değeri 208,50 (182,75-244,00) hesaplanmış olup, diğer gruptaki hastaların ortanca LDH değeri 192,00(159,00-312,50) olarak hesaplanmıştır, ancak aradaki bu fark

istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p=0,639)

Hastaların 44'ünde $\beta 2$ mikroglobulin düzeyinin bakılmadığı görüldü. Düzeyi bakılan 52 hastada $\beta 2$ mikroglobulinin ortalama değeri $3,52 \pm 2,61$ mg/L olarak hesaplandı. Bu hastaların 16'sında (%30,8) $\beta 2$ mikroglobulin düzeyinin normal, 31'ünde (%59,6) yüksek olduğu görüldü. Rai evresi ile beta 2 mikroglobulin ilişkisi verileri yetersiz dağılımı nedeniyle incelenemedi.

Birinci sıra tedavi sonucunda tam yanıt (CR) alan hastaların, tam yanıt dışındaki tedavi yanıt alan hastaların beta 2 mikroglobulin değerleri incelendiğinde, tam yanıt (CR) alan grupta beta2 mikroglobulin değeri bakılan 8 hastanın ortalama değeri $3,79 \pm 1,48$ mg/L hesaplanmış olup, diğer gruptaki 11 hastanın ortalama değeri $5,16 \pm 3,74$ mg/L hesaplanmıştır, ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. (p=0,288)

Hastaların 75'inde direkt coombs bakılmadığı görüldü. Düzeyi bakılan 21 hastadan 3 (%14,2) hastada pozitif bulundu. Bu hastaların 18 (%85,8)'inde negatif olarak saptandı.

Tanı esnasında Rai evrelemesine göre 42 hasta (%43,8) evre 0, 17 hasta (%17,7) evre 1, 20 hasta (%20,8) evre 2, 11 hasta (%11,5) evre 3 ve 6 hasta (%6,3) evre 4 grubundaydı. (Tablo 7)

Tablo 7. Rai evrelemesine göre hasta dağılımı

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	42	43,8	43,8	43,8
	1	17	17,7	17,7	61,5
	2	20	20,8	20,8	82,3
	3	11	11,5	11,5	93,8
	4	6	6,3	6,3	100,0
	Total	96	100,0	100,0	

Çalışmamızdaki hastaların B semptomlarının varlığı incelendiğinde tanı anında hastaların 22'sinde (%22,9) B semptomunun var olduğu, 74'ünde (%77,1) B semptomu olmadığı saptandı, hastaların büyük çoğunluğunda B semptomu olmadığı görüldü.

96 hastanın tanı sırasında yapılan fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile değerlendirildiğinde hastaların 33'ünde (%34,4) splenomegali, 17'sinde (%17,7) hepatomegali, 47'sinde (%49) lenfadenopati olduğu görüldü.

Hastalardan viral serolojik testlerinin sonucu değerlendirildiğinde, hbsag ve anti-hcv değerlerinin 89 (%92,7) hastada negatif olduğu, 7 (%7,3) hastada çalışılmadığı veya verisine ulaşılamadığı görüldü. Yine aynı şekilde anti-hiv değerleri bakılan hastaların 88 (%91,7) hastada negatif, 8 (%8,3) hastada çalışılmadığı veya verisine ulaşılamadığı görüldü.

Çalışmamıza dahil olan 96 hastanın 3'ünde (%3,1) KLL' ye ikincil hematolojik olmayan otoimmün bir hastalık eşlik etmekteydi. 1(%1) hastada haşimoto, 1(%1) hastada psöriyazis, 1(%1) hastada juvenil romatoid artrit olmak üzere ek immün hastalık saptandı.

Kemik iliği biyopsisinin tanı için zorunlu olmamasından dolayı 83 hastaya yapılmamış olup yapılan 13 hastada kemik iliği biyopsisi patoloji sonuçları nodüler infiltrasyon, diffüz infiltrasyon, infiltrasyon yok şeklinde sınıflandı. Kemik iliği biyopsisi yapılan 13 hastanın 1'inde (%1) patolojik incelemesinde infiltrasyonun görülmediği, 8 hastada (%8,3) nodüler tarzda, 4 hastada (%4,2) ise diffüz kemik iliği infiltrasyonu olduğu görüldü.

96 hastanın takibi esnasında 1'inde (%1) otoimmün hemolitik anemi (OİHA) , 1'inde (%1) immün trombositopeni (İT) olduğu görüldü.

Hasta grubumuzu büyük bir kısmında tanı anında sitogenetik tetkiklerin gerçekleştirilemediği görüldü. 17p sitogenetik analiz yapılan hastalardan 26 hastanın 6'sında (%23,07) pozitif, del11q çalışılan 8 hastanın 1'inde (%12,5) del11q pozitif saptandı. IgHV mutasyonu çalışılan 18 hastanın hepsi negatif olarak değerlendirilmiştir. Del13q çalışılan 15 hastanın 2'sinde (%13,3) pozitif olarak saptanmıştır. T6-14 çalışılan 31 hastanın hepsi negatif olarak saptanmıştır. Trisomi12 çalışılan 16 hastanın 1'inde (%6,25) pozitif olarak saptanmıştır. T11-14 çalışılan 33 hastanın 1'inde (%3,03) pozitif olarak saptanmıştır.

Akım sitometrik incelemede bakılan prognostik faktörlerden sadece CD38 ve ZAP 70'in

pozitifliğini araştırmamızda incelendi. Bakılan değerler %20 üzeri pozitif olarak kabul edildi. CD38 bakılan 80 hastanın 39'unda (%48,8) pozitif saptanırken, 41'inde (%51,2) ise negatif saptandığı görüldü. CD38 pozitif hastalar ile CD38 negatif hastaların tedaviye kadar geçen sürelerinin ilişkisi incelendiğinde CD38 pozitif hasta grubunda tedaviye kadar geçen sürelerin ortanca değeri 2,00(0,00-17,00) ay olarak saptanmış olup CD38 negatif hasta grubunda ortanca süre 3,00(1,00-6,50) ay olarak hesaplanmıştır. CD38 pozitif grupta daha erken tedavi ihtiyacı görülmüştür ancak CD38 pozitifliği ile tedaviye kadar geçen süre arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. (p=0,735) Rai evresi ile CD38 pozitifliği ilişkisi incelendiğinde evre 0,1,2,3,4 grubunda olan CD38 pozitif hastaların sayıları sırası ile 18(%46,2), 6(%15,4), 8(%20,5), 4(%10,3), 3(%7,7) olarak saptanmış olup Rai evresi ile CD38 pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (p=0,745)

ZAP70 'in ise 65 hastada bakıldığı, bu hastaların 2'sinde (%3,1) pozitifken 63'ünde (%96,9) negatif saptandığı görüldü. Rai evresi ile ZAP70 pozitifliğinin ilişkisi verilerinin sayı ve dağılımının yetersiz olması nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.

Hasta grubunda, sadece 32 (%33,3) hastanın tedavi ihtiyacı gelişmiş olup, 64 (%66,7) hasta halen tedavisiz takip edilmektedir. Tedavi alan 32 (%33,3) hastanın altısında (%6,3) ikinci sıra tedavi ihtiyacı gelişmiş olup, 3 (%3,1) hasta üçüncü sıra tedavi ve bir (%1) hasta dördüncü sıra tedavi almıştır.

Hastaların birinci basamakta aldıkları tedavi rejimleri incelendiğinde 16 hastanın (%51,6) Fludarabin-Siklofosfamid (FC) kombinasyonu veya Rituximab-Fludarabin-Siklofosfamid kombinasyonu (RFC), 9 hastanın (%29) Klorambusil-Prednizolon kombinasyonu ,5 hastanın (%16,1) ise Rituximab-Klorambusil-Prednizolon , 1 hastanın (%3,2) Rituksimab Siklofosfamid-Adriamisin-Vinkristin-Prednisolon (R+/- CHOP) aldığı görüldü. 1 hastanın ise hangi tür kemoterapi rejimi aldığı bilgisine ulaşılamadı.

Hastaların birinci basamak tedavi sonrasında yanıtları incelendiğinde, hastaların 10'unda (%37) tam yanıt (CR), 10 unda (%37) kısmi yanıt (PR) görüldüğü, 4'ünün (%14,8) progresif hastalığa (PD) ,3 ünün (%11,1) ise stabil(yanıtsız) hastalığa (SD) sahip olduğu saptandı. 5 hastanın ise tedaviyi terk, tedavi devam etmesi ve ilgili verilerine ulaşılamaması sebebiyle değerlendirmeye alınmadı.

Hastaların ikinci basamakta aldıkları tedavi rejimlerine bakıldığında 4 hastanın (%66,7) Fludarabin-Siklofosfamid (FC) kombinasyonu veya Rituximab-Fludarabin-Siklofosfamid

kombinasyonu (RFC), 1 hastanın (%16,7) Klorambusil-prednizolon kombinasyonu ,1 hastanın (%16,7) ise Rituximab-Klorambusil-Prednizolon aldığı görüldü.

Hastaların üçüncü basamakta aldıkları tedavi rejimlerine bakıldığında 3 hastanın (%100) Rituximab-Bendamustin aldığı görüldü.

Hastaların dördüncü basamakta aldıkları tedavi rejimlerine bakıldığında 1 hastanın (%100) Ibrutinib aldığı görüldü.

Çalışmaya dahil olan tüm hastalar için ortalama toplam sağkalım süresi $77,78 \pm 5,46$ ay olarak hesaplandı. Tedavisiz sağkalım süresi ortalama $73,89 \pm 6,47$ ay olarak hesaplandı.

Tedavi alan 32 hastanın toplam sağ kalım süresinin ortalaması $54,39 \pm 6,62$ ay, tedavi almayan 64 hastanın toplam sağ kalım süresinin ortalama $85,21 \pm 5,95$ olarak bulundu.

Tedavi alan 32 hastanın tedavisiz sağ kalım süresinin ortalaması $36,409 \pm 7,49$ ay, tedavi almayan 64 hastanın tedavisiz sağ kalım süresinin ortalama $85,21 \pm 5,95$ ay olarak bulundu.

Çalışmanın sonlandığı Aralık 2019 tarihinde hastaların 79'unun (%82,3) yaşamakta olduğu, 17'sinin (%17,7) hayatını kaybettiği saptandı. Hayatta olan 79 kişiden 57(72.2)'si tedavi almamış, 22(%27,8) kişi tedavi almıştı. Ex olan 17 kişiden 7(%41,2)'si tedavi almamış, 10(%58,8) kişi tedavi almıştı.

Tablo 8. Hastaların Demografik ve Genel Klinik Özellikleri

Değişkenler	N	Ortalama ± SS.	Ortanca (25.-75. Persentil)
Yaş	96	65,56±11,98	66,00(56,00 -75,00)
Total lökosit/ μ L	96	44451,25±52574,60	26000,00(17557,75-47583,75)
Lenfosit/ μ L	96	36932,65±50716,20	18800,00(10556,75-41157,00)
Hemoglobin (g/dL)	96	12,74±1,86	13,20(11,90-14,00)
Trombosit/ μ L	96	204006,59±112089,10	191500,00(138500,00-250500,00)
Albumin (g/dL)	89	4,35±0,43	4,36(4,11-4,60)
B2-Mikroglobulin (mg/L)	52	3,52±2,61	2,87(1,92-4,40)
LDH (IU/L)	95	203,86±92,46	178,00(156,00-211,00)
Ürik Asit (mg/dL)	80	5,76±1,63	5,80(4,62-6,53)
IgA (mg/dl)	59	141,44±114,11	117,00(74,00-168,00)
IgG (mg/dl)	61	1013,82±376,09	1012,00(813,50-1167,50)
IgM (mg/dl)	59	87,07±122,52	53,00(28,00-91,00)
Kreatinin (mg/dL)	96	0,88±0,19	0,85(0,73-0,99)
AST (U/L)	94	20,67±9,93	19,00(15,00-23,00)
ALT (U/L)	96	20,59±13,95	16,00(13,00-25,00)
CD38	80	32,27±30,77	18,80(8,91-53,30)
ZAP70	65	4,07±5,63	2,34(0,00-5,37)
SS.: Standart Sapma, LDH: Laktat Dehidrogenaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz			

Tablo 9. Hastaların Demografik ve Genel Klinik Özellikleri-2

Değişkenler		n (%)
Mortalite	Yaşıyor	79(82,3)
	Ex	17(17,7)
Cinsiyet	Kadın	27(28,1)
	Erkek	69(71,9)
Evre Rai	Rai 0	42(43,8)
	Rai I	17(17,7)
	Rai II	20(20,8)
	Rai III	11(11,5)
	Rai IV	6(6,3)
B Semptomu	Yok	74(77,1)
	Var	22(22,9)
Splenomegali	Yok	63(65,6)
	Var	33(34,4)
Hepatomegali	Yok	79(82,3)
	Var	17(17,7)
Ek otoimmün hastalık	Yok	93(96,9)
	Var	3(3,1)
B2-Mikroglobulin	Normal	16(30,8)
	Yüksek	31(59,6)
LDH	≤248	84(88,4)
	>248	11(11,6)
Albumin	Normal	83(93,3)
	Yüksek	3(3,4)
HbsAg	Negatif	89(92,7)
	Çalışılmadı	7(7,3)
AntiHCV	Negatif	89(92,7)
	Çalışılmadı	7(7,3)
AntiHIV	Negatif	88(91,7)
	Çalışılmadı	8(8,3)
Kemik İliği Tutulumu	İnf. Yok	1(1)
	Nodüler	8(8,3)
	Diffüz	4(4,2)
	Çalışılmadı	83(86,5)

Değişkenler		n (%)
ÖİHA	Yok	95(99)
	Var	1(1)
İT	Yok	95(99)
	Var	1(1)
17p	Negatif	20(20,8)
	Pozitif	6(6,3)
	Çalışılmadı	70(72,9)
11q	Negatif	7(7,3)
	Pozitif	1(1)
	Çalışılmadı	88(91,7)
Cd38	Negatif	41(51,2)
	Pozitif	39(48,8)
Zap70	Negatif	63(96,9)
	Pozitif	2(3,1)
1. Sırada Verilen Kemoterapi Ajanı/Rejimi	RFC+/-FC	16(51,6)
	LP	9(29)
	RLP	5(16,1)
2. Sırada Verilen Kemoterapi Ajanı/Rejimi	R+/-CHOP	1(3,2)
	RFC+/-FC	4 (66,7)
	LP	1(16,7)
3. Sırada Verilen Kemoterapi Ajanı/Rejimi	RLP	1(16,7)
	RB	3(100)
4. Sırada Verilen Kemoterapi Ajanı/Rejimi	Ibrutinib	1(100)
1. Sıra Kemoterapi Yanıtı	CR	10(37)
	PR	10(37)
	PD	4(14,8)
	SD	3(11,1)

4.2.Mortalite Analizi

Çalışmamızdaki hastaların laboratuvar ve klinik parametrelerinin mortalite ile ilişkisi incelendiğinde yaşayan hastaların ortalama yaşı $63,46 \pm 11,549$ olup, hayatını kaybeden hastaların ortalama yaşı $75,35 \pm 8,88$ olarak saptanmıştır. Yaşayan hastaların ortalama yaşı yaşamını kaybeden hastalara göre daha küçük olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).

Yaşayan hastaların cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde %70,9'u erkek olup, %29,1'i kadındı. Hayatını kaybeden hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında %76,5 erkek, %23,5'i kadındı. Yaşayan hastaların cinsiyet dağılımı ile hayatını kaybedenlerin cinsiyet dağılımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p = 0,772$).

Yaşayan hastaların ortanca hemoglobin değeri $13,30$ ($12,20-14,00$) gr/dL, hayatını kaybeden hastaların ortanca hemoglobin değeri $11,90$ ($9,26-13,90$) gr/dL saptanmış olup aradaki fark anlamlı olarak tespit edildi ($p = 0,040$).

Hastaların trombosit değerleri karşılaştırıldığında ise yaşayan hastalarda $203000,00$ ($144000,00-253000,00$) /mm³, hayatını kaybeden hastalarda $181000,00$ ($106300,00-218500,00$) /mm³ saptanmış olup aradaki fark anlamlı değildi ($p = 0,132$).

Albuminin ortalama değeri ise hayatını kaybeden hastalarda $4,04 \pm 0,48$ g/dL olup yaşayan hastalarda $4,42 \pm 0,39$ g/dL olarak hesaplanmıştır. Hayatını kaybeden hastalarda albümin değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı ($p = 0,001$).

Yaşamını kaybeden hastalarda ortanca LDH değeri $191,00$ ($163,00-299,00$) IU/L yaşayan hastalardaki ortanca LDH değerinden $173,00$ ($155,00-207,00$) IU/L daha yüksek saptanmış olup aradaki fark anlamlı değildi ($p = 0,153$).

$\beta 2$ mikroglobulinin ortanca değeri hayatını kaybeden hastalarda $6,27$ ($3,71-8,19$) mg/dL olup yaşayan hastalardakinden $2,39$ ($1,80-3,50$) mg/dL daha yüksek saptanmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).

Kreatinin ortalama değeri hayatını kaybeden hastalarda $1,01 \pm 0,24$) mg/dL olup yaşayan hastalardakinden $0,85 \pm 0,17$) mg/dL daha yüksek saptanmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,001$).

Hayatta olan 79 hastadan 57 (%72,2) 'si tedavi almamışken, 22(%27,8) hasta tedavi aldığı saptandı. Hayatını kaybeden 17 hastadan 7(%41,2)'si tedavi almamışken, 10(%58,8)

hastanın tedavi almıştır. Tedavi alan hastalar ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı.
(p=0.030)

Yaşayan hastaların 1. basamakta aldıkları kemoterapilerin ortanca kür sayıları 6,00 (4,00-6,00) kür, hayatını kaybeden hastaların 1.basamakta aldıkları ortanca kür sayısından 2,50 (1,00-5,00) kür daha yüksek olarak saptanmış olup her ikisi için de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (p=0.025)

Tablo 10. Mortalite İle İlişkili Laboratuvar Parametreleri ve Klinik Özellikler

	Yaşayan Hastalar	Hayatını Kaybeden Hastalar	P Değeri
	(n=79)	(n=17)	
	Median (%25-75 Persentil)	Median (%25-75 Persentil)	
Total lökosit/ μ L	23800,00 (17512,00-44500,00)	34500,00 (21700,00-107500,00)	0,073
Lenfosit/ μ L	17100,00 (10500,00-34311,00)	28400 (9150,00 -99650,00)	0,136
Hemoglobün (g/dL)	13,30 (12,20-14,00)	11,9 (9,26-13,99)	0,040
Trombosit/ μ L	203000,00 (144000,00-253000,00)	181000,00(106300,00-218500,00)	0,132
LDH(IU/L)	173,00 (155,00-207,50)	191,00 (163,00-299,00)	0,153
B2 mikroglobulin (mg/L)	2,39 (1,80-3,50)	6,27 (3,71-8,10)	<0,001
ALT (U/L)	18,00 (13,00-25,00)	14,00 (12,00-16,50)	0,096
AST (U/L)	19,00 (15,00-23,00)	19,00 (14,50-26,00)	0,679
ZAP70 (%)	2,36 (0,00-5,14)	1,44 (0,47-7,92)	0,858
CD38 (%)	17,87 (8,42-56,72)	21,40 (11,77-33,87)	0,805
1. Sıra KT Kür Sayısı	6,00 (4,00 /6,00)	2,50 (1,00 /5,00)	0,025
	Ortalama\pmSS.	Ortalama\pmSS.	P Değeri
Yaş	63,46 \pm 11,54	75,35 \pm 8,88	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,85 \pm 0,17	1,01 \pm 0,24	0,001
Albumin (g/dL)	4,42 \pm 0,39	4,04 \pm 0,48	0,001
Ürik Asit (mg/dL)	5,59 \pm 1,34	6,45 \pm 2,43	0,190
LDH: Laktat dehidrogenaz, KT: Kemoterapi, SS: Standart sapma, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz			

Mortalite ile Rai evreleme sistemine göre hastalık evresi arasında anlamlı ilişki saptandı($p=0,007$). Rai evre 0, evre 1 ve evre 2 de dağılım oranı yaşayan hasta popülasyonu sırası ile %46,8, %19,0, %22,8 olup; hayatını kaybeden hasta popülasyonundakinden (sırası ile %29,4 , %11,8, %11,8) daha yüksek saptandı. Rai evre 3 ve evre 4 de dağılımı yaşayan hasta popülasyon oranı sırası ile %8,9, %2,5 olup; hayatını kaybeden hasta popülasyonundakinden (sırası ile %23,5 , %23,5) daha düşük saptandı.

Hayatını kaybeden hastalarda splenomegali görülme oranı %58,8, yaşayan hastalarda splenomegali görülme oranı %29,1 olarak hesaplandı. Hayatını kaybeden hastalarda splenomegali oranı yaşayan hastalardakine daha fazla olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,040$).

Hepatomegali görülme oranı hayatını kaybeden hastalarda %23,5, yaşayan hastalarda %16,5 olarak saptandı. Hayatını kaybeden hastalarda hepatomegali oranı yaşayan hastalardakine göre daha fazla olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,493$).

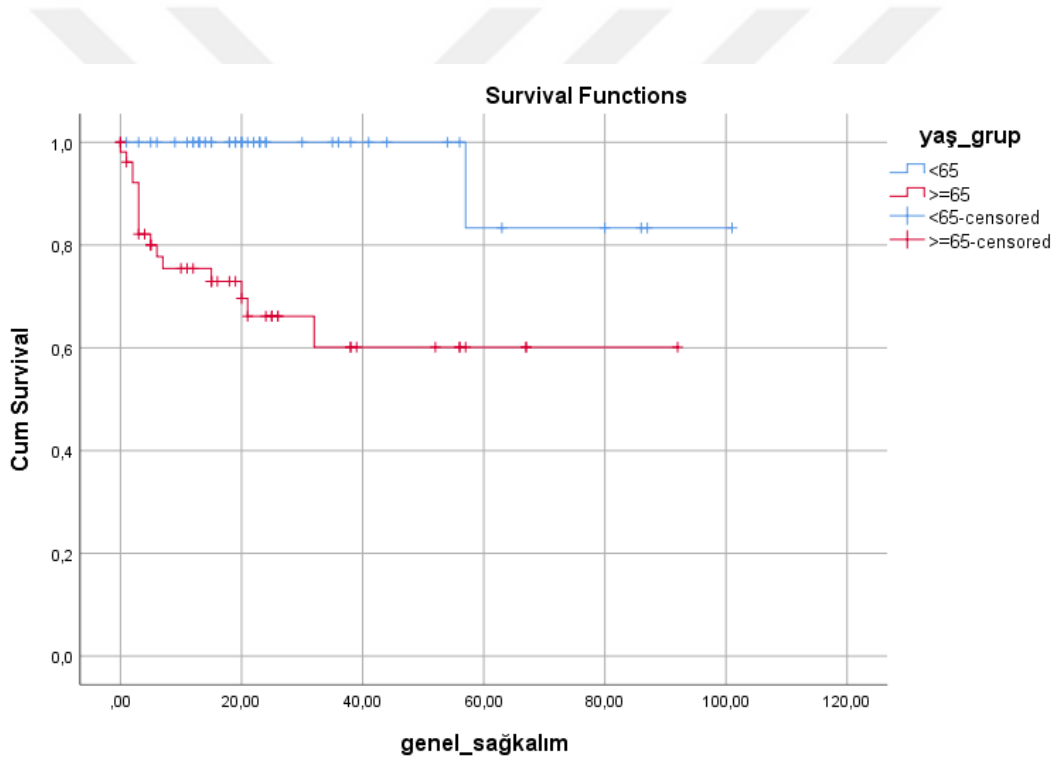
Tablo 11. Mortalite İle İlişkili Laboratuvar Parametreleri ve Klinik Özellikler-2

		Yaşıyor	Ex	P Değeri
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	23 (29,1)	4 (23,5)	0,772
	Erkek	56 (70,9)	13 (76,5)	
Evre Rai	Rai 0	37 (46,8)	5 (29,4)	0,007
	Rai I	15 (19,0)	2 (11,8)	
	Rai II	18 (22,8)	2 (11,8)	
	Rai III	7 (8,9)	4 (23,5)	
	Rai IV	2 (2,5)	4 (17,7)	
Splenomegali	Yok	56 (70,9)	7 (41,2)	0,040
	Var	23 (29,1)	10 (58,8)	
Hepatomegali	Yok	66 (83,5)	13 (76,5)	0,493
	Var	13 (16,5)	4 (23,5)	
Kemik İliği Tutulumu	Yok	1 (1,3)	0 (0,00)	0,362
	Nodüler	7 (8,9)	1(5,9)	
	Diffüz	2 (2,5)	2(11,8)	
	Çalışılmadı	69 (87,3)	14 (82,4)	
LAP	Yok	43 (54,4)	6 (35,3)	0,244
	Var	36 (45,6)	11(64,7)	
D.Coombs	Çalışılmadı	60 (76,9)	14 (87,5)	0,674
	Negatif	16 (20,5)	2 (12,5)	
	Pozitif	2 (2,6)	0 (0,0)	
17 p	Çalışılmadı	58 (73,4)	12(70,6)	0,080
	Negatif	18 (22,8)	2(11,8)	
	Pozitif	3 (3,8)	3(17,6)	
Del11q	Çalışılmadı	72 (91,1)	16 (94,1)	1,000
	Negatif	6 (7,6)	1 (5,9)	
	Pozitif	1 (1,3)	0 (0,0)	
LAP:Lenfadenopati				

Mortalite ile cinsiyet, total lökosit, lenfosit, trombosit, ast, alt, ürik asit, ldh, ıga, ıgg, ıgm, zap70, cd38 düzeyleri,direkt coombs pozitifliği, hepatomegali varlığı, 17p ve del11q mutasyon analizleri, kemik iliği tutulum paterni ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca OİHA, immün trombositopeni (İT), ek otoimmün hastalıklar, hepatit B, hepatit C, HIV varlığı, mortalite arasındaki ilişkinin analizi için veriler uygun değildi.

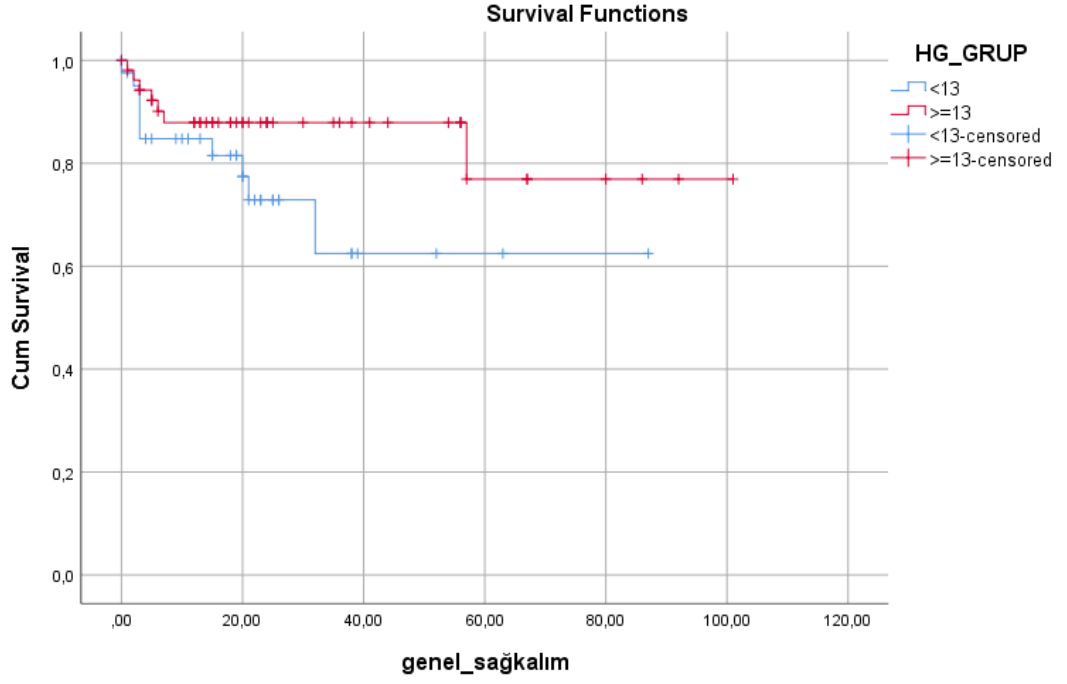
4.3. Toplam ve Tedavisiz Sağ Kalım Analizi

Çalışmamızda toplam sağkalıma göre hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri incelendiğinde yaşı 64 ve daha küçük olan hastaların ortalama yaşam süresi $93,66 \pm 6,69$ ay olup, yaşı 64' den büyük olan hastaların ortalama yaşam süresinden ($59,81 \pm 6,71$ ay) daha uzun olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Şekil 2).



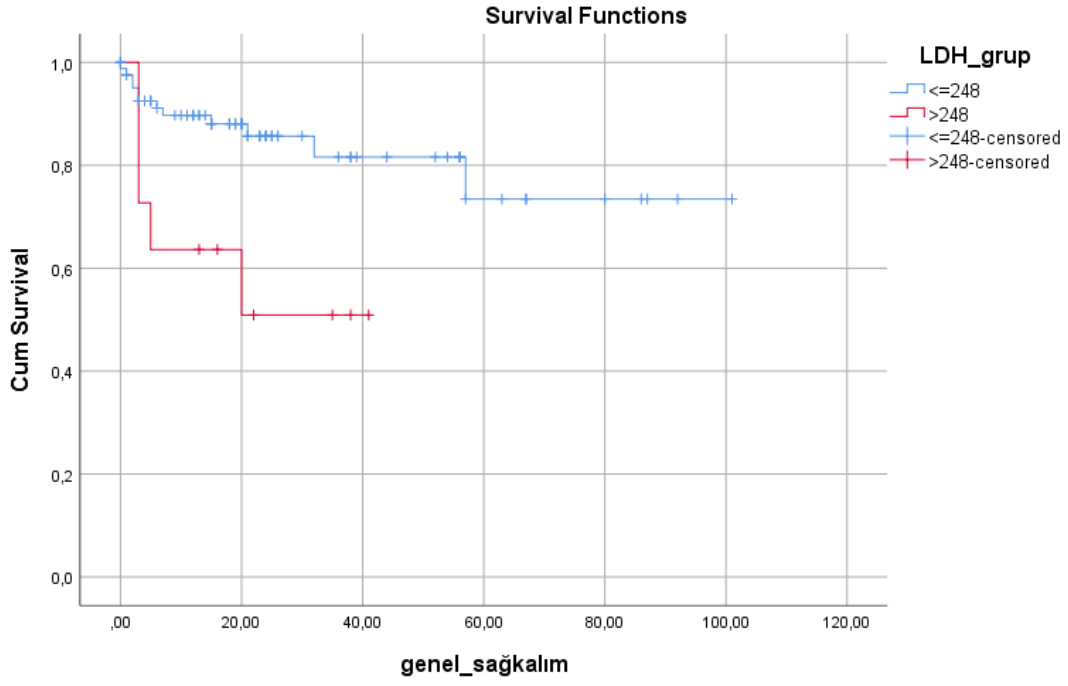
Şekil 2. Yaş ve Toplam Sağkalım İlişkisi

Hemoglobin değeri 13,0 g/dL ve üzeri olan hastalarda ortalama yaşam süresi (84,45±6,19 ay), hemoglobin değeri <13,0 g/dL olan hastalardaki ortalama yaşam süresinden (60,30±7,64 ay) daha uzun olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,116) (Şekil 3).



Şekil 3. Hemoglobin değeri ve Toplam Sağkalım İlişkisi

LDH değeri >248 IU/L olan hastalarda ortalama yaşam süresi ($24,691 \pm 5,39$ ay), LDH değeri ≤ 248 IU/L olan hastalardaki ortalama yaşama süresinden ($81,20 \pm 5,63$ ay) daha uzun olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,013$) (Şekil 4).

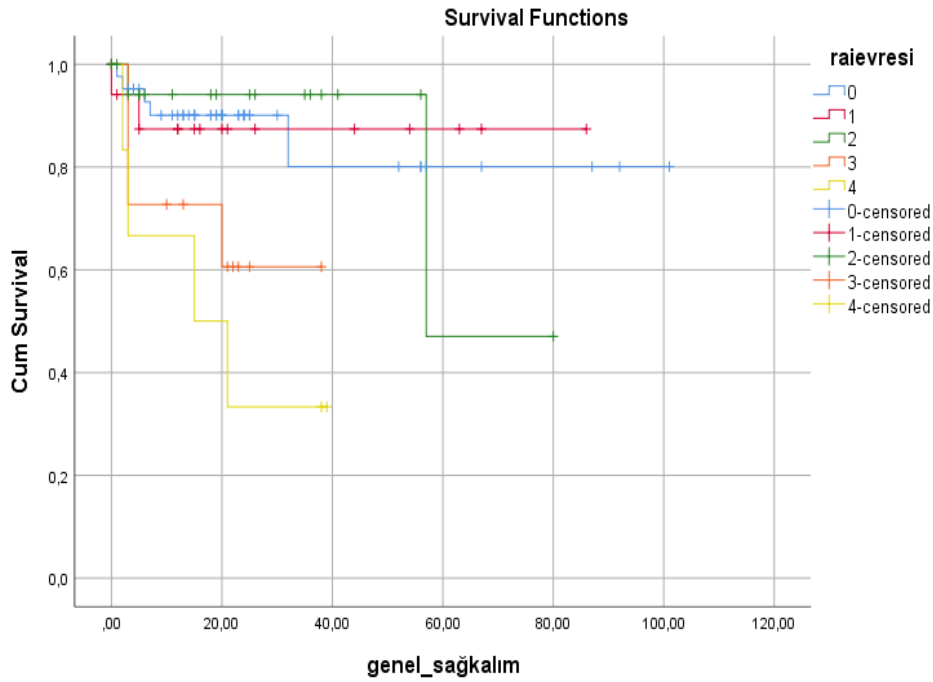


Şekil 4. LDH ve Toplam Sağkalım İlişkisi

Rai evreleme sistemine göre ortalama yaşam süreleri hesaplandığında evre 0,1,2,3,4 şeklinde sırası ile $84,49 \pm 7,75$, $75,49 \pm 6,96$, $64,64 \pm 8,51$, $26,27 \pm 4,73$, $19,83 \pm 6,14$ olarak hesaplandı. Evre 0 olan hastalar ile evre IV olan hastalar karşılaştırıldığında; evre 0 olan hastalardaki ortalama yaşam süresinin evre IV olan hastalardaki ortalama yaşam süresinden daha uzun olduğu saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$) (Şekil 5).

Rai evre I olan hastalardaki ortalama yaşam süresi evre IV olan hastalardaki ortalama yaşam süresinden daha uzun saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,030$) (Şekil 5).

Rai evre II olan hastalardaki ortalama yaşam süresi evre IV olan hastalardaki ortalama yaşam süresinden daha uzun saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$) (Şekil 5).

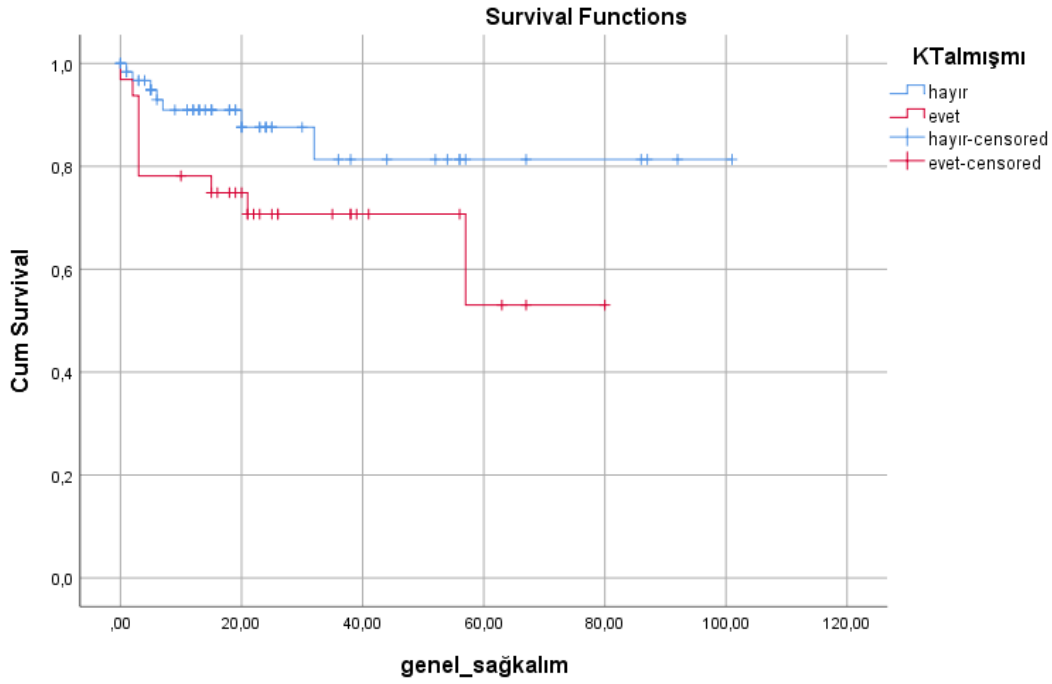


Şekil 5. Rai Evreleme Sistemine Göre Evre ve Toplam Sağkalm İlişkisi

Splenomegali ve hepatomegalinin sağkalım ile ayrı ayrı yapılan analizinde splenomegalisi olan hastaların ortalama yaşam süresinin ($48,56 \pm 7,70$ ay) splenomegalisi olmayan hastaların ortalama yaşam süresinden ($87,25 \pm 5,23$ ay) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğu saptandı ($p=0,017$).

Hepatomegalisi olan hastaların ortalama yaşam süresinin ($43,57 \pm 5,73$ ay) hepatomegalisi olmayan hastaların ortalama yaşam süresinden ($78,96 \pm 5,95$ ay) kısaydı, ancak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. ($p=0,483$).

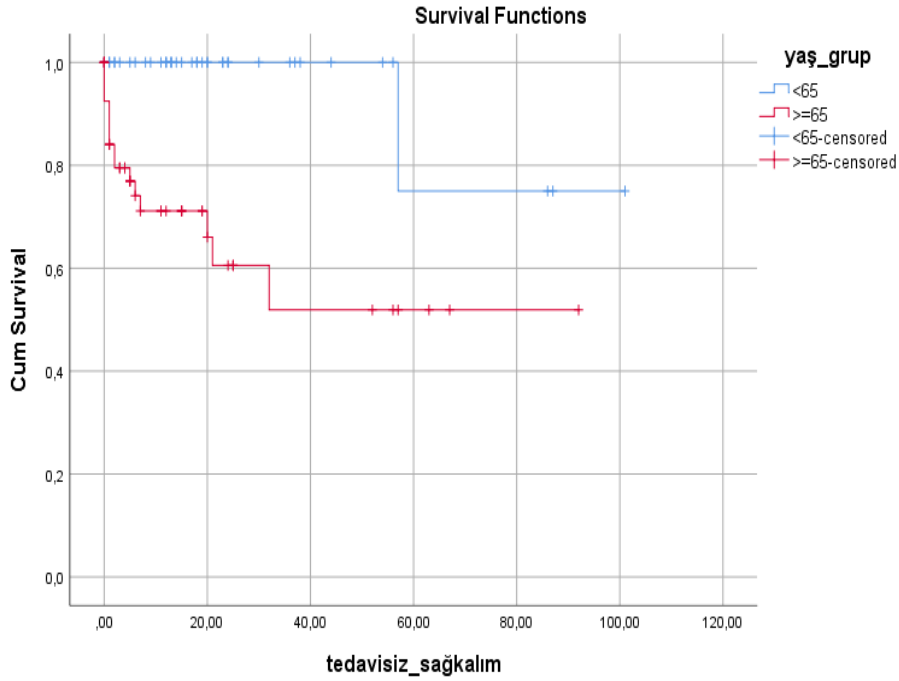
Takip edilen 96 hastanın 32 si (%33,3) tedavi alırken 64 hasta (%66,7) tedavisiz olarak takip edildi. Tedavi gerektirmeyen grupta 7 hasta (%10,9), tedavi grubunda 10 hasta (%31,3) olmak üzere toplamda 17 hasta (%17,7) hayatını kaybetti. Tedavi alan hastalarda ortalama toplam sağ kalım süresi $54,39 \pm 6,62$ ay, tedavi almayanlarda $85,21 \pm 5,95$ ay olarak bulundu. Tedavi durumunu dikkate almadan ortalama toplam sağ kalım süresi $77,78 \pm 5,46$ ay olarak hesaplandı. Tedavi alan hastalar ile almayan hastaların toplam sağkalım süreleri karşılaştırıldığında $p=0,05$ hesaplandığı için anlamlı kabul edilmedi. Hastaların tedavi durumuna göre toplam sağ kalım eğrisi şekil 6'da gösterilmektedir, tedavi alan hastalarda almayanlara göre sağ kalım oranının daha kötü olduğu görülmektedir.



Şekil 6. Tedavi alma durumu ve toplam sağkalım ilişkisi

Cinsiyet, hemoglobin düzeyleri, hepatomegali varlığı, LAP varlığı, CD38 pozitifliği, tedavi alma durumu, RAİ evreleme sistemine göre gruplar arasında yukarıda belirtilen gruplar arası karşılaştırma dışındaki karşılaştırmalar ve toplam sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca zap70, trombosit sayısı, albümin düzeyi, beta2 mikroglobulin yüksekliği, kemik iliği tutulumu, mutasyon analizleri ile ilgili verilerin toplam sağ kalım ile arasındaki ilişkinin analizi için veriler uygun değildi.

Hastaların tedavisiz sağkalıma göre klinik ve laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde yaş \leq 64 olan hastalardaki ortalama tedavisiz sağkalım süresinin 90,00 \pm 9,52 ay olduğu saptandı, yaş $>$ 64 olan hastalardaki ortalama tedavisiz sağkalım süresinin ise 53,36 \pm 36 ay olduğu görüldü aradaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu tespit edildi(p $<$ 0,001) (Şekil 7).



Şekil 7. Yaş ve Tedavisiz Sağkalım İlişkisi

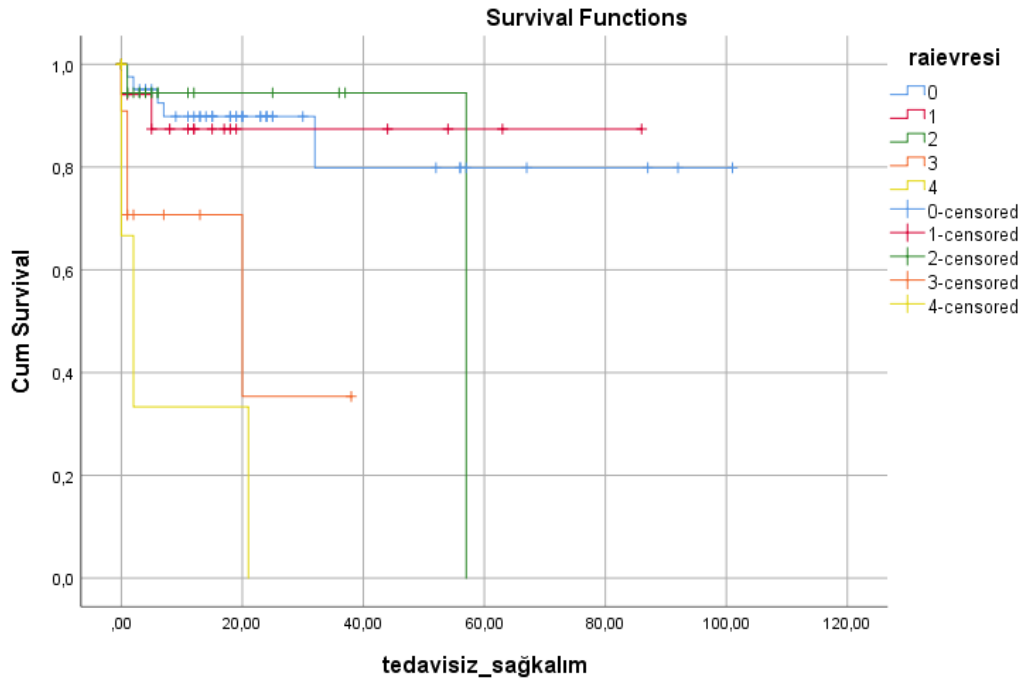
Hemoglobin düzeyi ile tedavisiz sağkalım süresi ilişkisi incelendiğinde hemoglobin düzeyi 13g/dL eşit ve üzeri olan hastalarda ortalama tedavisiz sağkalım süresinin 83,26 \pm 6,72 ay olarak saptandı, hemoglobin düzeyi $<$ 13 g/dL olan hastalardaki ortalama tedavisiz sağkalım süresinin ise (50,72 \pm 10,34)ay olarak hesaplandı, hemoglobin düzeyi 13g/dL ve üzeri olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olduğu saptandı. (p=0,036).

LDH düzeyine göre tedavisiz sağkalım süresi incelendiğinde LDH değeri \leq 248 IU/L olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinin (78,53 \pm 6,50 ay) LDH değeri $>$ 248 IU/L yüksek saptanan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinden (12,27 \pm 3,36 ay) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu saptandı (p $<$ 0,001).

Rai evreleme sistemine göre tedavisiz sağkalım süreleri hesaplandığında evre 0,1,2,3,4 şeklinde sırası ile $84,26 \pm 7,75$, $75,49 \pm 6,96$, $53,88 \pm 4,27$, $20,70 \pm 6,04$, $7,66 \pm 5,76$ olarak hesaplandı. Evre 0 olan hastalar ile evre III ve IV olan hastalar karşılaştırıldığında; evre 0 olan hastalardaki tedavisiz sağ kalım süresinin evre III ve IV olan hastalardaki tedavisiz sağ kalım süresinden daha uzun olduğu saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırası ile $p=0,007$, $p<0,001$) (Şekil 8).

Rai evre I olan hastalardaki tedavisiz sağ kalım süresinin evre IV olan hastalardaki tedavisiz sağ kalım süresinden daha uzun saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$) (Şekil 8).

Rai evre II olan hastalardaki tedavisiz sağ kalım süresi evre III ve IV olan hastalardaki tedavisiz sağ kalım süresinden daha uzun saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,025$, $p<0,001$) (Şekil 8).



Şekil 8. Rai Evreleme Sistemine Göre Evre ve Tedavisiz Sağkalım İlişkisi

Splenomegali varlığına göre tedavisiz sağkalım ayrı incelendiğinde, splenomegalisi olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinin ($35,83 \pm 6,29$ ay) splenomegalisi olmayan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinden ($85,93 \pm 5,92$ ay) istatistiksel olarak daha kısa olduğu görüldü bu değer istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ($p=0,002$).

Hepatomegalisi olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinin ($38,76 \pm 8,00$ ay) hepatomegalisi olmayan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinden ($75,35 \pm 7,05$ ay) istatistiksel olarak daha kısa olduğu görüldü ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. ($p=0,317$).

Tedavi alan 32 hastanın tedavisiz sağ kalım süresinin ortalaması $36,409 \pm 7,49$ ay, tedavi almayan 64 hastanın tedavisiz sağ kalım süresinin ortalama $85,21 \pm 5,95$ olarak bulundu. Tedavi alan hastaların tedavi almayan hastalara göre tedavisiz sağ kalım süreleri anlamlı derecede kısaydı. ($p=0,001$).

LAP varlığı, hepatomegali varlığı, CD38 pozitifliği ve RAİ evreleme sistemine göre gruplar arasında yukarıda belirtilen gruplar arası karşılaştırma dışındaki karşılaştırmalar ile tedavisiz sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca zap70, trombosit sayısı, beta2 mikroglobulin yüksekliği, albümin düzeyi, kemik iliği tutulumu, mutasyon analizleri ile ilgili verilerin tedavisiz sağ kalım ile arasındaki ilişkinin analizi için veriler uygun değildi.

5.TARTIŞMA

Kronik Lenfositik Lösemi, batı ülkelerde olduğu gibi, ülkemizde de sık rastlanan bir hastalıktır. Özellikle yaşlı kişilerde, önemli bir sağlık sorunudur. Genellikle yavaş seyirli bir hastalık olmasına rağmen, tedavi gerektiren hastalarda, kemoterapinin yan etkileri, hastalığın otoimmün bulguları ve enfeksiyon ile ilgili komplikasyonlar önemli morbidite ve mortalite sebepleridir. Erken evre veya düşük risk grubunda bulunan hastalar tedavisiz izlenmekte ve bu hastaların sağkalımı sağlıklı popülasyona yakın olarak olarak saptanmaktadır. İleri evre, yüksek riskli ve semptomatik hastalar ise tedavi edilmektedir. KLL hastalarında sağkalımı arttıracak, komplikasyonları ve mortaliteyi azaltacak tedavi rejimleri ve hastaların prognozunu, tedavi yanıtını predikte etmede yardımcı olacak prognostik faktörler ile ilgili yeni çalışmalar yapılmaktadır.

Sık rastlanan bir hastalık olması nedeniyle, dünyada, bu hastalığın tanısı, prognozu ve tedavisini aydınlatmak amacıyla birçok çalışma yapılmaktadır. Yapılan araştırmaların sayesinde, günümüzde, KLL ve alt tiplerinin tanısı, kolayca konabilmektedir. Tanı ile birlikte, hastalığın gelecekteki seyirini daha net belirlemek için, çeşitli prognostik faktörlerin tanımlanması (evre, sitogenetik ve immünofenotipik özellikler vb.) son derece önemlidir.

Farklı yayınlarda yayımlanan tanı ve tedavi kılavuzlarına göre, son derece iyi oturmuş yöntem ve gereçler ile KLL hastalarının, tanı esnasında prognostik faktörleri belirlenmekte ve buna göre hasta için en iyi takip ve tedavi yöntemi seçilebilmektedir. Ülkemizde de Türk Hematoloji Derneği'nin KLL ile ilgili rehberleri mevcuttur. Bu rehberler günlük pratikte KLL hastaların tanı tedavi ve takibinde rutin olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda toplam 96 hastanın verileri incelendiğinde %71,9'u erkek, %28,1'i kadın olarak saptanırken erkek/kadın oranı 2,55/1 olarak hesaplandı. Dünyada ise bu oran 1,4-1,6/1 arasında değişmektedir. Erkek/kadın oranı ABD'nin sağlık istatistiklerine göre 2010 yılında 1,4/1 iken 2018 yılı tahminlerine göre ise 1,6/1 olması beklenmektedir (7) (8). 1995 yılında Hernandez ve arkadaşlarının verileri baz alınarak yayınladığı çalışmanın verilerine göre KLL' de erkek/kadın oranı 1.7/1 olarak saptanmıştır (7). Diğer çalışmalar ile ülkemiz oranları ile karşılaştırıldığında çalışmamızda erkek oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Cinsiyet ile mortalite, toplam sağ kalım arasındaki ilişki incelendiğinde cinsiyete göre mortalitede ve toplam sağkalımda anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.

Yapılan diğer çalışmalarda da benzer şekilde cinsiyetle sağkalım arasında ilişki saptanmadığı görüldü (121) (122).

Yaşları 34-90 arasında değişen hastaların ortanca yaşı 66,00 (56,00-75,00), yaş ortalaması $65,56 \pm 11,98$ olarak saptandı. 2011 yılındaki Hematolojik Malignite Araştırma Ağı'nın verilerine göre KLL hastaların ortanca yaşı 70 olarak saptanmıştır (123). Demir ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise Dokuz Eylül Üniversitesi'nde takipli KLL tanılı hastaların ortanca yaşı 64 olarak saptanmıştır (122). Türkiye ve Avrupa verileri arasındaki bu farkın Türkiye'de genç nüfusun fazla olması, ayrıca yaşlı nüfusun sağlık merkezlerine ulaşım güçlüğünden dolayı, hematoloğa başvurusunun daha az olması da bu farkın oluşmasında etkili olabilir. Yaş ile yapılan mortalite analizinde ileri yaşın mortaliteyi anlamlı derecede artırdığı görüldü ($p < 0,001$). Hastaları 64 yaş ve altı, 64 yaş üstü şeklinde gruplandırarak yapmış olduğumuz tedavisiz sağkalım ve toplam sağkalım analizinde sağkalım sürelerini yaş grubuna göre anlamlı derecede kısalttığı görüldü (sırası ile $p < 0,001$, $p < 0,001$).

Hastaların tanı anındaki evreleri Rai evreleme sistemine göre değerlendirildiğinde 42 hasta (%43,8) evre 0, 17 hasta (%17,7) evre 1, 20 hasta (%20,8) evre 2, 11 hasta (%11,5) evre 3 ve 6 hasta (%6,3) evre 4 grubundaydı. Rai ve arkadaşlarının 1975 yılında yaptığı bir çalışmada evre 0 olan hastaların oranı %17,6, evre I olan hastaların oranı %23,2, evre II olan hastaların oranı %31,2, evre III olan hastaların oranı %16,8, evre IV olan hastaların oranı %11,2 olarak saptanmıştır (54). Gentile ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı bir çalışmada ise bu oranlar evre 0 için %56,5, evre I için %21,4, evre II için %15, evre III için %2,6 ve evre IV için %4,5 olarak saptanmıştır (124). Bu çalışmalar kıyaslandığında yeni yapılan çalışmalarda erken evredeki hasta sayılarının arttığı görülmektedir, bu durum günümüzün gelişmiş tetkik yöntemleri ve sık kan tahlil yapılması ile lenfosit düzeyleri yüksek saptanan hastaların hematolojiye sevk ve araştırılması sonucunda hastalıkların geçmiş yıllara oranla daha erken dönemde tanı konduğunu düşündürmektedir.

Rai evresine göre yapılan mortalite analizinde hayatını kaybeden hasta oranı Rai evresi arttıkça artış göstermekteyken, mortalite ile Rai evresi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p = 0,007$). Rai evresi ve sağkalım ilişkisi analiz edildiğinde toplam sağkalım süresinin evre 0,1,2,3,4 şeklinde sırası ile $84,49 \pm 7,75$ ay, $75,49 \pm 6,96$ ay, $64,64 \pm 8,51$ ay, $26,27 \pm 4,73$ ay

,19,83±6,14 ay olduğu görüldü ve Rai evresi arttıkça toplam sağkalım süresinin kısaldığı görüldü. Rai evre grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda evre 0 hastaların toplam sağkalım sürelerinin evre IV hastalara göre (p=0.004), evre I hastaların da evre IV hastalara göre (p=0,030), evre II olan hastaların da evre IV hastalara göre (p=0.004) daha uzun olduğu görüldü. Tedavisiz sağkalım süresinin Rai evresi ile ilişkisi incelendiğinde, evre 0,1,2,3,4 şeklinde sırası ile 84,26±7,75 ay, 75,49±6,96 ay, 53,88±4,27 ay, 20,70±6,04 ay, 7,66±5,76 ay olduğu görüldü. Rai evre grupları kendi içlerinde tedavisiz sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında; evre 0 olan hastalardaki tedavisiz sağkalım süresinin evre III ve IV olan hastalardaki tedavisiz sağkalım süresinden daha uzun olduğu (sırası ile p=0,007, p<0,001), evre I olan hastalardaki tedavisiz sağkalım süresinin evre IV olan hastalardaki tedavisiz sağkalım süresinden daha uzun olduğu(p=0,002), evre II olan hastaların ortalama yaşam süresinin evre III ve IV olan hastaların tedavisiz sağkalım süresinden daha uzun olduğu saptandı (p=0,025, p<0,001).

Rai evresi arttıkça LDH yüksek olan hasta sayısının arttığı ve lenfosit sayısının evre arttıkça artmış olduğu görüldü ancak beta2 mikroglobulin verilerinin dağılımı ve verilerin yetersiz olması nedeniyle değerlendirilemedi. 1975 yılında Rai ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da benzer olarak evre arttıkça lenfosit sayısının arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular lenfosit sayısı, LDH ve β 2 mikroglobulin yüksekliğinin hastalık evresi ve kötü prognozla ilgili olduğunu gösterir niteliktedir. Bizim çalışmamızda LDH ve lenfosit sayısı ile anlamlı ilişki saptanırken beta2 mikroglobulin seviyeleri veri dağılım yetersizliği nedeniyle değerlendirilememiştir. Prognostik faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapılan diğer çalışmalarda da benzer bulgular elde edilmiştir (125). William ve arkadaşlarının prognostik nomogram oluşturmak amacıyla yapmış oldukları çalışmada; Rai evresi, LDH yüksekliği, β 2mikroglobulin yüksekliği ve absolü lenfosit sayısının yüksekliği ile KLL' de relatif riskin artmış olduğu saptanmıştır (126).

Rai evresi ile lenfosit sayısı ilişkisi incelendiğinde , evre 0'daki hastaların ortanca lenfosit değeri 14599,50(10342,25-22250,00) / μ L , evre 1'deki hastaların hastaların ortanca lenfosit değeri 21252,00(11343,50-41960,50) / μ L, evre 2' deki hastaların ortanca lenfosit değeri 27650,00(11300,25-79100,00) / μ L, evre 3'deki hastaların ortanca lenfosit değeri 28100,00(5075,00-61900,00) / μ L, evre 4'deki hastaların ortanca lenfosit değeri 99650,00(36600,00-154500,00) / μ L olarak hesaplanmıştır. Lenfosit sayısı ile evre arasındaki ilişki incelendiğinde evre arttıkça lenfosit sayısında arttığı görüldü

($p < 0,009$).Yapılan diğ er ç alışmalarda da lenfosit sayısının tümör yükünü gösterdiğ i, evre arttıkça arttığı ve sağkalımı olumsuz etkilediğ i gösterilmiştir (127). Jaksić ve arkadaşlarının 1981 yılında yapmış oldukları ç alışmada ise total tümör kitlesi skoru (TTM) oluşturulmuştur ve bu skora sistemine göre; periferik kandaki lenfosit sayısının karekökü, en büyük lenfnodunun uzun aksının santimetre (cm) cinsinden değ eri ve kosta altında ölçülen dalak boyutunun cm cinsinden değ eri toplamı >9 ise sağkalımın daha kötü olduğu gösterilmiştir (128). Herhangi bir malignitede, artan evre artmış tümör yükü ve yayılım ile ilişkilidir. Bizim hasta grubumuzda artmış LDH ve lenfosit düzeylerinin ileri hastalık evresi ile ilgili olduğu gösterilmiş olup, tanı anında hastanın tedavi ihtiyacını belirlemek ve tümör yaygınlığını saptayabilmek amacıyla, lenfosit sayımı ve LDH düzeyleri klinisyene yol gösterici olabilir. Artmış LDH düzeyleri daha agresif hastalık varlığının göstergelerinden biri olarak değ erlendirilebilir.

Birinci sıra tedavi sonucunda tam yanıt (CR) alan hastaların, tam yanıt dışındaki tedavi yanıtı alan hastaların LDH değ erleri incelendiğ inde, tam yanıt(CR) alan grupta hastaların ortanca LDH değ eri 208,50 (182,75-244,00) hesaplanmış olup, diğ er gruptaki hastaların ortanca LDH değ eri 192,00(159,00-312,50) olarak hesaplanmış tir, ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p=0,639$). Serum LDH düzeyleri, tedaviyi yanıtı ön gördürücü özellik göstermemiştir. Yapılan analizde tam yanıt saptanan ve tam yanıt alınmayan hastaların tanı anı LDH değ erleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu nedenle LDH değ erleri tedavi başlangıcı için ön gördürücü bir marker olarak kullanılabilse de tedaviyi yanıtı belirleyen bir faktör olarak kabul edilmemelidir.

Hastalarımızın toplam 11'inde (%11,6) LDH değ erinin yüksek olduğu görüldü. Yaşayan hastalarda ortanca LDH değ erinin (173,00(155,00-207,00)IU/mL) hayatını kaybeden hastalardaki ortanca LDH değ erinden (191,00 (163,00-299,00) IU/mL) düşüktü ancak bu değ er istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değ ildi($p=0,153$). LDH yüksek saptanan hasta grubunun ortanca tedavisiz sağkalım süresinin (12,27 \pm 3,36 ay) LDH normal saptanan hasta grubunun ortanca tedavisiz sağkalım süresinden (78,53 \pm 6,50 ay) daha kısa olduğu görüldü ($p < 0,001$). Toplam sağkalım ile LDH yüksekliğ i arasında yapılan analizde ise LDH yüksekliğ i olan hasta grubunun toplam sağkalım süresinin (24,691 \pm 5,39 ay) LDH yüksekliğ i olmayan grubun toplam sağkalım süresinden (81,20 \pm 5,63 ay) daha kısa olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0,013$).Yapılan diğ er ç alışmalarda da LDH yüksekliğ inin sağkalım süresinde kısalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (129)

(127).Hasta popülasyonumuzda LDH ve mortalite ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ancak toplam ve tedavisi sağkalım ile anlamlı ilişki bulunmuştur bu nedenle LDH düzeylerinin tayini ve takibi sağkalım analizlerinde çok önemlidir.

Tümör yükünün göstergesi olan diğer bir prognostik laboratuvar parametresi olan β 2 mikroglobulin ise 96 hastanın 52'sinde bakılmış olup bu hastaların 31'inde(%59,6) yüksek olduğu görüldü. β 2 mikroglobulin düzeyi ortalamasının hayatını kaybetmiş hasta grubunda (6,27 (3,71-8,19) mg/L) yaşayan hasta grubundan (2,39 (1,80-3,50) mg/L) daha büyük olduğu ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı($p<0,001$). β 2 mikroglobulin ile toplam sağkalım süresi ve tedavisiz sağkalım süresi verilerin analizi için uygun olmaması (β 2 mikroglobulin değeri normal grupta hiç hayatını kaybeden hasta olmaması) nedeniyle değerlendirme yapılamadı . LDH veya β 2 mikroglobulin ile sağkalım ilişkisinin araştırıldığı diğer çalışmalarda da LDH yüksekliğinin veya β 2 mikroglobulin yüksekliğinin sağkalım süresinde kısalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (124) (127). β 2 mikroglobulinin bilinen en önemli prognostik parametrelerden biri olmasına rağmen mortalite ile ilişkisi diğer çalışmalara benzer olup, sağkalım ilişkisinin verilerin uygun olmaması sebebiyle değerlendirilememiştir.

Çalışmamızdaki tüm hastaların ortalama albumin değerleri $4,35\pm 0,43$ gr/dL olarak saptanırken hayatını kaybeden hastalarda albuminin ortalama değeri $4,04 \pm 0,48$ g/dL olup yaşayan hastalarda $4,42 \pm 0,39$ g/dL olarak hesaplanmıştır. Hayatını kaybeden hastalarda albümin değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı ($p=0,001$). Albümin verilerin uygun olmaması sebebiyle sağkalım ilişkisi değerlendirilememiştir. Ancak birçok çalışmada hipoalbuminemi ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (130). Albumin düzeyi etkileyen birçok faktör olduğundan dolayı albumin düzeyinin prognostik bir parametre olarak kullanılması her zaman uygun değildir. Bu nedenle albumin düzeyini etkileyecek akut enflamatuvar patolojiler, protein malnutrisyonu, kronik karaciğer ve böbrek patolojileri gibi diğer faktörlerin ekartasyonu gerekmektedir.

Çalışmamızdaki hastaların ortalama hemoglobin değerinin $12,74 \pm 1,86$ gr/dL, ortanca hemoglobin değerinin $13,20(11,90-14,00)$ g/dL olduğu görüldü. Yaşamakta olan hastaların ortanca hemoglobin değerinin ($13,30(12,20-14,00)$ g/dL) hayatını kaybeden hastaların ortanca hemoglobin değerinden ($11,90(9,26-13,90)$ gr/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı($p=0,040$). 2016 yılında KLL hastalarının

retrospektif olarak incelendiği Medeni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hemoglobinin ortalama değeri $11,8 \pm 2$ gr/dL saptanmıştır (131). Rodrigues ve arkadaşlarının 1905 hasta ile yaptıkları geniş analizde ortanca hemoglobin değeri 13 gr/dL saptanmıştır (132). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz ortanca hemoglobin değerlerinin bu çalışmalar ile kıyaslandığından birbirine yakın olduğu görülmektedir. Hemoglobin değeri 13,0 g/dL ve üzeri olan hastalarda ortalama yaşam süresi ($84,45 \pm 6,19$ ay), hemoglobin değeri $<13,0$ g/dL olan hastalardaki ortalama yaşam süresinden ($60,30 \pm 7,64$ ay) daha uzun olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,116$). Hemoglobin düzeyi ile tedavisiz sağkalım süresi ilişkisi incelendiğinde hemoglobin düzeyi 13g/dL eşit ve üzeri olan hastalarda ortalama tedavisiz sağkalım süresinin $83,26 \pm 6,72$ ay olarak saptandı, hemoglobin düzeyi <13 g/dL olan hastalardaki ortalama tedavisiz sağkalım süresinin ise ($50,72 \pm 10,34$) ay olarak hesaplandı, hemoglobin düzeyi 13g/dL ve üzeri olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olduğu saptandı. ($p=0,036$).

Hastaların trombosit değerleri karşılaştırıldığında ise yaşayan hastalarda 203000,00 ($144000,00-253000,00$) / mm^3 , hayatını kaybeden hastalarda 181000,00 ($106300,00-218500,00$)/ mm^3 saptanmış yaşayan hastalarda trombosit sayısı daha yüksek saptanmıştır ancak aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,132$). De Faria ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada trombosit <100000 altında daha kısa bir sağkalım süresi (PLT $<100000/\mu\text{L}$ için 36,4 ay ve PLT $\geq 100000/\mu\text{L}$ için 88,55 ay) elde edilmiştir ($p=0,03$) (133). Bizim çalışmamızda trombosit değerleri mortalite için baz alındığında trombosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Sağkalım analizleri ise cutoff değer trombosit sayısı $<100000/\mu\text{L}$ alındığında, o değerlerde hasta sayımızın az olması sebebiyle sağkalım analizi yapılamamıştır. Ancak trombosit değeri düşüklüğünün ileri evre hastalık ile ilişkili olduğu ve çalışmamızda ileri evredeki hastaların yüksek mortalite, düşük sağkalım oranları olduğu görülmektedir, yapılacak daha kapsamlı bir çalışmada trombosit düşüklüğünün düşük sağkalım ve yüksek mortalite ile ilişkisini gösterilebileceği düşünülmektedir.

Kemik iliği biyopsisi tanı için zorunlu olmamakla birlikte yapılan hastalarda patoloji sonuçları nodüler infiltrasyon, diffüz infiltrasyon ve infiltrasyon yok şeklinde kategorize edildiğinde biyopsi yapılan 13 hastanın 1'inde (%1) patolojik incelemesinde infiltrasyonun görülmediği, 8 hastada (%8,3) nodüler tarzda, 4 hastada (%4,2) ise diffüz kemik iliği infiltrasyonu olduğu görüldü. Kemik iliği tutulum paternine göre hayatını kaybeden

hastalar ile hayatta olan hastaların kemik iliği tutulum paterni değerlendirildiğinde anlamlı ilişki saptanmadı ($p < 0,362$). Verilerin yetersiz ve uygunsuz olması nedeniyle sağkalım analizleri yapılamamıştır. Rozman ve arkadaşlarının KLL tanılı 329 hastada yapmış oldukları çalışmada ilk biyopsilerde 128 hastada (%39) diffüz, 201 hastada (%61) non-diffüz kemik iliği infiltrasyonu saptanmış olup kemik iliği infiltrasyon tipinin sağkalımı etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olduğu görülmüştür (134). Orfao ve arkadaşlarının yaptığı 100 hastayı kapsayan bir çalışmada 41 hastada diffüz (%41), 59 hastada non-diffüz (%59) kemik iliği infiltrasyon paterni saptanmış olup diffüz hasta grubunda konstitusyonel semptomların, lenfadenopati, splenomegali, hepatomegali, anemi, trombositopeni ve B lenfositozunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptanmıştır (135). Kemik iliği biyopsisi KLL tanısında zorunlu olmadığından, bazı hastalarda ayırıcı tanı için uygulandığından bizim çalışmamızda tüm hastalarda kemik iliği biyopsisi yapılmamıştır. Yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde hastalara erken evre de bile olsa hem hastanın risk durumunu belirlemek ve erken tedaviye karar vermek için hem de tedavi alacak hastaların tedavi sonrası yanıt durumlarını daha doğru değerlendirebilmek için kemik iliği patolojisinin görülmesi faydalı olabilmektedir.

Çalışmamızdaki hastaların B semptomlarının varlığı incelendiğinde tanı anında hastaların 22'sinde (%22,9) B semptomunun var olduğu, 74'ünde (%77,1) B semptomu olmadığı saptandı, hastaların büyük çoğunluğunda B semptomu olmadığı görüldü. Tanı anında, eski hasta kayıtları incelendiğinde birçok hastanın B semptomunun olmaması bize iki konu hakkında bilgi verebilir. Lenfositoz nedeniyle tetkik edilen ve KLL tanısı alan hastalar B semptomu olmadan da prezente olabilirler ve bu nedenle izole lenfositozu olan her hasta, semptom olmaksızın da mutlaka tanısız amaçlı KLL hastalığı açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca hasta kayıt sisteminde eksiklikleri de düşündürebileceği için, lenfositoz ile başvuran tüm hastaların sistem sorgulaması eksiksiz yapılmalı ve B semptomu varlığı açısından da dikkatli bir şekilde tüm hastalar değerlendirilmelidir.

Splenomegalinin hastaların 33'ünde (%34,4), hepatomegalinin ise 17'sinde (%17,7) var olduğu görüldü. Mortalite ile splenomegali ve hepatomegali ilişkisi ayrı ayrı incelendiğinde hayatını kaybeden hastalarda splenomegali görülme oranı %58,8, yaşayan hastalarda splenomegali görülme oranı %29,1 olarak hesaplandı. Hayatını kaybeden hastalarda splenomegali oranı yaşayan hastalardakine daha fazla olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,040$). Yapılan sağkalım analizinde ise splenomegalisi

olan hastaların ortalama yaşam süresinin ($48,56 \pm 7,70$ ay) splenomegalisi olmayan hastaların ortalama yaşam süresinden ($87,25 \pm 5,23$ ay) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğu saptandı ($p=0,017$). Splenomegali varlığına göre tedavisiz sağkalım incelendiğinde, splenomegalisi olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinin ($35,83 \pm 6,29$ ay) splenomegalisi olmayan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinden ($85,93 \pm 5,92$ ay) istatistiksel olarak daha kısa olduğu görüldü bu değer istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ($p=0,002$).

Hepatomegali görülme oranı hayatını kaybeden hastalarda %23,5 , yaşayan hastalarda %16,5 olarak saptandı. Hayatını kaybeden hastalarda hepatomegali oranı yaşayan hastalardakine göre daha fazla olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,493$). Hepatomegalisi olan hastaların ortalama yaşam süresinin ($43,57 \pm 5,73$ ay) hepatomegalisi olmayan hastaların ortalama yaşam süresinden ($78,96 \pm 5,95$ ay) kısaydı, ancak istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p=0,483$). Hepatomegalisi olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinin ($38,76 \pm 8,00$ ay) hepatomegalisi olmayan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinden ($75,35 \pm 7,05$ ay) istatistiksel olarak daha kısa olduğu görüldü ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p=0,317$). De Faria ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise splenomegali sıklığı %39,7 iken hepatomegali %32,9 saptanmış ve univariate analizde splenomegali ve hepatomegali ile toplam sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$) (133). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında ise splenomegali ve hepatomegalinin varlığı ile toplam sağkalımı süresinde kısalma olduğu bildirilmiştir (127). KLL hastalarında organomegalinin mortalite ve sağkalım ile ilişkisi bazı çalışmalarda mortalite ve sağkalım ile ilişkili olarak saptanmış bazı çalışmalarda ise ilişki saptanamamıştır, bizim çalışmamızda ise splenomegalinin varlığı mortaliteyi anlamlı derecede artırdığı , toplam ve tedavisiz sağkalım sürelerini anlamlı derecede kısalttığı saptanmış olup hepatomegali ile herhangi anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bu çalışmalar KLL hastaların takibinde organomegalinin hastalığın evresini belirleyen ve tedavi endikasyonu olabilen faktörlerden biri olduğundan hastalarda fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile varlığı verifiye edilmeli ve sıkı takip edilmelidirler.

Sitogenetik analiz hasta dosyaları incelendiğinde tüm hastalara yapılmazken kişiden kişiye yapılan analizler farklıydı, bu sebeple 17p sitogenetik analiz yapılan hastalardan 26 hastanın 6'sında(%23,07) pozitif, del11q çalışılan 8 hastanın 1'inde(%12,5) del11q pozitif

saptandı. IgHV mutasyonu çalışılan 18 hastanın hepsi negatif olarak değerlendirilmiştir. Del13q çalışılan 15 hastanın 2'sinde (%13,3) pozitif olarak saptanmıştır. T6-14 çalışılan 31 hastanın hepsi negatif olarak saptanmıştır. Trisomi12 çalışılan 16 hastanın 1'inde(%6,25) pozitif olarak saptanmıştır. T11-14 çalışılan 33 hastanın 1'inde (%3,03) pozitif olarak saptanmıştır. 17p ve 11q mutasyon analizlerinin yaşayan hastalar ile hayatını kaybeden hastalar arasında mortalite ile ilişkisi incelendiğinde anlamlı ilişki bulunmadı (sırası ile $p=0,080$ $p=1,000$). Ancak mutasyon analizleri ile sağkalım analizi verilerin yetersiz dağılımı ve az sayıda hastaya yapılması nedeniyle incelenemedi. Mutasyon analizlerinde KLL tanılı hastalarda sitogenetik faktörlere göre risk gruplaması çok iyi bir şekilde yapılmıştır ve bu nedenle hastaların tanı anında mutlaka sitogenetik tetkiklerinin çalışılması gereklidir. Bizim hasta grubumuzda, her hastada bu tetkiklerin olmamasının nedenleri, laboratuvar imkanlarının yetersizliği, PCR ve FISH imkanlarının her zaman mümkün olmaması, tanı anında tedavi ihtiyacı bulunmayan hastalarda tetkik isteminin yapılmaması veya gözden kaçırılması, hasta uyumsuzluğu ve poliklinik yoğunluğu olabilir. Tüm bu sorunların çözümü ile birlikte yeni tanı alan tüm KLL hastalarında sitogenetik tetkiklerin düzenli bir şekilde gerçekleştirilmesi hasta takibini daha kolay kılacaktır.

Çalışmamızda 80 hastada periferik kanda CD38 ekspresyon düzeyine bakıldı. CD38 düzeyi $> \%20$ olan hastalar pozitif kabul edildi. Akım sitometrik incelemede CD38 bakılan 80 hastanın 39'unda (%48,8) pozitif saptanırken, 41'inde (%51,2) ise negatif saptandığı görüldü. Mortalite analizinde CD38 pozitifliğinin mortalite ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı görüldü. İbrahim ve arkadaşlarının yaptıkları 218 KLL hastasında CD38 ekspresyonunun prognostik önemini araştırdıkları çalışmada CD38 pozitifliği saptanan (%43) hastalarda daha kısa sağkalım süresi, daha sık lenf nodu infiltrasyonu ve hepatomegali, daha düşük hemoglobin düzeyi ve daha yüksek $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi görüldüğü, hastaların evreden bağımsız olarak daha agresif bir hastalığa sahip olduğu bildirilmiştir (136). Damle ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise CD38 pozitif olan hastalarda IgVH mutasyonunun görülmediği ve kötü prognoza sahip oldukları bulundu (33). Çalışmamızda CD38 pozitifliği ile toplam ve tedavisiz sağ kalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak KLL hastalarında prognostik öneminden dolayı tüm hastalara CD38 bakılması önerilmektedir.

Çalışmamızda periferik kandan bakılan bir diğer parametre ise ZAP70 ekspresyonuydu. Düzeyi > %20 olan hastalar pozitif kabul edildi. ZAP70 düzeyinin 65 hastada bakıldığı, bu hastaların 2'sinde (%3,1) pozitifken 63'ünde (%96,9) negatif saptandığı görüldü. Mortalite analizinde ZAP70 pozitifliğinin mortalite ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı görüldü. ZAP70 pozitifliğinin verilerin yetersiz olması sadece 2 hastada pozitif olması nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Ancak KLL hastalarında prognostik öneminden dolayı tüm hastalara ZAP70 bakılması önerilmektedir.

Çalışmamızdaki sonuçlardan biri de birinci basamakta hastaların aldıkları kemoterapi kür sayıları ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmasıydı. Yaşayan hastaların 1. basamakta aldıkları kemoterapilerin ortanca kür sayıları 6,00 (4,00-6,00) kür, hayatını kaybeden hastaların 1. basamakta aldıkları ortanca kür sayısından 2,50 (1,00-5,00) kür daha yüksek olarak saptanmış olup her ikisi için de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p=0.025$).

KLL ile otoimmün sorunların birlikteliği bilinmektedir. Çalışmamızdaki hastaların 1'inde (%1) otoimmün hemolitik anemi (OİHA), 1'inde (%1) immün trombositopeni (İT) gelişmiş olduğu görüldü. OİHA ve İT gelişimi ile mortalite ve sağkalım analizlerinin yapılması için hasta sayısı az ve veriler uygun olmadığından analiz yapılamadı. Visco ve arkadaşlarının yaptığı 1278 hastayı içeren çok merkezli çalışmada OİHA %3,6 ITP %5 sıklığında bulundu ve ITP'si olan hastalarda OS süresinin daha kısa olduğu görüldü (137). Moreno ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 961 hastanın 49'unda (%5,1) OİHA, 20'sinde (%2,1) İT, 1'inde (%0,1) Evans sendromu saptandığı, sağkalım ile immünsitopeni arasında anlamlı ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (138). KLL zeminde gelişen majör iki otoimmün sitopeni olan OİHA ve İT oranlarının çalışmamızda, diğer çalışmalara göre düşük oranlarda olduğu görüldü.

Hasta popülasyonu incelendiğinde, sadece %33'ünde tedavi ihtiyacı geliştiği görülmektedir. Bu oldukça düşük bir oran olup, hastalığın doğası ile ilişkili olabileceği gibi düzenli hastaların düzenli aralıklarla poliklinik muayenesi ve rutin laboratuvar takipleri nedeniyle, tedaviye ihtiyacı olan hastaların daha iyi belirleniyor olduğunu da gösterebilir. Tedavi alan hastaların çok az biri kısmında ikinci sıra ve üçüncü sıra tedavi ihtiyacı geliştiği görülmüştür ve bu ilk sıra tedavi takibinin iyi yapılmasını, hastaların tedavi uyumunu ve günümüzde halen geçerli olan fludarabin-rituksimab-siklofosamid

protokolünün etkinliğini gösteriyor olabilir.



6.SONUÇ

Kronik lenfositer lösemi, patofizyolojisi çok iyi bir şekilde ortaya konulmuş ve mevcut tedavi modelleri ile umut vaat eden sonuçlara sahip, sıklıkla iyi prognozlu olarak değerlendirilebilecek hematolojik bir malignitedir. Ayrıca, iyi ve kötü prognostik faktörlerin tanı anında belirlenmesi klinik takibi daha kolay kılacak ve tedavi ihtiyacı gelişen hastaların belirlenmesinde klinisyene yardımcı olacaktır.

Çalışmamızdaki verilerin Türkiye'de diğer merkezlerin verileri ve dünya verileri ile karşılaştırıldığında ortanca yaşın benzer olduğu, erkek hasta sayısının diğer çalışmalarda olduğu gibi belirgin fazla olduğu, eski çalışmaların aksine ileri evre hasta oranının daha düşük olduğu ve erken evrede yakalanan hasta sayısının fazla olduğu saptanmıştır. Yapılan mortalite analizinde geleneksel prognostik parametrelerden ileri yaş, ileri Rai evresinin yanında, splenomegali varlığı, 1. basamakta verilen kemoterapi kür sayıları, hemoglobinin düşüklüğü, albümin düşüklüğü, 1.basamakta alınan kemoterapi kür sayısı, beta2 mikroglobulin yüksekliği, kreatin yüksekliği, tedavi almış olma durumu mortaliteyi anlamlı düzeyde etkilediği gösterilmiştir. Toplam sağkalım analizinde ise ileri yaş, ileri Rai evresi, LDH yüksekliği, splenomegali varlığı ile toplam sağkalım süresinde anlamlı düzeyde azalttığı tespit edilmiştir. Tedavisiz sağkalımın ise geleneksel prognostik faktörler olan ileri yaş, ileri Rai evresi ve LDH yüksekliğinin yanında splenomegali varlığı, hemoglobinin düşüklüğü gibi faktörlerden etkilendiği görülmüştür.

Klasik tedavi yaklaşımlarına ek olarak, günümüzde, gerek oral yolla kullanılacak tirozin kinaz inhibitörleri, gerekse yeni kuşak monoklonal antikörlerin de klinik kullanımda yer edinmesi, önümüzdeki günlerde KLL tedavisi ile ilgili değişiklikleri de beraberinde getireceği kuşkusuzdur. Bu yeni tedavi yöntemleri arasında ibrutinib, obinituzumab ve venetoklaks sayılabilir. Bu tedavi yaklaşımları son bir sene içerisinde klinik kullanımda sıklıkla kendine yer bulmuştur fakat çalışmamızda 2005 yılından itibaren takip edilen hastaların da bulunması nedeniyle, henüz yeni tedavi yöntemlerine ait klinik veriler tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu nedenle önümüzdeki yıllarda, bu yeni ajanların da etkinlik, yanıt, yan etki değerlendirmelerinin de yapılması gerekmektedir. Bu analizler, KLL tedavisinde önemli değişikliklere neden olabilir ve klinik yaklaşımı değiştirebilir.

Mevcut veriler incelendiğinde rituksimab- fludarabin- siklofosfamid rejiminin klinik olarak başarısı kuşkusuzdur fakat çoklu ilaç ile ilişkili yan etki gelişim riskinin yüksek

olmasından dolayı uzun süreli takip gerekli olmaktadır. Yeni tedavi yöntemlerinin klinik kullanımında kendilerine daha çok yer bulması ve karşılaştırmayı mümkün kılacak hasta sayılarına ulaşılması ile birlikte, FCR protokolü ile karşılaştırmalı veriler elde etmemiz önümüzde yıllarda ancak mümkün olacaktır.

Sonuç olarak, yeni tedavilerin karşısında FCR protokolü halen güçlü bir alternatif olarak yerini korumaktadır. Hastaların yakın klinik takibi, tüm hastalarda risk profilinin belirlenmesi, tedavi endikasyonu olan hastalarda tedavi ile optimal yanıt oranlarının elde edilmesi için geleneksel ve yeni çalışmalarla ortaya konmuş prognostik faktörler bakılmalıdır. Bizim çalışmamızdaki hastalarda gelişmiş sitogenetik analizlerin ve prognostik belirteçlerin tanı anında kullanılabilmesi mümkün olmamıştır. Bu durumların sağlanması mortaliteyi azaltarak, toplam sağ kalım sürelerinin arttırılmasına katkıda bulunacak ve KLL yönetiminde yüz güldürücü sonuçların alınmasını sağlayacaktır.

7.ÖZET

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ HEMATOLOJİ BÖLÜMÜNDE TAKİP EDİLEN KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARININ GENEL KLİNİK DEĞERLENDİRMESİ

Dr.Fatih KAYA, Uzmanlık Tezi, KOCAELİ, 2021

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Kocaeli Üniversite Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İZMİT/KOCAELİ

Amaç: KLL ogun B lenfositlerin periferik kan, kemik iliği ve lenfoid dokularda anormal birikimiyle karakterize, değişken klinik özelliklere sahip, daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkmakla birlikte genç hastalarda da görülebilen lenfoproliferatif bir hastalıktır.Çalışmamızda 2005-2019 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen 96 hastanın demografik verileri, mortalite ilişkisi, tedavi yanıtları ve toplam ve tedavisiz sağ kalım analizlerinin yapılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: KLL tanısıyla Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniğince takip edilen 96 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ,akım sitometri analizleri (ZAP70, CD38) , sitogenetik analizleri, kemik iliği tutulum paterni, tedavi yanıt durumları, mortalite, tedavisiz sağkalım (TFS) ve total sağkalım (OS) analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızdaki hastaların yaşları dağılımına bakıldığında yaşları en düşük 34 en yüksek 90 olarak tespit edilmiş olup hastaların yaş ortalaması $65,56 \pm 11,98$ olarak saptandı. Cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde ise erkek/kadın oranı 2,55/1 olarak saptandı. Hastaların %82,3'ünün yaşamakta olduğu %17,7 sinin hayatını kaybettiği görüldü. Yapılan mortalite analizinde ileri yaş, hemogloblin düzeyinin düşüklüğü, albumin düşüklüğü, splenomegali olması, beta2 mikroglobulin yüksekliği, kreatin yüksekliği, tedavi almış olma durumu, rai evresi yüksekliği, 1.seri tedavideki kür sayısının düşüklüğü ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı. Yapılan univariate sağkalım analizinde ise toplam sağkalım süresini anlamlı düzeyde kısaltan faktörlerin yaşın 64'ten büyük olması, LDH yüksekliği, splenomegali olması, Rai evresi yüksekliği olduğu saptandı. Yapılan bir diğer sağkalım analizinde yaşın 64' ten büyük olması, hemogloblin düzeyinin $<13,0$ gr/dL olması, tedavi almış olma durumu, LDH yüksekliği, splenomegali, rai evre yüksekliği tedavisiz sağkalım süresini anlamlı düzeyde kısalttığı tespit edildi. Rai

evrelemesine göre evre arttıkça mortalitenin anlamlı düzeyde arttığı, tedavisiz ve toplam sağkalım sürelerinin anlamlı düzeyde kısaldığı tespit edildi. Yine önemli bir fizik muayane bulgusu olan splenomegali olma durumu, hastalarda mortalitenin anlamlı düzeyde arttırdığını, tedavisiz ve toplam sağkalım sürelerini anlamlı düzeyde kısalttığı tespit edildi. Sıklıkla ileri yaşta görülen KLL de yaş arttıkça mortalitenin anlamlı düzeyde arttığı, tedavisiz ve toplam sağkalım sürelerini anlamlı düzeyde kısaldığı tespit edildi.

Sonuç: Yeni tedavi rejimlerinin karşısında FCR protokolü halen güçlü bir alternatif olarak yerini korumaktadır. Hastaların yakın klinik takibi, tüm hastalarda risk profilinin belirlenmesi, tedavi endikasyonu olan hastalarda tedavi ile optimal yanıt oranlarının elde edilmesi için geleneksel ve yeni çalışmalarla ortaya konmuş prognostik faktörler bakılmalıdır. Bizim çalışmamızdaki bazı hastalarda gelişmiş sitogenetik analizlerin ve prognostik belirteçlerin tanı anında kullanılabilmesi mümkün olmamıştır. Bu durumların sağlanması mortaliteyi azaltarak, toplam sağ kalım sürelerinin artırılmasına katkıda bulunacak ve KLL yönetiminde yüz güldürücü sonuçların alınmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Lösemi , Prognoz , Sağkalım

8.ABSTRACT

GENERAL CHARACTERISTICS AND CLINICAL EVALUATION OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA FOLLOWED IN KOCAELI UNIVERSITY HEMATOLOGY SCIENCE CLINIC

Dr.Fatih KAYA, Specialization Thesis, KOCAELI, 2021

Kocaeli University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine

Kocaeli University Hospital Department of Internal Medicine IZMIT/KOCAELI

Objective: Chronic lymphocytic leukemia is a lymphoproliferative disease characterized by the accumulation of mature lymphocytes in the blood and lymphoid tissues, which occurs mostly in older ages. In our study, it was aimed to perform demographic data, mortality relationship, treatment responses, and total and treatment-free survival analyzes of 96 patients followed by Hematology Department of Kocaeli University Medical Faculty between 2005-2019.

Method and Materials: The clinical files and archive histories of 96 patients who were followed up by Kocaeli University Medical Faculty Hematology Clinic with the diagnosis of CLL were analyzed retrospectively. Clinical and laboratory features, flow cytometry analysis (ZAP70, CD38), cytogenetic analysis, bone marrow involvement pattern, treatment response status, mortality, treatment-free survival (TFS) and total survival (OS) analysis were performed.

Results: Regarding the age distribution of the patients in our study, the ages were determined as the lowest 34 and the highest 90, and the mean age of the patients was 65,56 \pm 11,98. When the gender distribution was evaluated, the male / female ratio was found to be 2,55/1. It was seen that 82,7% of the patients were alive, 17,7% were dead. In the mortality analysis, advanced age, low hemoglobin level, low albümin level, splenomegaly, beta 2 microglobulin height , creatine height, treatment status, rai stage height, low number of cures in the first treatment and mortality. In the univariate survival analysis, the factors that significantly shortened the total survival time were found to be above 64 years of age, LDH elevation, splenomegaly, and Rai stage elevation. The other survival analysis is treatment free survival analysis , in this analysis the age is above 64, hemoglobin level below <13,0 gr/dL, the condition of being treated, the height of LDH, splenomegaly, and the height of rai stage were found to significantly shorten the treatment free survival.

According to Rai staging, the mortality increased significantly as the stage increased, and the total duration of treatment and treatment was shortened significantly. Again, it was found that splenomegaly, which is an important physical examination finding, significantly increases mortality in patients, significantly reduces the duration of treatment and total survival.

Conclusion: FCR regimen is the strongest protocol against the new treatment regimens. Determining the traditional and new prognostic factors must be done for the following the patient closely, optimal evaluation of risk status and treating the patient properly according to their correct indication. In some patients in our study, it was not possible to use advanced cytogenetic analysis and prognostic markers. Ensuring all of these conditions contribute the low mortality and increase the total survival and it will ensure satisfying results in CLL management.

Key Words; Leukemia, Prognosis, Survival

9.KAYNAKLAR

1. Soneji S, Huang S, Loose M, Donaldson IJ, Patient R, Göttgens B, et al. Inference, validation, and dynamic modeling of transcription networks in multipotent hematopoietic cells. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1106: 30-40.
2. Medina K, Singh H. Genetic networks that regulate B lymphopoiesis. *Current Opinion in Hematology*. 2005; 12(3): 203-9.
3. Hoffman R, Benz JE Jr, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop H. *Hematology. Basic principles and practice*. 5th edition. Philadelphia : Churchill Livingstone, Elsevier; 2009.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375- 90.
5. Yee KW, O'Brien SM. Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proc* 2006;81: 1105-1129.
6. Sgambati M, Devesa SS, and Linet MS. Chronic lymphocytic leukemia: epidemiologic, familial and genetic aspect. In: Chelson B (ed) *Chronic lymphoid leukemia: Scientific Advances and Clinical Developments* New York: Marcel Dekker, Inc. 2001: 33-62.
7. Hernández JA, Land KJ, McKenna RW. Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. *Cancer* 1995; 75:381.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2020*. *CA Cancer J Clin* 2020; 70:7.
9. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *European journal of cancer care* 2004; 13(3): 279-87.
10. Hoffman R., Benz E. J. *Hematology Basic Principles And Practice*, 2012.
11. Kobayashi T, Kita K, Ohno T, Shirakawa S. [Chronic lymphocytic leukemia in Japan]. *Rinsho Ketsueki* 1990; 31:554.
12. Yang C, Zhang X. Incidence survey of leukemia in China. *Chin Med Sci J* 1991; 6:65.
13. Fleming AF. The epidemiology of lymphomas and leukaemias in Africa--an overview. *Leuk Res* 1985; 9:735.
14. Fitzmaurice C, Allen C, et al. *Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability- Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Bu.*

15. Pamuk ON, Pamuk GE, Soysal T, Ongören S, Başlar Z, Ferhanoğlu B, et al. *Chronic lymphocytic leukemia in Turkey: experience of a single center in Istanbul. South Med J* 2004;97(3):240-5.
16. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. *Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer* 2011; 105:1684.
17. Capalbo S, Trerotoli P, Ciancio A, Battista C, Serio G, Liso V. *Increased risk of lymphoproliferative disorders in relatives of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: relevance of the degree of familial linkage. European journal of haemato.*
18. Kikushige Y, Fumihiko Ishikawa F, Miyamoto T, Shima T, Urata S, Yoshimoto G, et al. *Self-Renewing Hematopoietic Stem Cell Is the Primary Target in Pathogenesis of Human Chronic Lymphocytic Leukemia. Cancer cell* 2011; 20(2): 246-59.
19. Lanasa MC. *Novel insights into the biology of CLL. Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010:70-6.
20. Stevenson FK, Krysov S, Davies AJ, Steele AJ, Packham G. *B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia Blood* 2011; 118(16): 4313-4320.
21. Stamatopoulos K, Belessi C, Moreno C, Boudjograh M, Guida G, Smilevska T, et al. *Over 20% of patients with chronic lymphocytic leukemia carry stereotyped receptors: pathogenetic implications and clinical correlations. Blood* 2007; 109(1): 259–270.
22. Wickremasinghe RG, Prentice AG, Steele AJ. *Aberrantly activated antiapoptotic signalling mechanisms in chronic lymphocytic leukaemia cells: clues to the identification of novel therapeutic targets. Br J Haematol.* 2011; 153(5): 545-56.
23. Messmer BT, Messmer D, Allen SL, Kolitz JE, Kudalkar P, Cesar D, Murphy EJ, et al. *In vivo measurements document the dynamic cellular kinetics of chronic lymphocytic leukemia B cells. J Clin Invest* 2005; 115(3): 755-764.
24. Hallek M, Cheson B. D., Catovsky D. *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphoid leukemia. Blood.* 2008; 111: 5446-5456.
25. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. *The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood* 2011; 117(19): 5019-32.
26. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M et al. *Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. The New England journal of medicine* 2008; 359(6): 575-83.
27. McConkey DJ, Chandra J, Wright S, Plunkett W, McDonnell TJ, Reed JC et al. *Apoptosis sensitivity in chronic lymphocytic leukemia is determined by endogenous endonuclease content and relative expression of BCL-2 and BAX. Journal of immunology* 1996; 156.

28. Kitada S, Andersen J, Akar S, Zapata JM, Takayama S, Krajewski S et al. Expression of apoptosis-regulating proteins in chronic lymphocytic leukemia: correlations with *In vitro* and *In vivo* chemoresponses. *Blood* 1998; 91(9): 3379-89.
29. Meinhardt G, Wendtner CM, Hallek M. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia: factors and signaling pathways regulating cell growth and survival. *Journal of molecular medicine* 1999; 77(2): 282-93.
30. Barragan M, Bellosillo B, Campas C, Colomer D, Pons G, Gil J. Involvement of protein kinase C and phosphatidylinositol 3-kinase pathways in the survival of B- cell chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood* 2002; 99(8): 2969-76.
31. Furman RR, Asgary Z, Mascarenhas JO, Liou HC, Schattner EJ. Modulation of NF- kappa B activity and apoptosis in chronic lymphocytic leukemia B cells. *Journal of immunology* 2000; 164(4): 2200-6.
32. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94(6): 1848-54.
33. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94(6): 1840-7.
34. Shanafelt TD, Geyer SM, Kay NE. Prognosis at diagnosis: integrating molecular biologic insights into clinical practice for patients with CLL. *Blood* 2004; 103(4): 1202-10.
35. Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Wiestner A, Rosenwald A, Thomas PW et al. ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2004; 363(9403): 105-11.
36. Calin GA, Croce CM. Genomics of chronic lymphocytic leukemia microRNAs as new players with clinical significance. *Seminars in oncology* 2006; 33(2): 167-73.
37. Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, Di Leva G, Shimizu M, Wojcik SE et al. A MicroRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine* 2005; 353(17): 1793- 801.
38. Hockenbery D, Nunez G, Milliman C, Schreiber RD, Korsmeyer SJ. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* 1990; 348(6299): 334-6.
39. Hanada M, Delia D, Aiello A, Stadtmauer E, Reed JC. bcl-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1993; 82(6): 1820-8.
40. Wang L, Lawrence MS, Wan Y, Stojanov P, Sougnez C, Stevenson K et al. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine* 2011; 365(26): 2497-506.

41. Dohner H, Fischer K, Bentz M, Hansen K, Benner A, Cabot G et al. p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood* 1995; 85(6): 1580-9.
42. Wattel E, Preudhomme C, Hecquet B, Vanrumbeke M, Quesnel B, Dervite I et al. p53 mutations are associated with resistance to chemotherapy and short survival in hematologic malignancies. *Blood* 1994; 84(9): 3148-57.
43. Cordone I, Masi S, Mauro FR, Soddu S, Morsilli O, Valentini T et al. p53 expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia: a marker of disease progression and poor prognosis. *Blood* 1998; 91(11): 4342-9.
44. Broker BM, Klajman A, Youinou P, Jouquan J, Worman CP, Murphy J et al. Chronic lymphocytic leukemic (CLL) cells secrete multispecific autoantibodies. *Journal of autoimmunity* 1988; 1(5): 469-81.
45. Borche L, Lim A, Binet JL, Dighiero G. Evidence that chronic lymphocytic leukemia B lymphocytes are frequently committed to production of natural autoantibodies. *Blood* 1990; 76(3): 562-9.
46. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine* 2005; 352(8): 804-15.
47. Plater-Zyberk C, Maini RN, Lam K, Kennedy TD, Janossy G. A rheumatoid arthritis B cell subset expresses a phenotype similar to that in chronic lymphocytic leukemia. *Arthritis and rheumatism* 1985; 28(9): 971-6.
48. Kipps TJ, Carson DA. Autoantibodies in chronic lymphocytic leukemia and related systemic autoimmune diseases. *Blood* 1993; 81(10): 2475-87.
49. Rozman C., Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1995;333(16):1052–1057.
50. Rodrigues CA, Gonçalves MV, Lorand Metze IGH et al. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016;38(4):346– 357.
51. Bergsagel DE. The chronic leukemias: a review of disease manifestations and the aims of therapy. *Can Med Assoc J* 1967; 96:1615.
52. Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *Br J Haematol* 2011; 154:14.
53. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, Vaugier G, Potron G, Colona P, Oberling F, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981 Jul 1.48;198-206.

54. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46:219.
55. Agnew KL, Ruchlemer R, Catovsky D, et al. Cutaneous findings in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol* 2004; 150:1129.
56. Weed RI. Exaggerated Delayed Hypersensitivity To Mosquito Bites In Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 1965; 26:257.
57. Strati P, Uhm JH, Kaufmann TJ, et al. Prevalence and characteristics of central nervous system involvement by chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2016; 101:458.
58. Favre G, Courtellemont C, Callard P, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis, chronic lymphocytic leukemia, and cryoglobulinemia. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:391.
59. Nabhan C, Rosen ST. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review. *JAMA*. 2014 Dec 3;312(21):2265-76.
60. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M, Filella X, Pereira A, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood*. 2010;116(23):4771-6.
61. Diehl LF, Ketchum LH. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol*. 1998;25(1):80-97.
62. Sarris K, Maltezas D, Kouleris E, Bartzis V, Tzenous T, Sachanas S, et al. Prognostic Significance of Serum Free Light Chains in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Adv Hematol*. 2013; 2013: 359071.
63. Tsai HT, Caporaso NE, Kyle RA, et al. Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. *Blood* 2009; 114:4928.
64. Schnaiter, A., Paschka, P., Rossi, M., Zenz, T., Bühler, A., Winkler, D., et al., 2013. NOTCH1, SF3B1, and TP53 mutations in fludarabine-refractory CLL patients treated with alemtuzumab: results from the CLL2H trial of the GCLLSG. *Blood* 122 (7), 1266-.
65. Alapat, D., Coviello-Malle, J., Owens, R., Qu, P., Barlogie, B., Shaughnessy, J.D., Lorsbach, R.B., 2012. Diagnostic usefulness and prognostic impact of CD200 expression in lymphoid malignancies and plasma cell myeloma. *Am. J. Clin. Pathol.* 137 (1), 9.
66. Oscier D, Dearden C, Erem E, Fegan C, Follows G, Hillmen Pet al; Writing group: On behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol*. 20.

67. Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, Morilla AM, Morilla RM, Owusu- Ankomah KA, et al. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *American Journal of Clinical Pathology* 1997; 108(4): 378–82.
68. Rozman, C., et al., Bone marrow histologic pattern--the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood*, 1984. 64(3): p. 642-8.
69. Hodgson, K., Ferrer, G., Pereira, A., Moreno, C., Montserrat, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *Br. J. Haematol.* , 2011.154 (1), 14–22.
70. Zent, C.S., Kay, NE. et al. Autoimmune complications in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Best Pract. Res. Clin. Haematol*,2010. 23 (1), 47–59.
71. Dearden, C. et al,. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr.* 2008, 450–456.
72. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46(2): 219--34.
73. Binet JL, Lepoprier M, Dighiero G, Charron D, D'Athis P, Vaugier G, et al. A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. *Cancer* 1977; 40(2): 855–64.
74. Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood* 2003;101:4944- 4951.
75. Malavasi F, Deaglio S, Damle R, Cutrona G, Ferrarini M,Chiorazzi N. CD38 and chronic lymphocytic leukemia: a decade later. *Blood*. 2011;118(13):3470–8.
76. Gattei V, Bulian P, Del Principe MI, Zucchetto A, Maurillo L,Buccisano F, et al. Relevance of CD49d protein expression as overall survival and progressive disease prognosticator in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;111(2):865–73.
77. Perbellini O, Falisi E, Giaretta I, Boscaro E, Novella E, Facco M,et al. Clinical significance of LAIR1 (CD305) as assessed by flow cytometry in a prospective series of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*.2014;99(5):881–7.
78. Shanafelt TD, Geyer SM, Kay NE. Prognosis at diagnosis: integrating molecular biologic insights into clinical practice for patients with CLL. *Blood* 2004; 103(4): 1202-10.
79. Molica S, Alberti A. Prognostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1987; 60(11): 2712-6.
80. Hallek M, Wanders L, Ostwald M, Busch R, Senekowitsch R, Stern S et al. Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leukemia & lymphom.*

81. Fayad L, Keating MJ, Reuben JM, O'Brien S, Lee BN, Lerner S et al. Interleukin- 6 and interleukin-10 levels in chronic lymphocytic leukemia: correlation with phenotypic characteristics and outcome. *Blood* 2001; 97(1): 256-63.
82. Rossi D, Cerri M, Capello D, Deambrogi C, Rossi FM, Zucchetto A et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *British journal of haematology* 2008; 142(2): 202-15.
83. Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, Knauf W, Dietzfelbinger H, Adorf D et al. Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonmoldering chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 93(5): 1732-7.
84. Magnac C, Porcher R, Davi F, Nataf J, Payelle-Brogard B, Tang RP et al. Predictive value of serum thymidine kinase level for Ig-V mutational status in B- CLL. *Leukemia* 2003; 17(1): 133-7.
85. 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;343(26):1910–6.
86. 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;114(5):957–64.
87. Chiorazzi N. Implications of new prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. *ASH Education Program Book.* 2012;2012(1):76–87.
88. Zenz T, Krober A, Scherer K, Habe S, Buhler A, Benner A, et al. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood.* 2008;112(8):.
89. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, Sozzi E, Cresta S, Rasi S, et al. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clin Cancer Res.* 2009;15(3):995–.
90. International C. L. L. I. P. I. working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016;17:779–790.
91. O'Brien SM, Keating MJ, MocarSKI ES. Updated Guidelines on the Management of Cytomegalovirus Reactivation in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Alemtuzumab. *Clinical Lymphoma and Myeloma* 2006; 7(2): 125- 130.
92. Yagci M, Acar K, Sucak GT, Aki Z, Bozdayi G, Haznedar R. A prospective study on chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in chronic HBs Ag carriers with hematologic malignancies and pre-emptive therapy with nucleoside analogues. *Leukemia &*

93. Keating, M.J., O'Brien, S., Albitar, M., Lerner, S., Plunkett, W., Giles, F., et al., 2005. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Onc.*
94. Ghia, P., Hallek, M., 2014. Management of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 99 (6), 965–972.
95. Hallek, M., Fischer, K., Fingerle-Rowson, G., Fink, A.M., Busch, R., Mayer, J., et al., 2010. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 376.
96. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, Koppler H, Kiehl MG, Soekler M, Schlag R, Kaiser UV, Kochling GRA, Ploger C, Gregor M, Plesner T, Trneny M, Fischer K, Dohner H, Kneba M, Wendtner CM, Klapper W, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, B.
97. Eichhorst, B.F., Busch, R., Stilgenbauer, S., Stauch, M., Bergmann, M.A., Ritgen, M., et al., 2009. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytosis.
98. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dilhuydy MS, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Dohner H, Langerak AW, Ritgen M, Kneba M, Asikanius E, Humphrey K, Wenger M.
99. Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hillmen P, Byrd J, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002; 99(10): 3554- 61.
100. Pettitt, A.R., Matutes, E., Oscier, D., 2006. Alemtuzumab in combination with high-dose methylprednisolone is a logical, feasible and highly active therapeutic regimen in chronic lymphocytic leukaemia patients with p53 defects. *Leukemia* 20 (8), 1441–1.
101. Pettitt, A.R., Jackson, R., Carruthers, S., Dodd, J., Dodd, S., Oates, M., et al., 2012. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: fi.
102. Lepretre, S., Aurran, T., Mahé, B., Cazin, B., Tournilhac, O., Maisonneuve, H., et al., 2012. Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytosis.
103. Furman, R.R., Sharman, J.P., Coutre, S.E., Cheson, B.D., Pagel, J.M., Hillmen, P., et al., 2014. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 370 (11), 997–1007.
104. Hillmen P. Using the biology of chronic lymphocytic leukemia to choose treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011; 104-9.

105. Castro, J.E., Sandoval-Sus, J.D., Bole, J., Rassenti, L., Kipps, T.J., 2008. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 22 (11), 2048–2053.
106. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabinerefractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010; 28(10): 1749-55.
107. Zenz T, Gribben JG, Hallek M, Döhner H, Keating MJ, Stilgenbauer S. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood* 2012; 119(18): 4101-7.
108. Magni, M., Di Nicola, M., Patti, C., Scimé, R., Mulé, A., Rambaldi, A., et al.,. Results of a randomized trial comparing high-dose chemotherapy plus Auto- SCT and R-FC in CLL at diagnosis. *Bone Marrow Transplant* 2014.49 (4), 485–491.
109. Dreger, P., Schetelig, J., Andersen, N., Corradini, P., van Gelder, M., Gribben, J., et al., 2014. Managing highrisk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood* 124 (26), 3841–3849.
110. Brown J. The treatment of Relapsed Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011; 110-8.
111. Tsiodras S, Samonis G, Keating MJ, Kontoyiannis DP. Infection and immunity in chronic lymphocytic leukemia. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic* 2000; 75(10): 1039-54.
112. Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, Koller C, Beran M, Robertson LE et al. Long- Term Follow-Up of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Receiving Fludarabine Regimens as Initial Therapy. *Blood* 1998; 92(4): 1165- 1171.
113. Faderl S, Coutré S, Byrd JC, et al. The evolving role of alemtuzumab in management of patients with CLL. *Leukemia.* 2005;19(12):2147-2152.
114. Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, et al. Impact of therapy with chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2001;19(16):3611-3621.
115. Laurenti L, Piccioni P, Cattani P et al. Cytomegalovirus reactivation during alemtuzumab therapy for chronic lymphocytic leukemia: incidence and treatment with oral ganciclovir. *Haematologica.* 2004 Oct;89(10):1248-52.
116. Molica S, Musto P, Chiurazzi F et al. Prophylaxis against infections with low- dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica.* 1996 Mar-Apr;81(2):121-6.
117. Jain P, O'Brien S. Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Oncology.* 2012;26(12):1146-1152.

118. Tsimberidou AM, O'Brien S, Kantarjian HM, Koller C, Hagemeister FB, Fayad L et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2006; 107(6): 1294-302.
119. Mauro FR, Foa R, Cerretti R, Giannarelli D, Coluzzi S, Mandelli F et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood* 2000; 95(9): 2786-92.
120. Solomon BM, Rabe KG, Slager SL, Brewer JD, Cerhan JR, Shanafelt TD. Overall and cancer-specific survival of patients with breast, colon, kidney, and lung cancers with and without chronic lymphocytic leukemia: a SEER population-based study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013;31(7): 930-7. : yazarı bilinmiyor.
121. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007; 109(11): 4679-85.
122. Demir V., Kahraman S. Kronik Lenfositik Lösemi Hastalarının Genel Klinik Değerlendirilmesi. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2012; 1: 9-19.
123. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *British journal of cancer* 2011; 105(11): 1684-92.
124. Gentile M, Mauro FR, Rossi D et al. Italian external and multicentric validation of the MD Anderson Cancer Center nomogram and prognostic index for CLL patients: analysis of 1502 cases. *British Journal of Haematology*, 2014, 167, 224-232.
125. Gentile M, Cutrona G, Neri A, Molica S, Ferrarini M, Morabito F. Predictive value of beta2-microglobulin (beta2-m) levels in chronic lymphocytic leukemia since Binet A stages. *Haematologica* 2009; 94(6): 887-8.
126. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007; 109(11): 4679-85.
127. Lee J, Dixon D, Kantarjian H, Keating M, Talpaz M. Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: a multivariate regression analysis of 325 untreated patients. *Blood* 1987; 69(3): 929-936.
128. Jaksic B, Vitale B. Total tumour mass score (TTM): a new parameter in chronic lymphocyte leukaemia. *British journal of haematology* 1981; 49(3): 405-13.
129. Rossi D, Cerri M, Capello D, Deambrogi C, Rossi FM, Zucchetto A et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *British journal of haematology* 2008; 142(2): 202-15.

130. Levis A, Ficara F, Marmont F et al. Prognostic significance of serum albumin in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 1991 Mar-Apr;76(2):113-9.
131. Medeni ŞS, Çetintepe T, Namdaroğlu S et al. Kronik Lenfositik Lösemi/Lenfoma Tanılı Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. *İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi (Medical Journal of İzmir Hospital)* 20 (3): 87-94, 2016.
132. Rodrigues CA, Gonçaves MV, Lorand Metze IGH et al. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016;38(4):346– 357.
133. de Faria JR, de Oliveira JS, Delbone de Faria RM et al. Prognosis related to staging systems for chronic lymphocytic leukemia. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 2000; 118(4):83-8.
134. Rozman C, Montserrat E, Rodriguez-Fernandez JM, Ayats R, Vallespi T, Parody R et al. Bone marrow histologic pattern--the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood* 1984; 64(3): 64.
135. Orfao A, Gonzalez M, Migue JS et al. Bone marrow histopathologic patterns and immunologic phenotype in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Blut* (1988) 57:19-23.
136. Ibrahim S, Keating M, Do KA, et al. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001 Jul 1;98(1):181-6.
137. Visco, C., et al., Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2008. 111(3): p. 1110-6.
138. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M, Filella X, Pereira A, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood*. 2010;116(23):4771–6.
139. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105:1684.
140. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. National Cancer Institute; Bethesda, MD:2009.