



T.C.
VAN YYÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARININ
GENEL KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ
YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ergin Turgut

UZMANLIK TEZİ
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR

VAN
2018

T.C.
VAN YYÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARININ
GENEL KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ
YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ergin Turgut

Tez Danışmanı
Dr. Öğretim Üyesi Ömer Ekinci

UZMANLIK TEZİ
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR

VAN
2018

TEŞEKKÜR

Bilgisi, deneyimi ve kılavuzluğu ile tez çalışmama büyük katkıda bulunan, sabrını esirgemeyen, tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Ömer Ekinci'ye teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime olan katkıları için İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Aslan, Doç. Dr. Rıfki Üçler, Doç. Dr. Yasemin Usul Soyoral, Dr. Öğretim Üyesi Saliha Yıldız, Dr. Öğretim Üyesi Sinan Demircioğlu, Dr. Öğretim Üyesi Nurhan Kalkan, Uzm. Dr. Ali Doğan, Uzm. Dr. Erkan Bilen'e teşekkür ederim.

Verilerin istatistiksel analizi ve tez yazımındaki katkıları için Hematoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Cengiz Demir'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak; eğitim ve meslek hayatımın her safhasında yanımda olan, hiçbir desteğini esirgemeyen anneme ve babama, hayatımı varlıklarıyla güzel kılan, zor bir zamanımda dünyaya gözlerini açan ve zaman zaman yalnız bırakmak zorunda kaldığım sevgili kızım Roza Elisa ve her koşulda desteği ile bana güç veren kıymetli eşim Çiçek'e; her zaman yanımda oldukları ve manevi desteklerini esirgemedikleri için teşekkür ederim.

Dr. Ergin Turgut

ÖZET

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARININ GENEL KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr Ergin Turgut, Uzmanlık Tezi, VAN, 2018.

Amaç: Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) değişken klinik özelliklere sahip, daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkmakla birlikte genç hastalarda da görülebilen lenfoproliferatif bir hastalıktır. KLL hastalarında risk durumunun ve prognozun optimal düzeyde tespiti için geleneksel prognostik faktörlerin yanında son yıllarda prognozu tahmin etmede yeni prognostik faktörler ve skorlama sistemleri araştırılmaktadır. Yeni moleküller ve tedavi rejimleri ile sağkalım ve mortalite oranlarında anlamlı iyileşmeler gözlenmektedir. Biz bu çalışmada KLL tanısı ile takipli hastalarda prognostik faktörlerin hastalarda prognoz ve risk durumunun tespitindeki etkinliğini ve uygulanan tedavi rejimlerinin sağkalım ve mortalite üzerine etkinliğini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniğince Ocak 2006 - Ocak 2018 yılları arasında takip edilen 131 KLL tanılı hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ile akım sitometri analizleri (CD38 ve CD5), sitogenetik analizleri (del(17p) ve del(11q)), kemik iliği tutulum paterni, laktat dehidrogenaz (LDH) ve $\beta 2$ (beta2) mikroglobulin düzeyleri ve tedavi yanıt durumlarına göre mortalite, tedavisiz sağkalım (TFS) ve total sağkalım (OS) analizi yapıldı.

Bulgular: Hastaların erkek/kadın oranının 2,5/1, ortanca yaşının 62 olduğu ve hastaların %25'inin 55 yaş altındaki bireylerden oluştuğu saptandı. Hastaların %73,3'ünün yaşamakta olduğu görüldü. Yapılan mortalite analizinde yaşın 64'ten büyük olması, hemoglobin düzeyinin $\leq 13,8$ g/dL, trombosit düzeyinin ≤ 130000 /mcL, albumin düzeyinin $\leq 4,1$ g/dL olması, LDH yüksekliği, hepatosplenomegali, B semptomu varlığı ve OİHA varlığı artmış mortalite ile ilişkili bulundu. Univariate sağkalım analizlerinde ise yaşın 64'ten büyük, hemoglobin düzeyinin $\leq 13,8$ gr/dL, trombosit düzeyinin ≤ 130000 /mcL, albumin düzeyinin $\leq 4,1$ g/dL, LDH yüksekliği, hepatosplenomegali, B semptomu ve OİHA varlığının tedavisiz sağkalım süresini anlamlı düzeyde kısalttığı tespit edildi. Toplam sağkalım süresini anlamlı düzeyde kısaltan faktörler ise hemoglobin düzeyinin $\leq 13,8$ gr/dL, trombosit düzeyinin ≤ 130000 /mcL, albumin

düzeinin $\leq 4,1$ g/dL, LDH yüksekliği, hepatosplenomegali, B semptomu varlığı olduğu saptandı. Rai, Modifiye Rai ve Binet evrelemesine göre evre arttıka mortalitenin anlamlı düzeyde arttığı, tedavisiz ve toplam sağkalım sürelerinin anlamlı düzeyde kısaldığı tespit edildi. Cox multivariate modeline göre tedavisiz sağkalımı bağımsız olarak belirleyen faktörler yaşı (≤ 64), Binet evresi (evre A ve B) iken toplam sağkalımı bağımsız olarak belirleyen faktörler ise yaşı (≤ 64), Binet evresi (evre A ve B), B semptomlarının varlığı olarak saptandı. Evre olmadan yapılan Cox multivariate modeline göre ise tedavisiz sağkalımın bağımsız belirleyici faktörleri yaşı (≤ 64), albumin düzeyi ($> 4,1$ g/dL), B semptomu, hepatomegali ve OİHA'nın görülmemesi, toplam sağkalımın bağımsız belirleyici faktörleri ise yaşı (≤ 64), albumin ($> 4,1$ g/dL) ve hepatomegalinin görülmemesi olarak tespit edildi. Tedavi rejimine göre yapılan mortalite analizinde FCR rejimi dışındaki tedavi rejimleri ile mortalite artışı arasında anlamlı ilişki saptandı. Tedavi yanıtı ile mortalite ilişkisi incelendiğinde ise birinci ve ikinci basamak tedavilerine yanıtız veya progresyon (R) gelişen hastalarda mortalitenin anlamlı düzeyde arttığı görüldü. Hastaların birinci basamakta aldıkları kür sayısının ≤ 4 , ikinci basamakta aldıkları kür sayısının ≤ 2 olmasının da mortaliteyi anlamlı düzeyde arttırdığı, toplam sağkalımı da anlamlı düzeyde kısalttığı saptandı.

Sonuç: KLL'de tanı aşamasında prognostik faktörler ve risk durumunun belirlenmesi ile optimal değerlendirme yapılabilmekte ve kontraendikasyonu olmayan ve tolere edebilen hastalarda FCR rejiminin ideal tedavi süresince verilmesi ile mortalitede anlamlı düzeyde azalma elde edilmektedir.

Anahtar Kelimler: Kronik Lenfositik Lösemi, Prognoz, Mortalite, Sağkalım,

ABSTRACT

EVALUATION OF GENERAL CLINICAL FEATURES AND TREATMENT RESPONSE IN CLL PATIENTS

Objective: Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) is a lymphoproliferative disorder with variable clinical features and mostly occurs at advanced ages but may be seen at younger ages. In addition to using traditional prognostic factors for optimal detection of risk status and prognosis in CLL patients, new prognostic factors and scoring systems are being investigated recently. Significant improvements in survival and mortality rates are observed with new drugs and treatment regimens. In this study, we aimed to determine the efficacy of prognostic factors in detection of prognosis and risk status and efficiency of treatment regimens on survival and mortality in patients with CLL diagnosis.

Materials and Methods: In this study 131 CLL patients who were followed-up between January 2006 and January 2018 in Van Yuzuncu Yil University Faculty of Medicine, Hematology Clinic were evaluated retrospectively. The relationship of mortality, treatment free survival (TFS) and overall survival (OS) and clinical and laboratory characteristics, flow cytometry (CD38 and CD5) analysis, cytogenetic (del(17p), del(11q)) analysis, bone marrow involvement patterns, lactate dehydrogenase (LDH) levels, β_2 (beta2) microglobulin levels and treatment response status was analysed.

Results: Male/female ratio was 2,5/1, the median age was 62 and %25 of patients were individuals under 55 years of age.73.3% of patients were alive.

In the mortality analysis, age >64, hemoglobin level ≤ 13.8 g/dL, thrombocyte level ≤ 130000 /mcL, albumin level ≤ 4.1 g/dL, high LDH level, hepatosplenomegaly, presence of B symptoms found to be related with increased mortality. Univariate survival analysis showed that age > 64, hemoglobin level ≤ 13.8 gr/dL, thrombocyte level ≤ 130000 /mcL, albumin level ≤ 4.1 g/dL, high LDH level, hepatosplenomegaly, presence of B symptoms significantly shortened the treatment-free survival (TFS).

Hemoglobin level ≤ 13.8 g/dL, platelet level ≤ 130000 /mcL, albumin level ≤ 4.1 g/dL, high LDH level, hepatosplenomegaly and presence of B symptoms were found to be

factors that shortened the overall survival (OS) significantly. Mortality was found to increase, on the other hand treatment-free survival and overall survival was found to decrease significantly as the Rai, modified Rai and Binet stage increased. In a Cox multivariate model, factors that independently predicted treatment-free survival were age (≤ 64), Binet stage (stage A and B), factors that independently predicted the overall survival were age (≤ 64), Binet stage (stage A and B) and presence of B symptoms. In a Cox multivariate model excluding the stage, factors that independently predicted treatment-free survival were age (≤ 64), albumin level (> 4.1 g/dL) and absence of B symptoms, hepatomegaly and AIHA while factors that independently predicted overall survival were age (≤ 64), albumin level (> 4.1 g / dL), and absence of hepatomegaly.

There was a significant relationship between treatment regimes other than FCR regimen and increased mortality. When the relationship between treatment response and mortality was examined, mortality was found to increase significantly in patients who did not respond to first or second line therapy or had progression (R). The number of chemotherapy cycles received by the patients in the first line chemotherapy ≤ 4 , in the second line chemotherapy ≤ 2 were found to increase the mortality and to shorten the overall survival significantly.

Conclusion: Optimal evaluation can be done by determining the prognosis and risk status of the patients with CLL diagnosis and mortality is decreased by giving the FCR regimen for an optimal duration in patients who have no contraindication and who can tolerate the treatment.

Key Words: Chronic Lymphocytic Leukemia, Prognosis, Mortality, Survival

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
KISALTMALAR	X

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kronik Lenfositik Lösemi Tanımı ve Epidemiyolojisi	4
2.2. Kronik Lenfositik Lösemi'de Ailesel Yatkınlık	5
2.3. Kronik Lenfositik Lösemi'nin Etyoloji ve Patogenezi	5
2.3.1. Kronik Lenfositik Lösemi'nin Kökeni.....	5
2.4. Kronik Lenfositik Lösemi'nin Klinik Bulguları	8
2.5. Kronik Lenfositik Lösemi'de Laboratuvar Bulguları.....	9
2.6. Kronik Lenfositik Lösemi'de Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	10
2.7. Kronik Lenfositik Lösemi'de Patolojik Özellikler	11
2.8. Kronik Lenfositik Lösemi'de Kromozomal Anomaliler ve Sitogenetik Analiz İşlemleri.....	12
2.9. Kronik Lenfositik Lösemi'de Evreleme	12
2.10. Kronik Lenfositik Lösemi'de Prognostik Faktörler ve Risk Değerlendirmesi... ..	14
2.11. Kronik Lenfositik Lösemi'de Tedavi	16
2.11.1. Tedavi Endikasyonları.....	16
2.11.2. Tedavi Yanıtı Değerlendirmesi	18
2.11.3. Uygun Tedavi Rejiminin Seçimi	23
2.11.4. Tedavi Öncesi Değerlendirme	24
2.12. Tedavi Ajanları.....	25
2.12.1. Tek Ajanlar	25
2.12.1.1. Sitostatik ajanlar	25
2.12.1.2. Monoklonal antikolar	27
2.12.1.3. B Hücre sinyalizasyonunu hedef alan ajanlar.....	29

2.12.1.4. BCL-2 inhibitörleri	31
2.12.1.5. İmmunomodulator ilaçlar.....	32
2.12.2. Kemoterapi Kombinasyonları	32
2.12.3. Kemoimmünoterapi	33
2.12.3.1. Rituximab içeren kombinasyonlar	33
2.12.3.2. Obinutuzumab içeren kombinasyonlar	35
2.12.3.3. Ofatumumab içeren kombinasyonlar	36
2.12.3.4. Alemtuzumab içeren kombinasyonlar	36
2.12.3.5. Hedef ajanları içeren kombinasyonlar	37
2.13. Birinci Basamak Tedavi	40
2.14. İkinci Basamak Tedavi.....	41
2.15. Diğer Tedavi Modaliteleri.....	42
2.15.1. Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu	42
2.15.2. Splenektomi	43
2.15.3. Radyoterapi (RT).....	43
2.16. Kronik Lenfositik Lösemi Komplikasyonları	43
2.16.1. Enfeksiyonlar.....	43
2.16.2. Richter Sendromu.....	44
2.16.3. Otoimmün Komplikasyonlar	45
2.16.4. Sekonder Maligniteler	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi	47
3.2. İstatiksel Analiz.....	48
4. BULGULAR.....	50
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Tanı Anındaki Klinik Özellikleri.....	50
4.2. Mortalite ve İlişkili Faktörler	57
5. TARTIŞMA.....	77
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	93
KAYNAKLAR	95

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tanı Anında Hastalarda Eşlik Eden Komorbid Hastalıklar	52
Şekil 2. Yaş ve Toplam Sağkalım İlişkisi.....	66
Şekil 3. Trombosit ve Toplam Sağkalım İlişkisi	66
Şekil 4. Albumin ve Toplam Sağkalım İlişkisi.....	67
Şekil 5. Birinci Kemoterapi Kür Sayısı ve Toplam Sağkalım İlişkisi.....	67
Şekil 6. Rai Evreleme Sistemi ve Toplam Sağkalım İlişkisi	68
Şekil 7. Modifiye Rai Evresi ve Toplam Sağkalım İlişkisi	69
Şekil 8. Binet Evresi ve Toplam Sağkalım İlişkisi	70
Şekil 9. B Semptomu ve Toplam Sağkalım İlişkisi.....	70

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. KLL'de Rai ve Binet Evreleme Sistemleri ve Toplam Sağkalım İlişkisi	13
Tablo 2. CIRS Skalasına Göre Tedavi Modaliteleri	24
Tablo 3. Hastaların Demografik ve Genel Klinik Özellikleri-1.....	51
Tablo 4. Hastaların Demografik ve Genel Klinik Özellikleri-2.....	54
Tablo 5. Basamaklara Göre Tedavi Endikasyonları	56
Tablo 6. Mortalite İle İlişkili Klinik Özellikler ve Laboratuvar Parametreleri - 1	57
Tablo 7. Mortalite İle İlişkili Klinik Özellikler ve Laboratuvar Parametreleri - 2	59
Tablo 8. Mortalite İle İlişkili Klinik Özellikler ve Laboratuvar Parametreleri -3	61
Tablo 9. Mortalite İle İlişkili Parametreler İçin Hesaplanan Cut-Off Değerler.....	63
Tablo 10. Toplam Sağkalım İle İlişkili Klinik ve Laboratuvar Parametreleri	64
Tablo 11. Cox Regresyon Modeli (Evre Dahil).....	71
Tablo 12. Cox Regresyon Modeli (Evre Dahil Değil).....	71
Tablo 13. Tedavisiz Sağkalım İle İlişkili Klinik ve Laboratuvar Parametreleri	72
Tablo 14. Tedavi Yanıtları	91
Tablo 15. Çeşitli Çalışmalarda FCR Kemoterapi Rejimi Yanıt Oranları	91

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADCC	: Antikor bağımlı sellüler sitotoksisite
AKİT	: Allojenik kemik iliği transplantasyonu
ATM	: Ataxia telangiectasia mutated
Bax	: Bcl-2 associated X
Bcl-2	: B hücre lösemi/lenfoma 2
BCR	: B hücre reseptör sinyalizasyonu
BR	: Bendamustin-rituximab
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTK	: Bruton tirozin kinaz
β2 mikroglobulin	: Beta2 mikroglobulin
CAP	: Siklofosfamid - adriamisin - prednisolon
CD	: Farklılaşma kümesi (cluster of differantiation)
CDC	: Kompleman bağımlı sitotoksisite
CDK inhibitör	: Siklin bağımlı kinaz inhibitörü
CHOP	: Siklofosfamid-adriamisin-vinkristin-prednisolon
CIRS	: Kümülatif Hastalık Değerlendirme Skoru
CLL-IPI	: KLL Uluslararası Prognostik İndeks
COP	: Siklofosfamid-vincristin-prednisolon
CMV	: Sitomegalavirus
CR	: Tam yanıt
CRi	: İnkomplet kemik iliği iyileşmesi ile birlikte tam remisyon
DAT	: Direkt antiglobulin testi
DM	: Diyabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSMB	: Veri güvenlik izleme kurulu
F	: Fludarabin
FA	: Fludarabin-alemtuzumab
FC	: Fludarabin - siklofosfamid
FCR	: Fludarabin-siklofosfamid-rituximab

FDA	: Amerikan gıda ve ilaç dairesi
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FİSH	: Floresan insitu hibridizasyon
GCLLSG	: Alman KLL Çalışma Grubu
GIS	: Gastrointestinal sistem
Hb	: Hemoglobin
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HT	: Hipertansiyon
R-HDMP	: Yüksek doz metilprednisolon
HIV	: İnsan immün yetmezlik virusü
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HM	: Hepatomegali
Ig	: Immunglobulin
IgVH	: İmmünglobin ağır zincir değişken bölgesi
IL	: İnterlökin
IRC	: Bağımsız değerlendirme komitesi
IVIG	: İntravenöz immünglobulin
IWCLL	: Uluslararası kronik lenfositik lösemi çalışma grubu
İTP	: İmmün trombositopeni
İV	: İntravenöz
KAH	: Kronik iskemik kalp hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KC-S	: Karaciğer sirozu
KİT	: Kemik iliği transplantasyonu
KLB	: Klorambusil
KLL	: Kronik lenfositik lösemi
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LAP	: Lenfadenopati
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDT	: Lenfosit İkilenme Zamanı

MBL	: Monoklonal B lenfositöz
mcl-1	: Myeloid hücre lösemi 1
miRNA	: MikroRNA
MRD	: Minimal rezidüel hastalık
MPGN	: Membranoproliferatif Glomerulonefrit
NCI-WG	: Ulusal Kanser Enstitüsü Çalışma Grubu
NFAT	: Nükleer faktör aktive edici T hücreleri
NFkB	: Nükleer faktör kappa B
NK	: Doğal öldürücü hücreler
nPR	: Nodüler kısmi remisyon
OİHA	: Otoimmün hemolitik anemi
ORR	: Total cevap hızı
OS	: Total Sağlıkım
PCP	: Pneumocystis carinii pnömonisi
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonları
PD	: İlerleyici hastalık
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PFS	: Progresyonsuz sağlıkım
PI3K	: Fosfotidilinozitol-3 kinaz
PO	: Ağız yoluyla
PR	: Kısmi yanıt
PRCA	: Saf eritroid aplazi
R-CHOP	: Rituximab-siklofosamid-adriamisin-vinkristin-prednisolon
R-COP	: Rituximab-siklofosamid-vinkristin-prednisolon
R-EPOCH	: Rituximab-etoposif-prednisolon-vinkristin-adriamisin
R-HDMP	: Rituximab-yüksek doz metilprednisolon
RNA	: Ribonükleik asit
ROC	: Receiver Operating Curve
RR	: Risk oranı
RS	: Richter Sendromu
RT	: Radyoterapi
SD	: Stabil hastalık

SEER	: The surveillance, epidemiology and end results
SLI	: Küçük lenfositik lenfoma
SM	: Splenomegali
SPSS 18	: Statistical Package Social Science 18
STAT3	: Sinyal transdüsör ve transkripsiyon aktivatör 3
Syk	: Spleen tirozin kinaz
TFS	: Tedavisiz sağkalım
TLS	: Tümör lizis sendromu
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü - beta
TMP-SMX	: Trimetoprim-Sulfameteksazol
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
XIAP	: X bağımlı apoptoz protein inaktivatörü
VAUD	: Veriler analiz için uygun değil
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ZAP-70	: Zeta zincir ilişkili protein kinaz 70

1. GİRİŞ

Kronik lenfositik lösemi (KLL) B lenfositlerin kronik lenfoproliferatif bozukluğu olup bunların periferik kan, kemik iliği veya lenfoid dokuda aşırı artışı ile karakterizedir. KLL ileri yaş hastalığı olarak bilinmektedir. Ortanca görülme yaşı yaklaşık 70 olup genç yaş hastalardaki insidansı da azımsanmayacak derecededir. Irk ve coğrafi bölgelere göre insidansı farklılık gösteren bu hastalık ABD'de ve diğer batı toplumlarında en sık rastlanan lösemi türüdür. Asya toplumlarında ise batı toplumlarına oranla oldukça düşük oranlarda karşılaşılmaktadır. ABD'de görülen tüm lösemilerin %25-30'u KLL'dir. Erkeklerde daha sık karşılaşılan bu hastalığın ABD'de insidansı erkeklerde 6,75/100.000, kadınlarda ise 3,65/100.000 olarak saptanmıştır. Yaşın artışı ile görülme sıklığı artan bu hastalığın özellikle yaşlanan batı toplumlarında ortalama yaşam sürelerinin artması nedeniyle ileriki zaman diliminde insidansının artacağı tahmin edilmektedir.

Tanısal yaklaşımda öncelikle detaylı bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Hastalar B semptomları (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı...), kemik iliği infiltrasyonu veya otoimmün olaylar nedeniyle meydana gelen anemiye bağlı halsizlik, güçsüzlük, solukluk, trombositopeniye bağlı kanamalar, lenf nodu ve organ infiltrasyonuna bağlı organomegaliler veya lenfadenomegaliler ve hipogamaglobulinemiye bağlı sık enfeksiyonlar ile başvurabileceği gibi asemptomatik de olabilir.

Tam kan sayımı laboratuvar testlerinden ilki olup monoklonal B lenfosit sayısının 5000/ μ L'nin üzerinde olması KLL düşündürmektedir. Periferik kandan yapılan yayma incelemesinde olgun lenfositler ve bu lenfositlerin ezilmiş hali olan "smudge" hücreleri tipik bulgulardır. Akım sitometride B hücrelere ait yüzey antijeni olan CD (cluster of differentiation) 19, 20, 23'ün ve T hücre yüzey antijeni olan CD5'in pozitifliği gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından KLL ile özdeş kabul edilen bir non-Hodgkin lenfoma türü olan SLL (Küçük Lenfositik Lenfoma) tanısı için ise periferik kandaki B lenfosit sayısının 5000/ μ L'nin altında olması ve splenomegali ve/veya lenfadenomegalinin eşlik etmesi gerekmektedir.

Ülkemizde KLL hastalarında tedavi kararı Uluslararası Kronik Lenfositik Lösemi Çalıştay'ında önerilen ölçütler ve Türk Hematoloji Derneği'nin literatür bilgilerine dayandırdığı ve yayınladığı klavuzlar baz alınarak verilir. Yeni tanı almış asemptomatik erken evre hastalığı olan hastalarda (Rai Evre 0, Binet Evre A) herhangi bir progresyon bulgusu olmadıkça 3-6 aylık periyotlarla tedavisiz izlem önerilmektedir. Bu hasta gruplarında çeşitli araştırma gruplarının yaptığı kapsamlı çalışmalar sonucunda hemen tedavi başlanmasının hastanın sağ kalımına herhangi bir katkısının olmadığı gösterilmiş, metaanalizlerle de doğrulanmıştır. Hastaların çoğunluğu normal popülasyonla benzer sağkalım oranlarına sahipken bir kısım hasta agresif hastalık nedeniyle çok kısa sağkalım oranlarına sahip olup kısa sürede kaybedilebilmektedir. Erken evre olup yüksek genomik riski ve kötü prognostik özellikleri bulunan hastalarda cevap oranları yüksek yeni tedavi rejimlerinin kullanımıyla ilgili devam etmekte olan çalışmalar mevcut olup sonuçlandırıldığında farklı öneriler sunulabilir.

Modifiye Rai sınıflamasına göre orta (Evre I ve II) riskli ve Binet sınıflamasına göre evre B hastalar semptomatik veya aktif veya progresif hastalık bulgusu oluşmadıkça tedavisiz izlenebilmekte, buna karşın modifiye Rai sınıflamasına göre yüksek riskli (Evre III ve IV) ya da Binet sınıflamasına göre evre C hastalar genellikle tedaviden yarar görmektedir.

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, hemoglobin ve trombosit gibi diğer kemik iliği ürünlerinin düzeyi ve hastanın klinik durumu gibi parametreler baz alınmaktadır. Değerlendirme sonucu tam remisyon (CR), kısmi remisyon (PR) ve ilerleyici hastalık (PD) olarak kategorize edilmektedir.

KLL hastalarında sağkalım 1 yıldan 10 yılı aşkın bir zamana kadar çok 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 sisteminin de ölçütleri lenfadenomegali, splenomegali, hepatomegali, anemi ve trombositopeninin varlığıdır. Hastalığın evresi

dışında prognostik önemi olan bazı belirteçler mevcuttur. Bunların başında; $\beta 2$ (beta 2) mikroglobulin ve laktat dehidrogenaz (LDH) yükseklikleri, 17p ve 11q delesyonlarının saptanması, CD38 ve ZAP-70 (Zeta zincir ilişkili protein kinaz-70) ekspresyonları, kemik iliğinin diffüz lenfoid infiltrasyonu gelmektedir. Prognostik önemi olabilecek başka belirteçler ile ilgili olarak birçok çalışma yapılmakta olup ilerleyen yıllarda uluslararası konsensüsler ile bu belirteçler klinik kullanıma girebilir.

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 toksisiteleridir. Fakat FCR (fludarabin-siklofosamid-rituximab) 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.

Biz bu çalışma ile merkezimizde takip ve tedavi edilmiş KLL tanılı hastaların genel klinik özelliklerini, prognostik özelliklerini, kullanılan tedavi rejimlerini, tedaviye yanıtlarını, sağkalıma etkisi olabilecek klinik ve laboratuvar belirteçlerini saptayarak hastalara yaklaşım algoritmalarının oluşturulması ve geliştirilmesine katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Lenfositik Lösemi Tanımı ve Epidemiyolojisi

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) kronik lenfoproliferatif hastalıklardan biri olup monoklonal, fonksiyonel olarak yetersiz, küçük olgun lenfositlerin birikimi ile karakterizedir. KLL, indolan bir non-Hodgkin lenfoma çeşidi olan küçük lenfositik lenfoma (SLL) ile eşdeğer hastalık olarak değerlendirilmektedir¹. KLL hücreleri CD19, CD5, CD23 antijenlerini eksprese eden monoklonal B lenfositlerdir. Yüzey immunglobulini, CD20, CD79b ve FMC7 ekspresyonu hiç görülmeyebilir veya çok az miktarda görülebilir².

Yapılan etyolojik çalışmalarda diğer akut ve kronik lösemilerin etyolojisinde rol alan kimyasal ajanlar, radyasyon, diyet, viral enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıkların KLL gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu henüz gösterilememiştir³.

KLL, batı ülkelerinde en sık görülen lösemi türüdür. ABD'de görülen tüm lösemilerin yaklaşık %25-30'unu oluşturur. Erkek predominant olup erkek/kadın oranı yaklaşık 1,3:1-1,7:1'dir⁴.

ABD'nin yıllık sağlık verilerinin paylaşıldığı ulusal program olan SEER (The Surveillance, Epidemiology and End Results) veri programının verilerine göre ABD'de 2010 yılında 8520'si erkek, 6050'si kadın olmak üzere yaklaşık olarak 14.750 hasta KLL tanısı almıştır. 2018 yılında ise yeni KLL tanısı alması beklenen hasta sayısı, 12990'ı erkek, 7950'si kadın yaklaşık 20.940'tır⁵. Kadınlarda insidans yılda 3,65/100.000 vaka, erkeklerde ise insidans yılda 6,75/100.000 vakadır^{6, 7}. Japonya ve Çin gibi Asya ülkelerinde KLL insidansı oldukça düşüktür, batılı ülkelerde görülme sıklığının %10'u kadar sıklıkta olduğu tahmin edilmektedir^{8, 9}. Tüm dünyada, her yıl yaklaşık 191.000 vaka yeni tanı almakta ve 61.000 kişi KLL ile ilişkili olarak hayatını kaybetmektedir¹⁰.

KLL ileri yaş hastalığı olmakla birlikte genç yaşta tanı alan hastalar da mevcuttur. Yaş arttıkça görülme insidansı da artmaktadır. ABD ve Avrupa'da medyan yaş 72 saptanmış, ülkemizde ise medyan yaş 63 bulunurken hastaların %24'ünün < 55 yaş olduğu bildirilmiştir^{11, 12}.

2.2. Kronik Lenfositik Lösemi'de Ailesel Yatkınlık

KLL'de genetik transmisyon ile ilgili kanıt olmasa da bazı genetik polimorfizmler KLL'nin içinde olduğu bazı kanserlere predispozan olabilir¹³. KLL; famiyal yatkınlığın fazla görüldüğü malignitelerden biri olup hastaların %10 kadarının birinci veya ikinci derece yakınlarında da KLL tespit edilmiştir. Famiyal KLL vakalarında tanı alma yaşının sporadik KLL vakaları ile karşılaştırıldığında 10 yıl daha erken olduğu görülmüş, ancak klinik veya genetik olarak fark saptanmamıştır. Famiyal KLL için duyarlılık oluşturabilecek birkaç kromozomal bölge güncel olarak araştırılmaktadır¹⁴.

2.3. Kronik Lenfositik Lösemi'nin Etyoloji ve Patogenezi

2.3.1. Kronik Lenfositik Löseminin Kökeni

KLL henüz etyopatogenezi ile ilgili birçok soru işareti olan hematolojik bir hastalıktır. KLL'nin gelişimi için iki aşamalı patogenezi söz konusudur. KLL vakalarında öncül olarak monoklonal B lenfositoz (MBL) oluşmaktadır. Genetik mutasyonlar, epigenetik modifikasyonlar, sitogenetik anormallikler, mikroçevresel değişiklikler ve antijenik stimulusa yanıt gibi çoklu faktörler MBL'nin gelişimine katkıda bulunmaktadır. Sonuç olarak KLL fenotipinde bir B hücre klonu oluşmaktadır. İkinci aşamada ise MBL'den KLL'ye progresyon meydana gelmektedir. Bu dönüşüm MBL olan insanların çok az bir kısmında olmaktadır. Bu KLL fenotipindeki B hücre klonuna ek bozukluklar MBL'nin KLL'ye progresyonu ile sonuçlanmaktadır¹⁵. MBL olan hastaların yaklaşık %1'inde bir yıl içerisinde KLL/SLL veya diğeri B hücreli lenfomalara dönüşüm görülmektedir¹⁶.

KLL B hücreleri CD5, CD19, CD23 ve düşük düzeyde yüzeyel Ig ekspresyon etmektedir¹⁷. Bu fenotipik profil normal B hücre kümelerinin çoğunluğundan farklıdır. Kanda bulunan KLL hücreleri çoğunlukla G₀ fazında bulunan istirahat halindeki lenfositlerdir¹⁸. Farklı boyutlarda lenfositlerin fokal agregatları lenfoid dokuya ve tahminen lösemi hücrelerinin proliferasyonu olduğu yerlere dağılmıştır¹⁹. Bu hücreler apoptotik özelliklerini kaybetmiş hücrelerdir. Hücreleri apoptozdan koruyan, hücrenin

yaşamını devam ettiren, KLL patogenezinde yeri olan faktörlerden biri kemik iliği ve lenfatik dokudaki stromal hücrelerdeki proliferatif uyarılardır.

KLL'de antiapoptotik proteinlerin ekspresyonunda artma, proapoptotik proteinlerin ekspresyonunda azalma söz konusu olup bu antiapoptotik proteinlerin başında Bcl-2 (B hücre lösemi/lenfoma 2), mcl-1(myeloid hücre lösemi 1), XIAP (X bağımlı apoptoz protein inaktivatörü), BAK ve FAS inhibitör molekülleri gelmektedir^{20, 21, 22}. İmmunoglobulin ağır zincir değişken bölge (IgVH) somatik mutasyonları çok değerli prognostik faktörlerdir, bu mutasyonun görüldüğü hastalarda daha iyi klinik sonuçlar, görülmediği hastalarda ise daha kötü klinik sonuçlar ve daha kötü kemoterapi yanıtı saptanmıştır^{23, 24, 25}. Mutant hücreler plazma veya hafıza B hücrelerine dönüşerek immunglobulin sentezlerken, non-mutant hücreler ise yüzey immunglobulinleri üreterek apoptozdan korunurlar. KLL hücrelerinde CD38 pozitifliği ile mutasyonsuz IgVH içerme doğru orantılıdır ve bu pozitiflik bir kötü prognostik göstergedir²⁵.

Zeta ilişkili protein kinaz 70 (ZAP-70) KLL hücrelerinde saptanabilecek bir protein tirozin kinaz olup T hücre reseptör sinyal iletiminde rol almaktadır. Çalışmalarda ZAP-70 ekspresyonu ile IgVH ilişkisi saptanmış olup ZAP-70 pozitif hastalarda daha agresif bir hastalık seyri, daha hızlı tedavi ihtiyacı, daha uzun tedavi süreleri ve daha kısa survey oranları elde edilmiştir. Bu nedenle ZAP-70, KLL hastalarında çok değerli bir prognostik gösterge olarak tanımlanmıştır^{26, 27, 28, 29}.

KLL'de antiapoptotik etkinliği olan başlıca sitokinler FGF (Fibroblast büyüme faktörü), interferon- β , TGF- β (Transforme edici büyüme faktörü - beta), (interlökin) IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, KLL hücrelerinin proliferasyonunu arttıran başlıca sitokinler ise IL-2, IL-7 ve IL-15, TNF- α (tümör nekrozis faktör-alfa) ve CD40'tur²⁰. Sitokin uyarısı sonrası intraselüler sinyal iletim sistemi aktivasyonu ile fosfotidilinozitol-3 kinaz ve protein kinaz C aktivasyonu meydana gelir. Bu kinazların uyarısı ile antiapoptotik proteinleri etkileyerek KLL hücrelerinin canlılığını idame ettiren nükleer faktör kappa B (NFkB), nükleer faktör aktive edici T hücreleri (NFAT) ve sinyal transdüsör ve transkripsiyon aktivatör 3 (STAT3) başta olmak üzere transkripsiyon faktörleri aktive edilir. Bu transkripsiyon faktörlerinin en önemlisi NFkB'dir. KLL hücrelerinin bir kısmında hem CD40 hemde CD40 ligandı olan CD154 eksprese edilmektedir. CD40 ve CD154 interaksyonu ile NFkB çekirdek dışına transloke olmakta ve hedef genlerin

transkripsiyonu gerçekleşmektedir. NFkB aktivasyonunun başlamasıyla hücreler kemoterapi, iyonize radyasyon ve TNF- α gibi stimulanların neden olduğu apoptozdan korunmaktadır. Bu nedenle KLL tedavisinde NFkB'yi hedefleyen ajanların kullanılabilirliği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir,^{30, 31}. Postranskriptif dönemde gen ekspresyonunun düzenlenmesinden sorumlu olan mikroRNA (miRNA) transkriptindeki mutasyonlar da siktir ve bu mutasyonların bazıları germ hücre döneminde oluşmuştur. Bu mutasyonlar KLL'ye predispozisyon yaratabilirler³². Bir protoonkogen olan ve apoptozu süprese eden, hücrenin yaşam süresini uzatan Bcl-2 ekspresyonu KLL'li hastaların %95'inde artmıştır ve bu protoonkogenin ekspresyonu yalnızca CD5+ neoplastik B hücrelerinde gerçekleşir³³.

KLL hastalarında sıklıkla mutasyon saptanan genler DNA (deoksiribonükleik asit) 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 (ribonükleik asit) yapıştırma ve işleme yolağı genleri (SF3B1, DDX3X) olup bu genlerdeki mutasyonlar kromozomal anomaliden bağımsız olarak oluşabilmektedir³⁴. Bu genlerden biri olan p53 bir tümör süpresör genidir. Non-mutant durumda S safhasına geçen hücrelerde check-point oluşturmakta ve apoptozu kolaylaştırmaktadır, bu mutasyonu olan hastalar kötü prognoza sahiptir ve tedaviye daha dirençlidir^{35, 36, 37}.

Klonal proliferasyonu etkileyebilecek diğer faktörler çevresel antijenler veya otoimmün antijenler olup 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^{38, 39}. Birçok mutasyonsuz IgVH geni ve bazı mutasyonlu IgVH genleri bu polireaktif reseptörleri kodlamaktadır. Bu da KLL patogenezinde otoimmünizasyonun olduğunu göstermektedir⁴⁰. Normal B hücrelerinin %15'inde CD5+ saptanırken KLL'de tanı için gerekli olan bu yüzey belirtecinin (CD5+ B hücreleri) otoimmün bir hastalık olan romatoid artrit de artmış olduğu görülmüştür^{41, 42}. Bu bilgi KLL'de daha sık gözlenen otoimmün olayların ve Coombs pozitifliğinin patofizyolojisini tam olarak açıklayamasa da gelecekte yapılacak çalışmalara yön vermesi açısından önemlidir.

2.4. 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 güçsüzlüktür⁴³. Bazı hastalar çoğunlukla servikal bölgede olmak üzere lenf nodlarının ağrısız şişliği ile başvururlar. Bazı hastalar ise nadiren karşılaşılan B semptomları ile başvurabilirler⁴⁴. 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^{45, 46}.

Fizik muayenede lenfadenopati, hepatosplenomegali ve diğer lenfoid doku dışı organ tutulumları olabilir. En sık tutulan lenfoid doku lenf nodları olup lenfadenopati aynı zamanda 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^{47, 48}. 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^{48, 49}. 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 ağrılı 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 olabilir⁵⁰. 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 olabilir⁵¹. Gastrointestinal mukozal tutulum nadir, ilk başvuruda meningeal tutulum çok

beklenmemekte, paraneoplastik membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) nadiren bildirilmiştir^{52, 53}.

2.5. Kronik Lenfositik Lösemi'de Laboratuvar Bulguları

Mutlak lenfositoz kanda B lenfosit miktarının 5000 hücre/ μ L'den daha fazla olmasıdır⁵⁴. Lenfositoz hemen daima vardır. 5000 hücre/ μ L B lenfositoz 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^{48, 49}. 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^{55, 56}.

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 çıkabilmektedir⁵⁶. 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 olabilmektedir⁵⁶. 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^{57, 58}.

KLL hastalarında biyokimya tetkiklerinde karakteristik bir anormallik yoktur. β 2 mikroglobulin ve LDH artışı görülebilmekte, bunların artışı da artmış tümör yükünü gösterdiğinden kötü prognozu göstermektedir⁴⁴. Ürik asit ve karaciğer enzimleri artışı da görülebilmektedir.

2.6. Kronik Lenfositik Lösemi'de Tanı ve Ayırıcı Tanı

KLL erişkin hastalarda periferik kanda mutlak lenfositöz saptandığında akla gelmelidir. Bunun yanında neoplastik (saçlı hücreli lösemi, mantle hücreli lösemi vb) ve non-neoplastik (infeksiyöz mononükleoz vb) diğer etkenlerin lenfositöz yapabileceği gözönünde bulundurularak ayırıcı tanıya gidilmelidir. İlk olarak tam kan sayımı, periferik yayma incelemesi ve dolaşımda bulunan lenfositlerin immünofenotiplendirmesi için akım sitometrik inceleme gerekmektedir⁵⁹.

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

1-Periferik 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.

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 immünglobulin varlığı ve T hücre ilişkili antijen olan CD5 ekspresyonu gereklidir⁴⁷.

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 lenfositözü düşünülmelidir⁵⁴.

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 immünglobulinine 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 mevcuttur⁴⁷.

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 lenfositoz görülmez ve immunfenotipik özellikleri olmaz.

2.7. Kronik Lenfositik Lösemi'de Patolojik Özellikler

KLL şüpheli bir hastaya yaklaşımda ilk basamak, tam kan sayımı, periferik yayma incelemesi ve dolaşımda bulunan lenfositlerin immünfenotiplendirmesidir. Kemik iliği aspirasyonu ve lenf nodu biyopsisi zorunlu olmayıp gereklilik durumunda ayırıcı tanı yapılabilir. KLL'de kromozomal değişiklikler tanısal değildir.

Periferik kan yaymasında lösemik hücreler tipik olarak küçük, olgun görünümlü, yoğun çekirdekli, kısmi aggregasyon gösteren kromatin içeriğine sahip nukleolusu ayırt edilemeyen hücrelerdir⁴⁷. Periferik yaymada bir diğer bulgu "smudge" veya bir diğer ismi "basket" hücresi olan düzleşmiş, ezilmiş hücreler olabilir⁵⁹. Akım sitometri ile immünfenotiplendirme yapılabilir. T hücre antijeni olan CD5 ekspresyonu, B hücre antijenleri olan CD19, CD20, CD23 ekspresyonları, CD20 zayıf ekspresyonu, tanı için gerekli olmasa da CD21, CD24 ekspresyonları görülebilir. En sık olarak IgM veya hem IgM hem IgD olmak üzere düşük seviyede membran immunglobulinleri ve bu hücrelerin klonal natürünü gösteren yalnızca bir immunglobulin hafif zincir ekspresyonu görülür⁴⁷. Siklin D1, CD10 negatifliği, FMC7, CD22, CD79 negatiflik veya zayıf ekspresyonu genellikle saptanır⁴⁴.

Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi tanı aşamasında yapıldığı takdirde aspirasyonda normal veya artmış selülarite ve >%30 çekirdekli hücre saptanır. Bunun yanında üç infiltrasyon paterni görülebilir: Nodüler, interstisyel ve diffüz patern. Prognostik yaklaşımda ise diffüz patern ile nodüler ve interstisyel paternlerin birlikteliği ile olan non-diffüz patern olarak belirtilir. Özellikle nodüler tip infiltrasyonun daha kötü prognoz ve daha ileri hastalık ile ilişkili olduğu bilinmektedir⁶⁰.

Lenf nodu biyopsisi histopatolojik incelemesinde nodal yapıyı diffüz olarak etkileyen çoğunluğu olgun görünümlü küçük lenfositlerden oluşan, beraberinde prolenfosit ve paraimmünoblastlar da içeren infiltrasyon bulguları mevcuttur⁴⁷.

2.8. Kronik Lenfositik Lösemi'de Kromozomal Anomaliler ve Sitogenetik Analiz İşlemleri

Karyotiplendirme veya FISH (floresan insitu hibridizasyon) ile kromozomal anomaliler saptanabilir. Anormal metafazı elde etmenin zorluğu göz önünde bulundurulduğunda KLL'de majör genetik anomalilerin saptanmasında FISH daha etkindir. FISH yöntemi ile KLL hastalarının %80'inde sitogenetik anormallikler saptanabilir. Bu nedenle FISH diğer yöntemlere göre daha sensitiftir⁶¹. FISH ile en sık saptanan anomaliler %40-60 del(13q) (13. kromozomun uzun kolunda delesyon), %10-20 del(11q) (11. kromozomun uzun kolunda delesyon), %10-20 trizomi 12, %3-8 del(17p) (17. kromozomun kısa kolunda delesyon) ve %6 oranında del(6q) (6. kromozomun uzun kolunda delesyon)'dur. Del(17p) en kötü prognostik kromozomal anomali olup bunu takiben del(11q), trizomi 12 ve normal karyotipli hastalar gelmektedir. Bunun yanında yalnızca del(13q) olan hastalar ise en uzun surveye sahiptir^{62, 63, 64}. Bir tümör süpresör gen olan p53 mutasyonu KLL'de erken dönemde %3-5 sıklıkta görülmekte ve ileri hastalıkta veya Richter transformasyonu gelişiminde sıklığı %10-47'e kadar çıkmaktadır³⁷.

2.9. Kronik Lenfositik Lösemi'de Evreleme

KLL'de temel olarak iki evreleme sistemi mevcuttur. Bunlar Rai ve Binet evreleme sistemleridir. Rai 1975, Binet 1977 yılında bulunmuş, ilk olarak kullanılmıştır⁵⁴. Hastalık progresyonun erken tespiti için iki sınıflama da çok efektif değildir^{49, 65}. KLL evrelemesi için rutin görüntüleme önerilmemesine rağmen viseral adenopati erken evre hastalıkta görülebilir ve hastalık progresyonunu gösterebilir⁶⁶.

Rai risk sınıflamasında 5 olan risk sınıfı sayısı daha sonra modifiye Rai sisteminde 3 sınıfa düşürülmüştür. Rai evre 0'da yalnızca periferik kan veya kemik iliğinde lenfositoz vardır. Bu gruptaki hastalar modifiye Rai evreleme sistemine göre düşük riskli hasta grubu olup toplam sağkalım 10 yıldan uzundur. Rai evre I'de

lenfositoz ek olarak LAP (lenfadenopati) mevcuttur. Bu LAP herhangi bir lokalizasyonda olabilir. Rai evre II'de ise lenfositoz ile birlikte splenomegali veya hepatomegali mevcuttur. Bu iki evredeki hastalar modifiye Rai evreleme sistemine göre orta riskli hasta grubunu oluşturmakta ve toplam sağkalım bu hasta grubunda 7 yılı aşmaktadır. Rai evre III KLL'de hastalıkla ilişkili anemi (hemoglobin<11 g/dL), evre IV'te ise hastalıkla ilişkili trombositopeni (trombosit<100.000 mcL) mevcuttur. Bu iki evre hastalardan oluşan hasta grubu ise modifiye Rai evreleme sistemine göre yüksek riskli hastalar olup toplam sağ kalım 4 yıldan kısadır⁵⁴.(Tablo 1.1). Binet evreleme sistemine göre ise hastalık tutulumunun olabileceği potansiyel 5 bölge mevcut olup (aksilla, baş-boyun, inguinal, karaciğer ve dalak) bu bölgelerin herhangi birinde tek veya iki taraflı bir veya daha fazla lenf nodunun 1 cm'den büyük olması o bölgenin tutulumunun olduğunu göstermektedir. Waldeyer halkası lenf nodları da baş-boyun lenf nodları olarak kabul edilmektedir. Fizik muayenede splenomegali veya hepatomegalinin saptanması o organın tutulumu olarak kabul edilir. Lenfositoz ile birlikte 3 bölgeden daha az bölgede tutulumun olması ve anemi ve trombositopeniden herhangi birinin olmaması Binet evre A, düşük riskli grup olarak, KLL tutulumun olduğu bölge sayısının 3 veya daha fazla olması ve anemi ve trombositopeniden herhangi birinin olmaması durumunda Binet evre B, orta riskli grup olarak kabul edilir. Anemi veya trombositopeniden herhangi birinin veya ikisinin birlikte varlığı durumunda ise Binet evre C, yüksek riskli grup olarak kabul edilir. Toplam sağkalım düşük riskli grupta 12 yıldan uzun, orta riskli grupta 7 yıl, yüksek riskli grupta ise 2-4 yıldır⁵⁴ (Tablo 1).

Tablo 1. KLL'de Rai ve Binet Evreleme Sistemleri ve Toplam Sağkalım İlişkisi

Evre	Klinik Özellikler	Risk Grubu	Toplam Sağkalım (OS) (yıl)
Rai			
Evre 0	Yalnızca Lenfositoz	Düşük	>10
Evre I	+ LAP	Orta	7
Evre II	+ Hepatosplenomegali		
Evre III	+ Anemi (Hemoglobin<11 g/dL)	Yüksek	<4
Evre IV	+Trombositopeni (Trombosit<100000/mcL)		
Binet			
Evre A	Lenfositoz (>5000/mm ³) + LAP <3 bölge	Düşük	12
Evre B	Lenfositoz + LAP ≥ 3 bölge	Orta	7
Evre C	Lenfositoz + Anemi (Hemoglobin <10 g/dl) ve/veya Trombositopeni(Trombosit <100.000/mcL)	Yüksek	2-4
LAP: Lenfadenopati, OS: Toplam sağkalım			

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^{27, 43, 54, 67, 68, 69}. 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 kullanılmaktadır⁷⁰. 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^{47, 71}. Sınıf 1 insan lökosit antijeni (HLA) kompleks bütünün 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^{72, 73}. Hematolojik malignitelerde (lenfoma, lösemi) yaygın olarak kullanılan bir belirteç olan (laktat dehidrogenaz) LDH'nın artmış düzeyleri kötü prognostik öneme sahiptir. Artmış düzeyler Richter transformasyonunu gösterebilmektedir⁷⁴. 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^{75, 76}. 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 olur²³. Bu mutasyon durumunun saptanması ise pahalı

olduğundan ve zor moleküler teknikler gerektirdiğinden dolayı klinik pratikte kullanımı 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 faktördür⁶⁴. 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 edilmektedir⁷⁷. Del(13q) iyi prognoz ile ilişkilidir. Trizomi 12 ile prognoz ilişkisi net olarak tanımlanmamıştır⁷⁸. Del(11q) ise bulky hastalıkla ilişkili olup daha kötü hastalık sonuçları elde edilmektedir⁶⁴. 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^{79, 80}.

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 geliştirilmiştir⁸¹. 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 sağ kalım 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. Kronik Lenfositik Lösemi'de Tedavi

2.11.1. Tedavi Endikasyonları

Hastalarda tedavi endikasyonu oluştuğunda, CLL-IPI pratik bir yaklaşım sağlar. Önemle vurgulanması gereken nokta erken evre veya düşük CLL-IPI risk grubunda bulunan veya asemptomatik hastalarda yeni ajanların varlığında dahi tedavi gerekmemektedir. Tedavi başlanması için gerekli şartlar IWCLL rehberlerinde belirtilmiştir⁴⁷. Tedavi başlanması kararı aktif/semptomatik hastalığın varlığına bağlı olarak verilir. Asemptomatik erken evre (Rai evre 0, Binet evre A) hastalar hızlı progresyon bulguları olmadığı sürece tedavisiz izlenmelidir. Yapılan çalışmalarda erken evre hastalıkta tedavinin faydası henüz gösterilememiştir⁸². Ayrıca bazı KLL çalışma gruplarının yaptıkları çalışmalarda özellikle alkilleyici ajanların kullanımı ile mortal epitelyal kanserlerin görülme sıklığında artış saptanmıştır⁸³.

Orta riskli (Rai Evre I ve II) ve yüksek riskli olan hastalar (Rai Evre III ve IV) veya Binet Evre B ve C hastalar tedaviden fayda görmektedir. Özellikle Rai evre I ve II

veya Binet evre B olan hastalar olmak üzere bazı hastalar semptomatik veya progresif hastalık gelişene kadar tedavisiz izlenebilmektedir⁴⁷.

Hastalarda progresif hastalık bulguları mevcut olduğunda tedavi başlanmalıdır. IWCLL rehberleri semptomatik veya aktif hastalığın varlığının kanıtı olabilecek bazı klinik durumları tanımlamıştır. Bu klinik durumlar şu şekildedir:

- Progresif kemik iliği yetmezliği (anemi ve/veya trombositopeni; genellikle Rai evre III veya IV veya Binet evre C)

- Massif (sol kosta sınırını 6 cm veya daha fazla geçecek düzeyde) veya progresif veya semptomatik splenomegali

- Massif (en büyük çapı 10 cm veya daha uzun) veya progresif veya semptomatik LAP

- Progresif lenfositoz, 2 aylık periyotta %50'den fazla artış görülmesi

- Lenfosit ikilenme zamanının 6 aydan kısa olması (tanı aşamasında lenfosit sayısı 30.000'den az olan hastalarda LDT'yi belirlemek için daha uzun izlem süresi gerekebilmektedir) (6 ay uzun bir süre olduğu için gerektiğinde 2-3 aylık bir süre içinde 2 haftalık kontrollerde ölçülen lenfosit sayısı ile lineer regresyon kullanarak 6 aylık süredeki LDT hesaplanabilir)

- Kortikosteroidler veya standart tedavilere dirençli otoimmün anemi ve/veya trombositopeni

- Hastalık ile ilişkili semptomlar (6 ayda vücut ağırlığının %10'undan fazlasının istemsiz kaybı; herhangi bir enfeksiyon kanıtı olmadan 2 hafta veya daha uzun süre ateşin 38.0 °C'nin üzerinde ölçülmesi; herhangi bir enfeksiyon kanıtı olmadan 1 aydan daha uzun süre gece terlemelerinin olması).

KLL dışında lenfositoz veya LAP yapan patolojiler (enfeksiyonlar vs) dışlanmalıdır. Akut lösemi tanılı hastalarda sıkça karşılaşılan lökosit agregasyonu ile ilişkili semptomlar (lökostaz veya semptomatik hiperlökositoz olarak adlandırılan tablo) KLL hastalarında nadir görülmektedir. Bu nedenle mutlak lenfosit sayısı tek başına bir tedavi endikasyonu olarak kabul edilmemelidir. Hipogamaglobulinemi veya monoklonal veya oligoklonal paraproteinemi tek başına tedavi endikasyonu olmamakla birlikte tedavi edilen hastalarda tedavi yanıtı için takip parametresi olabilir⁴⁷.

İkinci basamak tedavi endikasyonları ilk basamak tedavi endikasyonları ile aynı olup ilk basamak tedavi sonrası kısa süre içerisinde progresyon gelişen, tedavi dirençli ve/veya del(17p) saptanan hastalar sık olarak ikinci basamak tedavi rejimi olarak standart rejimlere yanıtız olduğundan dolayı bu hastalara allojenik kemik iliği transplantasyonu(AKİT) veya klinik araştırma sürecinde olan rejimler önerilmektedir⁸⁴. Güncel Avrupa konsensus gruplarının önerilerine göre fiziksel olarak fit, refrakter veya del(17p) saptanan KLL hastalarında bir kinaz inhibitörü sonrası relaps gelişir ve ikinci rejime yanıt verirlerse allojenik transplantasyon yapılabilir⁸⁵.

2.11.2. Tedavi Yanıtı Değerlendirmesi

Her kemoterapi siklusu öncesi hastalar hastalıklarının tedavi yanıtı için değerlendirilmelidir⁴⁷. Yanıt değerlendirilmesi için detaylı fizik muayene yapılmalı ve tam kan sayımı bakılmalıdır. Anamnezde özellikle konstitusyonel semptomlar olan kilo kaybı, halsizlik, ateş, gece terlemesi, fizik muayenede ise LAP, splenomegali ve hepatomegali özel bir dikkat ile değerlendirilmelidir. Tam remisyonun (CR) konfirmasyonu için kemik iliği biyopsisi gerekmesine rağmen genel pratikte yaklaşımı değiştirmedikten her zaman önerilmemektedir. Sebebi bilinmeyen sitopenilerin varlığında kemik iliği değerlendirilmesi endikedir.

Klinik ve hematolojik parametreler CR ile uyumlu ise ve kemik iliği biyopsisinin yapılmaması tercih edilmişse bu durum "kısmi yanıt (PR)" veya "klinik CR, kemik iliği biyopsisi yapılmamış" olarak adlandırılır.

Yanıt değerlendirilmesi ve tedaviye yanıt kriterleri 1996 yılında Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI-WG) KLL çalışma grubu tarafından yayınlanmış ve 2008 yılında uluslararası KLL çalışma grubu (IWCLL) tarafından revize edilmiştir⁴⁷. Yanıt durumu tam remisyon (CR), inkomplet kemik iliği iyileşmesi ile birlikte tam remisyon (CRi), kısmi remisyon (PR), nodüler PR, stabil hastalık veya progresif hastalık olarak kategorize edilmiştir. Ayrıca klinik çalışmalarda ek bir kategori olarak ölçülebilir rezidü hastalık ile birlikte klinik remisyon aynı zamanda minimal rezidü hastalık (MRD) olarak da adlandırılan bir klinik tablo kullanılmaktadır.

Bu rehberler geleneksel kemoterapi ajanları ile tedavi edilen hastalardaki tümör yükünü gösteren temsili belirteçlere (kan lenfosit sayısı, lenf nodu boyutu, dalak

boyutu) dayanmaktadır. Bu belirteçler yeni ajanlar ile tedavi edilen hastalarda klinik faydayı doğru bir şekilde tahmin etmeyebilir. Burdan yola çıkarak Lenfoma Araştırma Kuruluşu sponsorluğunda Mayıs 2011'de yeni ajanlar ile tedaviye yanıtın da değerlendirildiği bir çalışma sonucunda yanıt değerlendirmede bazı değişiklikler önerilmiştir⁸⁶. Bu değişikliklerle birlikte tedavi yanıtı kategorizasyonu şu şekildedir:

Tam Remisyon (CR): Tedavi tamamlandıktan en az 2 ay sonrasında belirtilen klinik ve hematolojik durumların tümünün mevcut olması gerekmektedir⁴⁷:

- KLL ile ilişkili konstitusyonel semptomların olmaması
- Fizik muayene ile 1,5 cm üzerinde herhangi bir lenf nodunun saptanmaması (bir klinik çalışmaya dahil ise bilgisayarlı tomografi (BT) ile)
- Fizik muayene ile splenomegali veya hepatomegali saptanmaması (Klinik çalışmalarda fizik muayene ile sonuç alınamazsa BT istenebilir)
- Mutlak lenfosit sayısının $<4000/\text{mcL}$ ($4 \times 10^9/\text{L}$) olması
- Stimulan faktör desteği olmaksızın, mutlak nötrofil sayısının $>1500/\text{mcL}$ ($1.5 \times 10^9/\text{L}$) olması
- Stimulan faktör desteği olmaksızın trombosit sayısının $>100,000/\text{mcL}$ ($100 \times 10^9/\text{L}$) olması
- Transfüzyon yapılmaksızın ve stimulan faktör desteği olmaksızın hemoglobin konsantrasyonunun $>11 \text{ g/dL}$ (110 g/L) olması
- CR confirmasyonu için tedavinin tamamlanmasından en az 2 ay sonra ve 6 aydan önce tek taraflı kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Kemik iliği hiposelüler ise kemik iliği biyopsisi 4 ila 6 hafta sonra tekrar edilmelidir. Kemik iliği akım sitometri ve/veya immunhistokimya değerlendirmesi ile klonal KLL hücrelerinden arınmış olmalıdır. Kemik iliği biyopsisinde nodüller (lenfoid agregatlar) mevcut ise bu durum rezidü hastalık göstergesi olabilir ve bu durumda rezidü hastalık söz konusu olabilir (nodüler PR). Bu nedenle akım sitometri ile lenfositlerin KLL kökenli olup olmadığı değerlendirilmelidir.

İnkomplet kemik iliği iyileşmesi ile birlikte tam remisyon (CRi): Tam remisyonun tüm kriterlerini karşılmasına rağmen hastalığıyla ilgisiz olup muhtemelen

ilaç toksisitesi kaynaklı persistan nötropeni, anemi veya trombositopenisi olan hastalar için kullanılan bir kategoridir⁴⁷. Bu hastalarda normal kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi sonucu olmalı, klonal infiltrasyon olmamalıdır.

Ölçülebilir rezidü hastalık (MRD): Minimal rezidü hastalık olarak da adlandırılır. Klinik çalışmalara dahil olan KLL hastaları için kullanılan bir terim olup klinik pratikte rolü yoktur. Kemoterapi sonrası tam remisyona giren hastalarda küçük malign klonların taranması için MRD testleri olarak çok renkli akım sitometri ve kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılmaktadır^{87, 88}. Bu uygulamalar ile MRD için 10.000 hücre arasından bir KLL hücresi seçilebilmektedir⁴⁷. CR olup 10.000 lökositte bir KLL hücresinden daha düşük bir orana sahip hastalar MRD saptanmaksızın tam remisyonda kabul edilirler. Klinik çalışmalar sonucunda daha yüksek MRD saptanan hastalarda klinik sonuçlar daha düşük MRD saptanan hastalara göre daha kötüdür⁸⁹.

Kısmi Remisyon (PR): Parsiyel remisyon için hem klinik hem hematolojik yanıtın ortaya konulması gerekmektedir. Tedavi tamamlandıktan sonra minimum 2 ay süreyle belirtilen klinik kriterlerin en az ikisi dokümanente edilmelidir. Bu kriterler şu şekildedir⁴⁷:

- Periferik kanda bulunan mutlak lenfosit sayısının tedavi öncesine göre minimum %50 azalması gerekmektedir.

- Daha önce büyümüş lenf nodlarının boyutlarında minimum %50 azalma olmalı, herhangi bir lenf nodunda büyüme olmamalı ve yeni ortaya çıkan bir lenfadenomegali olmamalıdır.

- Tedavi öncesi hepatosplenomegali saptanmışsa karaciğer ve dalak boyutunun palpasyon veya USG ile %50 veya daha fazla küçüldüğü gösterilmelidir.

PR için bu kriterlerden ikisine aşağıda belirtilen hematolojik parametrelerden biri eşlik etmelidir:

- Mutlak nötrofil sayısının granulosit koloni stimulan faktör (G-CSF) uygulanmaksızın $\geq 1500/\text{mcL}$ ($1.5 \times 10^9/\text{L}$) olması veya bazal değere göre %50'den daha fazla artış görülmesi (Tedavinin başında düşük ise)

- Trombosit sayısının $\geq 100,000/\text{mcL}$ ($100 \times 10^9/\text{L}$) olması veya bazal değere göre %50'den daha fazla artış görülmesi (Tedavinin başında düşük ise)

- Hemogloblin konsantrasyonunun eritrosit transfüzyonu veya eritropoietin desteği olmaksızın $\geq 11 \text{ g/dL}$ (110 g/L) olması veya bazal değere göre %50'den daha fazla artış görülmesi (Tedavinin başında düşük ise)

Tümör mobilizasyonu yapabilecek ve lenfositözle sonuçlanabilecek belli başlı ilaçlar (ibrutinib vs) verilen hastalarda progresif hastalık diyebilmek için progresif hastalığın diğer bulgularına (LAP, hepatosplenomegali, sitopeniler vs) bakmak gerekmektedir.

Nodal Yanıt: Persistan lenfositöz varlığında lenfadenopatide gerilemeyi tanımlamak için kullanılan bir terimdir⁸⁶. B hücre reseptör ve adhezin ilişkili kinaz inhibitörleri ile ilişkili çalışmalarda ilk olarak kullanılmış olup bu ajanlar ile tedavi sonucunda belirgin klinik faydaya rağmen artmış lenfositöz nedeniyle IWCLL yanıt kriterlerine göre progresif hastalık olarak kabul edilmeliyken gerçek anlamda progresif hastalık için progresyonun diğer bulgularına bakılarak karar verilmelidir.

Nodüler Kısmi Remisyon (nPR): CR veya PR olarak kabul edilen hastalarda kemik iliği biyopsisi ile persistan kemik iliği nodülleri saptanan hastalar için kullanılan terimdir⁴⁷. Nodüler PR lenfoid agregatların immünofenotiplendirme ile KLL ile uyumlu olması (B hücre antijenleri ve CD5 ekspresyonu, monoklonal hafif zincirler) ile konfirme edilir.

Progresif Hastalık (PD): Aşağıda belirtilen klinik ve hematolojik kriterlerden bir veya daha fazlasının varlığında progresif hastalık olarak kabul edilir⁴⁷:

- Yeni büyümüş bir lenf nodu ($>1,5 \text{ cm}$), splenomegali veya hepatomegali
- Daha önce tutulmuş bir lenf nodu, dalak veya karaciğerde %50 veya daha fazla büyüme (Lenf nodu büyümesi tutulan 6 farklı bölgedeki lenf nodlarının boyutlarının toplamı ile hesaplanır. Daha önce 1 ila 1,5 cm boyutunda olan lenf nodlarının boyutundaki büyüme %50 veya daha fazla büyüyerek 1,5 cm ila 2 cm'yi aşmalıdır.)
- Dolaşımdaki total lenfosit sayısında %50 veya daha fazla artış ile birlikte total lenfosit sayısının minimum 5000 hücre/ μL olması

- KLL ile ilişkili olarak nötropeni, anemi veya trombositopeni gelişmesi. Tedavinin tamamlanmasından minimum 3 ay sonra oluşan ve kemik iliği biyopsisinde KLL hücre infiltrasyonu ile giden sitopeniler hastalık progresyonu olarak tanımlanabilir. Bu sitopenilerin karşılığı şu şekildedir: Hemogloblin seviyesinde 2 g/dL veya düşme veya 10 gr/dL'nin altına düşme, trombosit sayısında %50'den fazla düşme veya trombosit sayısınının 100,000/mcL ($100 \times 10^9/L$) altına düşmesi.

- Doku biyopsisi ile verifiye edilen Richter's transformasyonu

- **Tümör flare:** İlaç tedavisine sekonder ateşli veya ateşsiz ağrılı ve şiş lenfadenopati, kemik ağrısı, döküntü ve lenfositoz ile karakterize bir reaksiyondur⁹⁰. En sık thalidomide veya lenalidomide gibi immunmodulator ilaçlar ile tedavide gelişmektedir. Semptomlar öncelikle diğer ajanlar (NSAID, prednizon, rituximab vs) ile tedavi veya kemo-holiday ile düzelebilmektedir.

- **Tümör mobilizasyonu:** Dokudan periferik kana tümör mobilizasyonu ani gelişen ve aylarca persiste eden bir lenfositoz ve eş zamanlı olarak tutulan lenf nodlarında büzüşme ile karakterizedir. En sık olarak B hücre reseptör ve adhezin ilişkili kinaz inhibitörleri ile tedavi edilen KLL hastalarında görülmektedir^{91, 92}. Lenfositoz genellikle tedavinin devamı ile çözülmekte iken sonrasında idame de edebilir. Tümör mobilizasyonu yapabilecek ajan alan hastalarda PD için diğer definitif bulgulara bakmak gerekmektedir.

Stabil Hastalık (SD): CR, PR veya progresif hastalık kriterlerini karşılamayan hastalarda stabil hastalık kabul edilir. Stabil hastalık yanıtızsızlık veya refrakter hastalık ile eşdeğerdir⁴⁷.

Relaps: Daha önce tam veya kısmi remisyon kriterlerini karşılayan ve son tedavinin sonundan itibaren 6 ay veya daha uzun bir periyod sonrası progresif hastalık gelişen hastalarda relaps kabul edilir⁴⁷.

Refrakter Hastalık: CR, PR sağlanamayan veya tedavinin tamamlanmasından sonra 6 ay içerisinde progresyon gelişen hastalarda refrakter hastalık kabul edilir⁴⁷. Stabil hastalık, yanıtızsız hastalık, progresif hastalık veya herhangi bir sebepten ölüm bu tedavi başarısızlığı kategorisine girmektedir.

2.11.3. Uygun Tedavi Rejiminin Seçimi

KLL hastalarında uygun tedavi seçimi hastanın kemoterapi veya immünokemoterapi toleransına bağlıdır. Bu toleransın ölçütleri şunlardır⁹³:

- Yaş,
- Performans durumu, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skalası veya Karnofsky indexi
- Komorbiditeler
- Kreatinin klirensi (≥ 70 ml/dk).

Birçok vakada özellikle yaşlı hastalar olmak üzere yoğun tedavi kararı vermek oldukça zordur. Kanser hastalarında komorbid durumların varlığında, Alman KLL Çalışma Grubu (GCLLSG) tarafından kullanılan CIRS (Kümülatif Hastalık Değerlendirme Skoru) gibi uygun skalalar bu karar için yardımcı olabilir⁹⁴. CIRS skalası kullanılarak hastaların fiziksel performans durumuna göre tedavi modalitesi "go go", "slow go" veya "no go" olarak klasifiye edilebilir⁵⁹(Tablo 2). Klinik çalışmalarda CIRS skoru ≤ 6 ve normal eGFR'ye sahip (kreatinin klirensi >70 mL/dk/1.73 m²) olan hastalar daha yoğun tedavi açısından fiziksel olarak fit hasta olarak kabul edilir. Tedavi metodu tercihi için aynı zamanda şu soruların da cevaplandırılması gerekmektedir:

- Birinci basamak mı veya daha sonraki basamaklarda bir tedavi mi?
- Yüksek riskli hastalık mı? (Tedavi almış veya almamış tedavi endikasyonu olan hastalarda del(17p) veya TP53 mutasyon varlığı, immünokemoterapiden sonra iki yıl içerisinde relaps/refrakter hastalık)⁹⁵.

Tablo 2. CIRS Skalasına Göre Tedavi Modaliteleri

Evre	Performans Durumu	del (17p)	Tedavi
Binet evre A-B, Rai evre 0-II, İnaktif Hastalık	Bağımsız	Bağımsız	Yok
Aktif hastalık Binet evre C,Rai evre III-IV	"Go go"	Yok	FCR (65 yaş üstü BR?)
		Var	İbrutinib,İdelalisib+Rituximab (Allojenik KİT)
	"Slow go"	Yok	Klorambusil+ Obinutuzumab veya + Rituximab veya + Ofatumumab veya İbrutinib
		Var	İbrutinib, Alemtuzumab HD Rituximab veya Ofatumumab
FCR: Fludarabin-Siklofosamid-Rituximab, BR: Bendamustin-Rituximab, KİT: Kemik İliği Transplantasyonu			

2.11.4. Tedavi Öncesi Değerlendirme

KLL hastalarında tedaviye başlamadan önce yapılması gereken testler ve klinik değerlendirmede hastanın bir çalışmaya dahil olup olmadığı önem arzeder. Genel pratikte istenen testler ve değerlendirmeye ek olarak klinik çalışmalar öncesinde bazı özel testler istenebilir ve hasta bazı özel değerlendirmelere tabi tutulabilir⁴⁷. Genel pratikte:

1. Fizik muayenede LAP boyutları ve lokalizasyonu bakılmalı, splenomegali ve hepatomegali varlığı değerlendirilmeli, boyutları not alınmalı
2. Performans durumu değerlendirilmeli
3. Hematolojik testlerden tam kan sayımı ile mutlak lenfosit sayısı ve lökosit formülü ile lenfositlerin yüzdesi ayrıca toplam lökosit sayısı, hemoglobin, hemotokrit, trombosit sayısı ve retikülosit sayısı bakılmalı
4. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmalı
5. Akım sitometrik testler ile lenfosit immünofenotiplendirmesi yapılmalı
6. Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, LDH, β 2 mikroglobulin, elektrolit düzeyleri bakılmalı
7. Serum immünglobulin düzeyleri bakılmalı
8. Direk coombs (antiglobulin) testi bakılmalı

9. Serolojik testlerden özellikle insan immün yetmezlik virusü (HIV), hepatit B (HBV), hepatit C (HCV), sitomegalovirüs (CMV); gerektiğinde polimeraz zincir reaksiyonları (PCR) ile viral ajanın DNA veya RNA tayini yapılmalıdır. Hastalarda aktif veya latent viral enfeksiyonların reaktivasyonu ve şiddetli enfeksiyon tabloları gözönünde bulundurularak aralıklı viral yük tayini ve gerektiğinde profilaktik tedaviler açısından değerlendirilmelidir⁹⁶.

10. Bazı özel tablolar ve klinik çalışmalarda tedavi öncesi yapılması önerilen ek testler⁴⁷:

a. Sitogenetik ve akım sitometrik değerlendirmede periferik kan lenfositlerinden FISH ile del(17p), del(11q), trisomi 12, del(6q), del(13q), IgVH, CD38, ZAP-70 tayini bakılmalı

b. Görüntüleme yöntemlerinden tüm abdomen, pelvis ve toraks BT görüntülemesi ilk değerlendirme ve sonrasındaki takip için kesinlikle yapılması gereken testlerden olmamakla birlikte klinik araştırmalarda yanıt değerlendirmesinin parçası olarak ve rutin pratikte açıklanamayan semptomların değerlendirmesinde istenmelidir.

2.12. Tedavi Ajanları

2.12.1. Tek Ajanlar

2.12.1.1. Sitostatik ajanlar

Alkilleyici ajanlar ile monoterapi birkaç dekad süreyle KLL'de başlangıç tedavisi olarak tercih edildi, klorambusil ise terapatik "altın standart" olarak kabul edildi⁹⁷. Klorambusil oral olarak aktif olan antineoplastik aromatik nitrojen mustard türevidir. Hücre döngüsünün tüm fazlarında (deoksiribonükleik asit) DNA'da çapraz bağlar oluşturup DNA'yı alkilleyerek, hücre döngüsünde duraklamaya, DNA yapısında bozulmaya ve apoptoza neden olur.

Klorambusilin başlıca avantajları düşük toksisiteye sahip olması, düşük maliyetli olması ve oral uygulanması iken majör dezavantajları düşük CR oranlarına sahip olması ve uzun süreli kullanım gerektirmesi nedeniyle uzamış sitopeni, myelodisplazi, sekonder akut lösemiler gibi bazı advers etkileridir. Hepatotoksisite, nöbet,

hipersensitivite reaksiyonları, ilaç ateşi, interstisyel pnömoni ve pulmoner fibrozis görülebilecek diğer yan etkilerdir⁹⁸. Bazı çalışmalarda klorambusilin anti-CD20 antikoru ile kombinasyonunun, klorambusil monoterapisine üstün olduğu ortaya konulmuştur. Bu nedenle klorambusilin kullanımı; pahalı olmayan, palyasyon amaçlı kullanılan sitostatik bir ajan ile tedavi amaçlanan düşük, zayıf, yaşlı hastalarla sınırlıdır. Klorambusil 28 günde bir kez 40mg/m² (0,8mg/kg) tek doz veya ayda 5 gün 20 mg dozunda oral olarak kullanılmaktadır. KLL tedavisinde kullanılan üç pürin analogu fludarabin, pentostatin ve kladribindir. DNA polimeraz α , ribonükleotid redüktaz ve DNA primaz inhibisyonu yaparak DNA sentezini durduran fludarabin, bu şekilde tümöral hücrelerin büyümesini engeller⁹⁹. Fludarabin KLL'de tek başına etkili olduğu (25mg/m², 5gün iv.) gibi kombinasyon rejimlerinde de (FC, FCR, Fludarabin-Rituximab) oldukça etkilidir. Üç pürin analogu arasında en çok çalışılan ajan olan fludarabin, monoterapide kullanıldığında alkilleyici ajan veya kortikosteroid kullanılan diğer tedavi rejimlerinden daha iyi toplam yanıt elde edilmiştir^{100, 101}. Fludarabin kullanımı ile CHOP (siklofosfamid-adriamisin-vinkristin-prednizon), CAP (siklofosfamid, adriamisin, prednizon) veya klorambusil gibi diğer konvansiyonel kemoterapi rejimlerine oranla daha fazla remisyon indüksiyonu ve daha fazla CR (%7-40) elde edilmiş, fakat tek ajan olarak kullanıldığında toplam sağkalımı (OS) iyileştirmemiştir^{102, 103, 104}. Benzer şekilde kladribin monoterapisi ile klorambusil, prednizon kombinasyonuna oranla daha yüksek CR oranları elde edilmesine rağmen daha uzun survey elde edilmemiştir¹⁰⁵.

Bendamustine, 4-[5-[bis(2-chloroethyl) amino]-1-methylbenzimidazol-2-yl] butanoic acid, ilk olarak 1963 yılında Ozegowski ve Krebs tarafından bulunmuştur¹⁰⁶. Doğu Almanya'da birçok kanser türünün tedavisinde kullanılmış Batı Almanya'da ise 1990 yılından sonra kullanılabilmiştir. Daha sonra randomize çalışmalarda klorambusil ile karşılaştırılmıştır. Bendamustin ile daha yüksek yanıt oranları ile birlikte daha yüksek toksisite görülmesine rağmen daha iyi OS elde edilmemiştir. Toplam yanıt (ORR) ve ortanca progresyonsuz sağkalım (PFS) oranları bendamustin için %67 ve 22 ay iken klorambusil için %30 ve 8 ay olarak saptandı (ikisi için de P<.0001). Ayrıca 3-4. derece hematolojik toksisite ve şiddetli enfeksiyonlar bendamustin alan hastalarda daha sık görülmüştür¹⁰⁷. Bu ve benzeri çalışmalar bendamustinin KLL tedavisinde potent bir monoterapi ajanı olduğunu göstermiştir ki

Bendamustin ve rituximab kombinasyonu (BR rejimi) ile daha yüksek cevap hızları elde edilmiştir. Fischer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KLL tanılı 117 tedavi naif hastaya 0. gün 375mg/m² rituximab, 1. ve 2. gün 90mg/m² bendamustin ve diğer kürlerde 1. gün 500mg/m² rituximab ve bendamustin aynı şekilde verilmiştir. 86 hasta (73.5%) 6 kürün tamamını alabilmiş. Yüksek riskli hastalar da dahil CR %23 olarak saptanmış ve BR rejiminde 3-4. derece nötropeni %20 oranında görülmüştür¹⁰⁸. Siklofosfamid ise nitrojen mustarda benzeyen antineoplastik ve immünsüpresif etkisi olan bir alkilleyici ajan olup birçok otoimmün hastalık ve neoplastik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. KLL'de fludarabin-siklofosfamid (FC), fludarabin-siklofosfamid-rituximab (FCR); siklofosfamid-vinkristin- adriamisin-prednisolon (COP/CHOP) ve rituximab ile COP/CHOP (R-COP, R-CHOP) şeklinde kombinasyon rejimlerinde kullanılmaktadır¹⁰⁹. Siklofosfamide bağlı gelişen advers etkiler hemorajik sistit, myelotoksisite, infertilite, mesane kanseri olmakla birlikte uzun süre kullanımında interstisyel pulmoner fibrozis görülebilmektedir¹¹⁰.

2.12.1.2. Monoklonal antikorlar

a) Anti-CD20 antikorlar

CD20 olgun B hücrelerinin yüzeyinde bulunan aktive, glikozillenmiş bir fosfoproteindir. Bilinen ligandı olmayan CD20¹¹¹ proteinin fonksiyonu henüz keşfedilmemiştir. Hücre membranında kalsiyum kanalı olarak çalıştığı düşünülmektedir. CD20 B hücreli malignitelerin çoğunda hücre yüzeyinde eksprese edilmektedir.

Rituximab: Bir anti-CD20 antikorudur olup 1998'de kullanılmaya başlandıktan sonra KLL dahil çoğu CD20 pozitif non-Hodgkin lenfomaların tedavisini iyileştirmiştir¹¹². Lenfosit üzerindeki CD20'ye bağlanarak apoptozu indükleyen rituximab, bağlandığı hücrenin kompleman aracılı ve antikor aracılı yolla öldürülmesine neden olur¹¹³. Tek ajan olarak kullanıldığında rituximab çok yüksek dozlar kullanılmadığı takdirde KLL'de foliküler lenfomadaki etkinliğine oranla daha az etkilidir^{114, 115}. Aksine kemoterapi ile kombinasyonda kullanıldığında KLL'de çok etkili bir tedavi ajanıdır. Kullanımını kısıtlayan önemli bir nokta rituximab infüzyonu esnasında ciddi reaksiyon oluşabilmesidir. 3-4. derece infüzyon reaksiyonu gelişme oranı %5-11 civarında olup enfeksiyon riski de kullanım ile artmaktadır¹¹⁵. Bir diğer

mortal seyredebilen durum rituximab sonrası nadir de olsa görülebilen tümör lizis sendromudur. Bu komplikasyondan kaçınmak için hastalar tedavi esnasında yeterli miktarda hidrasyon, allopurinol tedavisi ve ilk kürlerde hastanede izlem gerekmektedir⁷. Ayrıca hepatit B (HBV) reaktivasyonu da önemli bir konu olup, serolojik testler ile HBV maruziyeti olan hastaların viral yükü bakılmalı, aktif hastalık durumunda tedavi verilmemelidir⁷.

Ofatumumab: Tamamen insan kaynaklı bir antikor olup insan B hücreleri üzerinde bulunan CD20 molekülünün yalnız bir epitopunu hedef almakta, sonuç olarak CD20'ye bağlanma afinitesi artmakta, disosiasyon oranı artmakta, rituximab ile karşılaştırıldığında daha yüksek kompleman bağımlı sitotoksosite (CDC) aktivitesi, benzer antikor bağımlı hücrel sitotoksosite (ADCC) aktivitesi ile özellikle CD20 ekspresyonunun düşük olduğu hücrelerde artmış hücre öldürme oranı sağlanmaktadır. Fludarabin ve alemtuzumab (FA) refrakter veya yalnızca fludarabin refrakter, bulky (>5 cm) hastalığı olan 201 hastayı kapsayan bir çalışma¹¹⁶ neticesinde toplam yanıt oranı FA refrakter hastalarda %51, bulky hastalık bulunan hastalarda ise %44 bulunmuş. Bunun neticesinde FDA ve EMA tarafından fludarabin ve alemtuzumaba refrakter hastalarda ofatumumab monoterapisine onay verilmiştir.

Obinutuzumab (GA101): İnsan ürünü ve glikomühendislik ürünü monoklonal antikor obinutuzumab ile B hücrelerinin apoptozunda daha yüksek oranlar ile in vitro testlerde rituximab ile karşılaştırıldığında etkileyici sonuçlar elde edilmiş¹¹⁷. Bu ajan ile CD20 tip II epitopuna daha yüksek afinite ile bağlanma, artmış antikor bağımlı hücrel sitotoksosite, azalmış kompleman bağımlı sitotoksosite ve artmış direkt hücre ölümü indüksiyonu elde edilmiştir¹¹⁸. GAUGUIN çalışmasında relaps/refrakter KLL hastalarında obinutuzumabın güvenlik ve etkinliğini değerlendirilmiş¹¹⁹. Faz I'de (doz titrasyonu) 13 hasta obinutuzumab 400-1200 mg (1.siklusta 1. gün ve 8. gün, 2-8. siklularda 1. gün) almış. Faz II'de ise 20 hasta 1000 mg (1. siklusta 1, 8 ve 15. günler, 2-8 siklularda 1. gün) almış. İnfüzyon ilişkili reaksiyon hemen tüm hastalarda görülmekle birlikte çok azında 3-4. derece olarak görülmüştür. 3-4. derece nötropeni faz I'de 7 hastada, faz II'de 4 hastada görülmüş. Total cevap hızı (ORR) sırası ile %62 (faz I) ve %30 (faz II) ve Faz II'de PFS 10,7 ay saptanmış. Bu verilerin sonucunda obinutuzumabın KLL tedavisinde aktif bir ilaç olduğu ve obinutuzumab içeren kombinasyonların randomize çalışmalarda kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

b) Diğer monoklonal antikorlar

Alemtuzumab: Rekombinant, tamamen insan ürünü bir monoklonal antikor olup anti-CD52 etkinliği mevcuttur. Daha önce alkilleyici ajan tedavisi başarısız olmuş veya ikinci basamakta fludarabin tedavisi almış ve relaps olmuş KLL hastalarında alemtuzumab monoterapisi ile %33-53 yanıt oranları elde edilmiştir ve bu yanıtta medyan süre 8,7 -15,4 aydır^{120, 121, 122}. Ek olarak alemtuzumab yüksek genetik riske sahip (del(17p) veya del(11q) ve TP53 mutasyonu gibi) hastalarda efektif olarak saptanmıştır^{123, 124}. Bu nedenle kötü prognostik özelliği olan hastalarda akıllı bir tedavi seçeneğidir. Alemtuzumab'ın masif lenfadenopatisi olan (bulky hastalık) hastalarda etkinliği azalmaktadır¹²⁵. En sık görülen yan etkileri nötropeni, enfeksiyon (CMV reaktivasyonu) ve ateş, titreme, ürtiker, hipotansiyon ve nadiren bronkospazm olarak görülen infüzyon reaksiyonudur. Subkutan uygulama ile bu advers etkilerin azaldığı, etkinliğinin ise değişmediğini gösteren çalışmalar mevcut¹²⁶. Alemtuzumab tedavisi alan hastalarda en sık fırsatçı patojen CMV olduğundan dolayı hastaların tedavinin başından itibaren viral yük tayini ile takip edilmesi ve profilaktik asiklovir/valasiklovir başlanması önerilmektedir¹¹³.

2.12.1.3. B Hücre sinyalizasyonunu hedef alan ajanlar

B hücre reseptör sinyalizasyonu (BCR) KLL hücrelerinin yaşamının idamesinde önemli rol oynar¹²⁷. Devamlı veya tekrarlayıcı BCR sinyalizasyonu KLL hücrelerinin canlılığının devamını destekler. Bu nedenle BCR sinyalizasyonunun inhibisyonu KLL tedavisinde yeni ve potent bir stratejidir. KLL'de BCR, Bruton tirozin kinaz (BTK), spleen tirozin kinaz (Syk), ZAP70, Src kinaz ailesi (özellikle Lyn) ve PI3K (fosfotidilinozitol-3 kinaz) inhibitörleri gibi farklı tirozin kinazlarca desteklenir¹²⁸. Bu kinazları hedef alan ajanlar ve kullanımları şu şekildedir:

Idelalisib: Sınıf 1 PI3K onkogenез ile ilişkili hücresel fonksiyonları regüle eder¹²⁹. PI3K, p110 delta izoformunun (PI3K-delta) ekspresyonu yalnızca B hücre proliferasyonunda anahtar rol oynayan hematopoietik hücrelerde olur. KLL'de PI3K yolağı PI3K-delta'ya bağlı olarak aktive olmaktadır¹³⁰. İdelalisib oral bir PI3K-delta izoform selektif inhibitörüdür olup normal T hücrelerinde veya natürel killer (NK) hücrelerinde apoptozu indüklemeyen ve antikor bağımlı hücresel toksisiteyi azaltmadan

zaman ve doz bağımlı olarak primer KLL hücrelerinde apoptozu arttırmaktadır. İdelalisib KLL hücrelerinin CXCL12 ve CXCL13' doğru kemotaksisini ve stromal hücrelerin altından migrasyonu inhibe eder. Aynı zamanda BCR uyarımı sonrası stromal kültürlerde kemokin sekresyonunun downregulasyonunu sağlar, BCR ve kemokin reseptörü ile indükte AKT ve MAP kinaz aktivasyonunu inhibe eder¹³⁰.

Bir faz I çalışmasında idelalisib relaps/refrakter ve bulky LAP (%80) olan, daha önce yoğun tedavi almış (ortanca 5 (2-14 aralığında) rejim), tedavi refrakter (%70), IgVH mutasyonsuz (%91), del(17p) ve/veya TP53 mutasyonu olan (%24) 54 hastada değerlendirilmiş¹³¹. Hastalar 6 doz oral idelalisib (50-350 mg günde bir veya iki kez) ile tedavi edilmiş, klinik fayda görüldüğü takdirde tedaviye devam edilmiş. En sık görülen 3. derece advers etkiler pnömoni (%20), nötropenik ateş (%11) ve diyare (%6) olarak tespit edilmiş. İdelalisib tedavisi %81 hastada nodal yanıt ile sonuçlanmıştır. ORR %72, PFS 15,8 ay olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar bu ilacın kombinasyon tedavilerinde kullanımını desteklemiştir.

Ibrutinib: Bruton tirozin kinaz (BTK) Src kinaz ailesi üzerinde NF-kB MAP kinaz gibi hücre yaşam yollarının aktivasyonunu sağlar¹³². Bu yollar BCR'nin sinyal iletiminde rol oynar. Ibrutinib oral olarak aktif küçük bir BTK inhibitör molekül olup B hücreli lenfomalar ve KLL hücrelerinde apoptozu indükler¹³².

Relaps/refrakter B hücreli lenfoma veya KLL tanılı 56 hasta artan dozlarda oral ibrutinib ile tedavi edilmiş. Mevcut iki skalanın ilkinde 28 gün tedavi sonrasında 7 gün tedavisiz takip, ikincide ise günde bir defa devamlı tedavi uygulanmış. 50 hastada ORR %60, bunun da %16'sı CR olarak sonuçlanmış. Ortanca PFS 13,6 ay olarak saptanmış¹³³. Tedavi ile en çok ilişkili olarak görülen advers olay viral enfeksiyonlar olarak saptanmıştır.

Relaps/refrakter KLL veya SLL tanılı çoğunluğu yüksek risk grubunda 85 hastayı kapsayan bir başka çalışmada 51 hasta 420 mg/gün, 34 hasta ise 840 mg/gün oral ibrutinib tedavisi almış¹³⁴. En sık görülen yan etkiler 1. veya 2. derece yan etkiler olup geçici diyare, yorgunluk ve üst solunum yolu enfeksiyonları saptanmış. ORR her iki grupta benzerken (%71) düşük doz tedavi alan grupta %20, diğer grupta %15 hastada lenfositoz ile birlikte PR görülmüş. Yanıt ileri evre hastalık, daha önce alınan tedaviler, del(17p) varlığı ve klinik ve genomik risk faktörlerinden bağımsız saptanmış.

26. ayda PFS oranları %75 ve OS ise %83 olarak saptanmış. Bu sonuçlar ibrutinibin relaps/refrakter veya yüksek riskli KLL/SLL hastalarında kullanımı ile istikrarlı remisyon sağladığını göstermektedir.

Acalabrutinib (ACP-196): Potansiyel olarak daha selektif, irreversibl BTK inhibitörü 61 relaps KLL hastasında yüksek yanıt oranı sağlamıştır¹³⁵. Ortalama 14,3 ay takip sonucunda veriler yayınlandığı için daha uzun süreli takip sonrasında elde edilecek sonuçlar klinik değerini daha gerçekçi olarak sunacaktır.

2.12.1.4. BCL-2 inhibitörleri

B hücreli lenfoma (Bcl-2) ailesinden proteinler apoptotik prosesin anahtar regülatörleridir¹³⁶. Bu aile proapoptotik ve hücrenin yaşamını sürdürmesini sağlayan proteinlerden oluşmaktadır. Dengenin bozulması ile kanser hücreleri apoptozdan kurtulmaktadır.

Venetoclax (ABT-199): BH3 mimetik ilaç olarak bilinen ilaç Bcl-2 protein blokajı için tasarlanmıştır¹³⁷. Bcl-2 bağımlı tümör hücrelerinin büyümesini inhibe etmekle birlikte trombositler bu etkiyi yaşamamaktadır.

Souers ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmadan tek bir oral doz venetoclax ile 3 hastada tümör lizis sendromu gelişmesi¹³⁷ nedeniyle doz arttırma şemaları bu advers etkiyi önlemek için hazırlanmıştır¹³⁸. Doz şeması hazırlandıktan sonra 60 hastalık bir kohortta tümör lizis sendromu hiç görülmemiş. Bunun dışında diğer toksik etkiler hafif diyare (%52), üst solunum yolu enfeksiyonları (%48), bulantı (%47) ve 3 veya 4. derece nütropeni (%41) olarak saptanmış. Tolere edilen maksimum doz belirlenememiş. Venetoclax alan 116 hastanın 92'sinde (%79) yanıt görülmüş. CR %20'sinde görülmüş.

Bir diğer çalışmada relaps veya refrakter, del(17p) olan 107 KLL tanılı hasta ortalama 12,1 ay takip edilmiş¹³⁹. ORR %79,4 (n=85) oranında görülmüş. En sık görülen 3-4. derece advers olaylar nütropeni (%40), enfeksiyon (%20), anemi (%18) ve trombositopeni (%15) olarak saptanmış. Şiddetli advers olaylar ise %55 hastada meydana gelmiş; en sık görülenler %5 hastada yüksek ateş, %7 OİHA, %6 pnömoni ve %5 febril nütropeni olarak saptanmış. 11 hasta venetoclax'ın son dozundan sonra 30 gün içerisinde hayatını kaybetmiş; 7'si hastalık progresyonuna, 4'ü ise advers olaylara (hiçbiri tedavi ilişkili olarak değerlendirilmedi) bağlı olarak gerçekleşmiş. Tüm sonuçlar

bir arada değerlendirildiğinde venetoclax monoterapisinin relaps veya refrakter del(17p) olan KLL hastalarında etkin olduğu ve iyi tolere edildiği, sonuç olarak bu çok kötü prognoza sahip populasyon için bir tedavi seçeneği olabileceği gösterilmiştir.

2.12.1.5. İmmunomodulator ilaçlar

Lenalidomid: Bir thalidomid analogu olup multiple myelom ve MDS'te terapötik aktiviteye sahiptir. Del(17p) taşıyıcıları dahil yüksek riskli KLL hastalarının tedavisinde kullanımı ile yüzgüldürücü sonuçlar elde edilmiştir¹⁴⁰. Lenalidomid KLL'li hastalarının %58'inde lenf nodlarında sıcaklık ve yanma hissine yol açan tümör flare reaksiyonuna yol açmıştır¹⁴¹. Bu reaksiyon diğer neoplazilerde daha az sıklıkta görülmüştür. KLL'de ORR %32-54 olarak saptanmıştır^{142, 143}. 3-4.derece nötropeni hastaların %73'ünde gözlenmiştir¹⁴⁴.

2.12.2. Kemoterapi Kombinasyonları

KLL tedavisinde amaca uygun gelişmeler en fazla farklı tedavi modalitelerinin kombinasyonu ile sağlanmıştır. Pürin analogları ve alkilleyici ajanların farklı etki mekanizmaları olduğundan, sinerjistik etkileri ve overlap yapmayan toksisite profilleri nedeniyle iki modalitenin kombinasyonu akıllıca bir tercih olacaktır. Preklinik çalışmalar fludarabin ve siklofosfamidin KLL hücrelerinde sinerjistik toksik etkilerini ortaya koymuştur¹⁴⁵.

Fludarabin birçok farklı kombinasyonda değerlendirilmiştir. Fludarabinin diğer pürin analogu olan sitarabin ile kombinasyonu daha az efektif saptanmış, bununla birlikte klorambusil veya prednizon ile kombinasyonunda ise yanıt oranları değişmemiş fakat hematolojik toksisitede artış saptanmıştır^{101, 146}. KLL'de en iyi çalışılan kombinasyon ise fludarabin artı siklofosfamid (FC) kombinasyonudur¹⁴⁶. Karşılaştırmaz çalışmalarında ORR'de fludarabinin tek ajan olarak kullanılmasından daha iyi oranlar elde edilmemekle birlikte siklofosfamidin eklenmesi (üçüncü ajan olarak mitoxantronun eklenmesi ile veya eklenmeden) CR oranını %50'ye kadar çıkarmış¹⁴⁶. Relaps refrakter 37 KLL hastasında mitoxantronun FC rejimine eklenmesi ile yüksek CR oranı (%50) (10 MRD negatifliği dahil), 19 aylık ortanca yanıt süresi elde edilmiştir¹⁴⁷.

Bir faz II çalışmasında kladribin artı siklofosfamid kombinasyonunun KLL hastalarında efektif olmasına rağmen FC rejimi ile karşılaştırıldığında sonuçların daha kötü olduğu görülmüştür¹⁴⁸.

İki randomize çalışmada FC kombinasyonu fludarabin monoterapisi ile karşılaştırıldığında OR ve CR oranlarını ve PFS'yi arttırdığı görülmüştür^{149, 150}. Daha sık nötropeni görülmesine rağmen şiddetli enfeksiyon sıklığı anlamlı derecede artmamıştır.

2.12.3. Kemoimmunoterapi

2.12.3.1. Rituximab içeren kombinasyonlar

FC rejimine rituximabın eklenmesi ile özellikle daha genç ve tedavi almamış hastalarda yüksek ORR ve CR oranları elde edilmiş, bu nedenle günümüzde sıkça tercih edilen bir rejim olmuştur.

Keating ve arkadaşlarının yapmış olduğu ortanca yaş 58 olan tedavi naif 224 KLL hastasını kapsayan bir çalışmanın sonucunda FCR tedavisi verilen 224 hastada ORR %95 (CR%70, PR%15, nPR%10), 3-4.derece nötropeni %52, minör enfeksiyon %10 ve major enfeksiyon %2,6 oranında görülmüştür¹⁵¹. Aynı çalışmada FCR'ye bağlı mortalite %1 oranında görülürken, toksisite olarak infüzyon reaksiyonu, sitopeni, enfeksiyon, alopesi ve bulantı-kusma gözlenmiştir.

Alman KLL çalışma grubu (GCLLSG) tarafından yapılan FCR ve FC'nin karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada fiziksel olarak fit olan, 30-81 yaş aralığında, tedavi naif 817 hastanın sonuçları değerlendirilmiş, FCR ve FC alanlarda sırasıyla ORR %95 ve %88, CR ise %44 ve %22 medyan PFS ise FCR için 51,8 ay, FC için 32,8 ay olarak saptanmış. IgVH nonmutant hastalarda hem FC hemde FCR ile PFS ve OS daha kısa saptanmış. Tüm genetik gruplar rituximabdan fayda görürken 17p delesyonu ve normal karyotipi olan hastalar için FC ve FCR arasında sonlanım açısından fark saptanmamıştır. 3-4.derece nötropeni, FCR alan hastalarda %34 oranında görülürken, FC alan hastalarda %21 oranında görülmüş. Tedavi ilişkili mortalite FCR kolunda %2 sıklığında gerçekleşirken, FC kolunda %1,5 sıklığında gerçekleşmiştir¹⁵².

MD Anderson Kanser Merkezinde gerçekleştirilen bir faz II çalışmada tedavi naif 300 hasta rituximab artı fludarabin-siklofosfamid (FCR) ile tedavi edilmiş. ORR %95, CR %72, nPR %10, sitopeni nedeniyle PR %7, rezidü hastalık nedeniyle PR ise %6 olarak saptanmıştır¹⁵³. 6 yıllık total ve progresyonsuz sağ kalım oranları sırası ile %77 ve %51 saptanırken progresyona kadar medyan süre 80 ay olarak saptanmıştır.

CLL8 çalışması ve MD Anderson kohortunda FCR ile tedavi edilen hastalarla ilgili güncel verilerde spesifik bazı alt gruplarda, özellikle IgVH mutasyonu görülen, trizomi 12 veya del(11q) görülen veya MRD negatif remisyon görülen hastalarda iyi sonuçlar gözlemlenmiştir^{154, 155}. Bu hastalarda FCR rejimi ile çok süreğen bir remisyon ve çok iyi OS elde edilmiştir. MD Anderson çalışmasında, IgVH mutasyonlu hastalarda PFS eğrisinde bir plato gözlenmiş olup 42 hastada 10,4 yılı aşkın zaman diliminde relaps gözlenmemiştir¹⁵⁴. Rituximabın bendamustin ile kombinasyonu (BR) son zamanlarda diğer kombinasyonlara oranla daha popüler bir uygulama olup bu protokol ilk olarak relaps KLL olan 81 hastada uygulanmıştır¹⁵⁶. Hastalara birinci siklusun 1. ve 2. günlerinde 70 mg/m² bendamustin ve 1. gününde 375 mg/m² rituximab verilmiş, sonraki sikluslarda farklı olarak 1. günde rituximab 500 mg/m² uygulanmıştır. Toplam 6 siklus 28 günlük periyotlarla uygulanmıştır. ORR oranı %59, CR oranı %9, PR oranı %47,4 ve nPR oranı %2,6 olarak saptanmıştır. ORR oranı fludarabin refrakter hastalarda %45,5 iken fludarabin sensitif hastalarda %60,5 olarak saptanmıştır. Genetik alt gruplarda ORR oranı del(11q) pozitif hastalarda %92,3, trizomi 12 olan hastalarda %100, del(17p) pozitif hastalarda %7,1 ve IgVH mutasyonsuz hastalarda %58,7 olarak saptanmıştır. 24 aylık bir medyan takip süresi sonrası hastaliksız sağ kalım 14,7 ay olarak saptanmıştır. Şiddetli advers etkiler hastaların %12,8'inde meydana gelmiş, 3-4. derece nötropeni, trombositopeni ve anemi sırası ile %23,1, %28,2 ve %16,6 olarak saptanmıştır.

BR rejimi 117 KLL tanılı hastada birinci basamakta uygulanmıştır¹⁵⁷. Hastalara birinci siklusun 1. ve 2. günlerinde 90 mg/m² bendamustin ve 0. gününde 375 mg/m² rituximab verilmiş, sonraki 5 siklusta farklı olarak 1. günde rituximab 500 mg/m² uygulanmıştır. Yaş aralığı 34-78, hastaların %46,2'si Binet evre C, %25,6'sı 70 yaş ve üzerinde, ORR oranı %88, CR oranı %23,1, PR oranı %64,9 olarak saptanmıştır. Del(11q) olan hastaların %90'ı, trizomi 12 saptanan hastaların %94,7'si, del(17p) pozitif olan hastaların %37,5'i, ve IgVH non-mutant hastaların %89,4'ünde tedavi yanıtı görülmüştür. 27 aylık bir medyan takip süresi sonrası, medyan hastaliksız sağ kalım

33,9 ay saptanmış olup hastaların %90,5'i yaşamaktaymış. 3-4. derece enfeksiyonlar hastaların %7,7'sinde görülmüş. 3-4. derece nötropeni, trombositopeni ve anemi ise sırası ile %19,7, %22,2 ve %19,7 olarak saptanmıştır.

GCLLSG tarafından yapılan CLL10 çalışmasında BR ve FCR rejimleri karşılaştırılmış. Del(17p) negatif, fiziksel olarak fit KLL hastalarına BR ve FCR rejimleri 6'şar kür şeklinde birinci basamak tedavi olarak uygulanmış¹⁵⁸. Çalışmaya 282'i FCR kolunda, 279'u BR kolunda toplam 561 hasta dahil olmuş. Medyan 37,1 aylık bir takip süresinden sonra medyan PFS, BR kolunda 41,7 ay, FCR kolunda 55,2 ay olarak saptanmıştır. MRD negatif duruma ulaşan hasta sayısı da FCR kolunda BR koluna göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Öte yandan çalışma süresince şiddetli nötropeni ve enfeksiyonlar FCR kolunda daha sık (%84'e (n=235) karşılık %59 (n=164) şiddetli nötropeni, %39'a (n=109) karşı %25 (n=69) enfeksiyon) saptanmıştır. FCR ile artmış infeksiyöz komplikasyonlar özellikle >65 yaş olan hastalarda daha ön planda saptanmıştır. Sonuç olarak CLL10 çalışması ile fiziksel durumu çok iyi KLL hastalarında BR rejimi ile karşılaştırıldığında FCR rejimi daha yüksek CR oranı, daha fazla MRD negatifliği ve daha uzun PFS sağladığından dolayı standart tedavi olarak kalmaktadır. Fakat yaşlı ve fiziksel olarak fit KLL hastaları alternatif bir rejim olarak BR rejiminden fayda görebilir. FCR rejimine alemtuzumabın eklenmesi ile sınırlı bir terapötik iyileşme sağlanmış, bunun yanında toksisitede şiddetli artışa yol açmıştır¹⁵⁹.

2.12.3.2. Obinutuzumab içeren kombinasyonlar

GCLLSG tarafından uygulanan CLL11 protokolünde anti-CD20 antikorları ile hafif düzey kemoterapötik ajanların (klorambusil (KLB)) kombinasyonu ile elde edilen kemoimmunoterapiler, tedavi naif, komorbid hastalıkları olan hastalara verilmiş¹⁶⁰. Obinutuzumab–KLB veya R–KLB kombinasyonları KLB monoterapisi ile karşılaştırıldığında yanıt oranlarının anlamlı derecede arttığı, PFS'nin anlamlı derecede uzadığı (obinutuzumab–KLB'de ortalama PFS 26,7 ay, tek ajan KLB'de ortalama PFS 11,1 ay ve R-KLB'de ortalama PFS 16,3 ay, P<.001) saptanmıştır. Obinutuzumab-KLB kombinasyonu tek ajan KLB ile karşılaştırıldığında, uzamış OS elde edilmiştir (P=.002). Obinutuzumab–KLB kombinasyonu R–KLB ile karşılaştırıldığında, PFS'de uzama ve moleküler yanıt ve CR'da daha yüksek oranlar (%20,7'ye karşın %7.0) elde edilmiştir. Obinutuzumab–KLB ile infüzyon ilişkili reaksiyonlar R-KLB'ye oranla daha sık

görülmesine rağmen enfeksiyon oranlarında artış görülmemiştir. Bu sonuçlar anti-CD20 antikoru ile kemoterapi kombinasyonunun komorbid hastalıklar eşlik eden KLL hastalarında tedavi sonuçlarını iyileştirdiğini göstermiştir. Ayrıca bu popülasyonda KLB ile kombine edildiğinde obinutuzumabın rituximaba üstün olduğu saptanmıştır.

2.12.3.3. Ofatumumab içeren kombinasyonlar

Ofatumumabın (O) rituximab ile karşılaştırıldığında daha üstün prelinik aktivitesinin olduğu gözönünde bulundurulduğunda bu antikorla KLB'nin kombine edilmesi ile KLL'de daha iyi tedavi sonuçları alınacağı düşünülmüş.

Bir randomize faz III çalışması tedavi ihtiyacı olan aktif hastalığı bulunan ama fludarabin bazlı tedavi alması mümkün olmayan tedavi naif (medyan yaş 69, yaş aralığı 35-92) 447 hastada uygulanmış¹⁶¹. Ortanca PFS, KLB-O grubunda 22,4 ay, KLB grubunda 13,1 ay olarak saptanmış (p<0,001). 3. 4. derece advers etkiler KLB-O grubunda (%50'ye karşı %43) tek ajan KLB grubuna göre daha sık, nötropeni en sık görülen olay (%26'ya karşı %14) olarak saptanmıştır. 3. derece veya daha şiddetli enfeksiyon benzer sıklıkta görülmüştür. Bu sonuçlar ile klorambusile ofatumumabın eklenmesi ile yaşlı hastalarda PFS'de amaca uygun bir uzama görülmüştür.

2.12.3.4. Alemtuzumab içeren kombinasyonlar

Fludarabin ve alemtuzumabın sinerjistik etkisi ilk olarak iki ajanın birine refrakter olup bu iki ajanın kombine edilerek uygulanan 6 hastanın 5'inde indüksiyon sağlanması ile tahmin edilmiş¹⁶².

Fludarabin ve alemtuzumabın (FA) etkinliği relaps KLL hastalarını kapsayan bir çalışma ile araştırılmış¹⁶³. 36 hasta arasında %30 CRR, %53 PR ve bir stabil hastalık (SD) içeren%83'lük ORR oranı(30/36 hasta) elde edilmiştir. 3 aylık takipte değerlendirilen 31 hastanın 16'sında MRD negatifliği sağlanmıştır. FA tedavisi iyi tolere edilmiş; infüzyon reaksiyonları(ateş, titreme ve cilt reaksyonları) temel olarak ilk infüzyonda görülmüş ve hastaların çoğunluğunda hafif düzeyde saptanmıştır. Hastaların %80'i tedavi öncesi CMV IgG pozitifken yalnızca iki sublinik CMV reaktivasyonu görülmüştür. Primer 3-4. derece hematolojik toksisite ise geçici lökopeni (%44), geçici

trombositopeni(%30) olarak saptanmıştır. Bu çalışma KLL hastalarında FA'nın potent ve rölatif olarak güvenli bir ilaç kombinasyonu olduğunu ortaya koymaktadır.

Relaps/refrakter KLL hastalarında randomize bir çalışmada fludarabin artı IV alemtuzumab kombinasyonu tek ajan fludarabin ile karşılaştırılmış¹⁶⁴. FA (n=168) kolunda fludarabin monoterapisine (n=167) oranla daha iyi PFS (medyan 23,7 ay'a karşı 16,5 ay, p=.0003) ve OS (p=.021) elde edilmiş. Tüm sebeplerden kaynaklı advers olaylar kombinasyon tedavisi kolunda %98, fludarabin monoterapi kolunda ise %90 oranında görülmüş. FA kolunda CMV ilişkili olay (%14'e karşı <%1) ve 1-2. derece infüzyon ilişkili advers olay (%62'ye karşı %13) daha sık görülmüş. Majör 3-4. derece toksisiteler iki kolda da lökopeni (%74'e karşı %34), lenfopeni (%94'e karşı %33), nötropeni (%59'a karşı %68), trombositopeni (%11'e karşı %7) ve anemi (%9'a karşı %17) olarak saptanmıştır. Şiddetli advers olayların insidansı FA grubunda daha yüksek (%33'e karşı %12); advers olaylara bağlı ölüm de iki grupta benzer (%6'ya karşı %12) olarak saptanmıştır. Sonuç olarak alemtuzumabın IV uygulaması ile FA rejimi relaps KLL için bir tedavi seçeneğidir.

2.12.3.5. Hedef ajanları içeren kombinasyonlar

PI3K delta inhibitörü idelalisib bir çok merkezli randomize çift kör plasebo kontrollü faz III çalışmasında, rituximab ile rituximab artı plaseboya karşı kullanılmıştır¹⁶⁵. Çalışmaya renal fonksiyonları bozuk, tedaviye bağlı myelosupresyon görülen veya majör komorbid hastalığı olan 220 hastaya rituximab ve idelalisib (150 mg dozunda) veya plasebo günde iki kez olmak üzere kombine edilmiştir. Primer sonlanım noktası PFS, ilk interim değerlendirmede DSMB (veri güvenlik izleme kurulu) önerisi ile çalışma erken aşamada sonlandırılmıştır. Medyan PFS plasebo grubunda 5,5 ay iken idelalisib grubunda bu veriye ulaşılamamıştır (İdelalisib grubunda HR veya progresyon hızı 0,15 saptanmıştır; P<.001). İdelalisib alan hastalarda OR %81 plasebo kolunda %13 (p<.001) ve 12 aylık OS ise idelalisib kolunda %92, plasebo kolunda %80 (p=.02) saptanmıştır. Şiddetli advers olaylar idelalisib ve rituximab kombinasyonu alan hastalarda %40, plasebo ve rituximab alan hastalarda %35 olarak saptanmıştır. Bu çalışma relaps KLL hastalarında idelalisib artı rituximab kombinasyonunun kemoterapi almak için yeterli düzeyde fiziksel olarak fit olmayan hastalarda uygulanabileceğini onaylamıştır.

Benzer bir populasyonda idelalisib ve ofatumumab kombinasyonu uygulanmıştır¹⁶⁶. Yaş aralığı 61-74 olan (medyan yaş 68) daha önce aldığı tedaviler 2-4 aralığında değişen (medyan tedavi sayısı 3) 261 hastadan oluşan populasyonda hastalar idelalisib artı ofatumumab (Idela-O) (oral idelalisib 150 mg günde iki doz sürekli uygulama artı birinci hafta ofatumumab 300 mg haftalık olarak, sonraki 6 hafta 1000 mg haftalık olmak üzere toplam 7 hafta ve her 4 haftada bir olmak üzere toplam 16 hafta) veya tek ajan ofatumumab (ofatumumab dozu kombinasyonda olduğu gibi, farklı olarak 1000 mg doz yerine 2000 mg verilmiştir) almıştır.

Ortanca PFS, Idela-O grubunda 16,3 hafta ofatumumab grubunda 8,0 hafta olarak saptanmış. Idela-O grubunda en sık görülen 3. derece veya daha şiddetli advers olay nötropeni %34 (n=59) (ofatumumab grubunda %16 (n=14)), diyare %20 (n=34) (ofatumumab grubunda %1 (n=1)) ve pnömoni %14 (n=25) (ofatumumab grubunda %8 (n=7)) olarak saptanmış. Ofatumumab grubunda en sık görülen 3. derece veya daha şiddetli advers olay nötropeni %16 (n=14), pnömoni %8 (n=7) ve trombositopeni %7 (n=6) (Idela-O grubunda %11 (n=19)) olarak saptanmış. Şiddetli enfeksiyonlar Idela-O grubunda daha sık görülmüş olup en sık pnömoni %13 (n=23) (ofatumumab grubunda %10 (n=9)), sepsis %6 (n=11) (ofatumumab grubunda %1 (n=1)) ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi %5 (n=8) (ofatumumab grubunda %1 (n=1)) olarak saptanmıştır. Idela-O grubunda 22 hastada hastalık ile ilişkili ölüm (en sık sepsis, septik şok, viral sepsis ve pnömoni nedeniyle), ofatumumab grubunda ise 6 hastada hastalık ile ilişkili ölüm (en sık progresif multifokal lökoensefalopati ve pnömoni nedeniyle) görülmüştür.

Bir randomize çalışmada yüksek riskli KLL hastalarında ibrutinib artı rituximab kombinasyonu uygulanmıştır¹⁶⁷. Tedavi 28 günde bir sikluslar halinde; ibrutinib günde bir defa 420 mg dozunda her gün, rituximab ise birinci siklusta 375 mg/m² IV yolla her hafta bir defa olmak üzere toplam 4 hafta, sonraki 5 siklusta ise siklus boyunca yalnız bir defa uygulanmış. Altı siklus sonrası ibrutinib tedavisine tek ajan olarak 420 mg/gün dozunda, tedaviyi engelleyecek hastalık progresyonu, toksisite veya komplikasyonlar nedeniyle tedavi sonlandırılıncaya dek devam edilmiş. Yüksek risk grubundan, del(17p) veya TP53 mutasyonu pozitif 20 hasta (16'sı daha önce tedavi edilmiş, 4'ü tedavisiz), 13'ü del(11q) pozitif olup relaps görülmüş hasta ve 7'si birinci basamakta kemoimmünoterapi sonrası 36 aydan kısa PFS saptanmış hasta olmak üzere 40 KLL hastası dahil edilmiş. Toksisite çoğunlukla hafif orta derecede (1-2. derece) görülmüş.

Diyare hastaların %25'inde (n=10) (9 hastada 1. derece, 1 hastada 2. derece), kanama %33'ünde (n=14) (8'i 1. derece ve 5'i 2. derece), bulantı veya kusma %38 (n=15) (10'unda 1. derece, 5'inde 2. derece) ve halsizlik ise %18 (n=7) (4'ünde 1. derece, 3'ünde 2. derece) olarak saptanmış. 5 hastada (%13) 3. derece enfeksiyon (iki akciğer, bir üst solunum solu enfeksiyonu, bir sepsis ve bir mukozit) görülmüş. 4-5. derece enfeksiyon görülmemiş, 4. derece nötrojeni bir hastada görülmüştür. Bu çalışmanın uzun süreli takip sonuçları (medyan 47 ay) yakın tarihte bildirilmiş¹⁶⁸, bu tarihte tedavinin ortanca süresi 41 ay olup ORR %95, CR ise %23 (n=9) olarak saptanmıştır. 10'u hastalık progresyonu 9'u diğer sebepler, 2'si kök hücre transplantasyonuna bağlı olmak üzere 21 hasta tedaviyi terk etmiş. Kalan 19 hastada ibrutinib tedavisine devam edilmiştir. Tüm hastalarda medyan PFS 45 ay, del(17p) olan hastalarda (n=21, p=.02) ise 32 ay saptanmıştır. 5'i hastalık progresyonuna, 5'i enfeksiyona, 4'ü de diğer nedenlere bağlı olmak üzere toplam 14 hasta (%35) hayatını kaybetmiştir. Medyan OS'ye ulaşamamıştır. Sonuç olarak IR kombinasyonu yüksek riskli KLL hastalarında uzun süreli remisyon sağlamıştır.

HELIOS çalışması bir faz III çalışması olup aktif, relaps veya refrakter 578 KLL/SLL hastasına 6 kür BR ya ibrutinib (420 mg/gün, PO) ya da plasebo verilerek hastalık progresyonuna veya tolere edilemeyecek düzeyde toksisite gelişinceye kadar tedaviye devam edilmiş¹⁶⁹. Ortanca 17 ay takiple, PFS ibrutinib grubunda plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede artış göstermiştir (ibrutinib grubunda ulaşamayan PFS plasebo grubunda 13,3 ay olarak saptanmıştır; P<.0001). Bağımsız değerlendirme komitesi (IRC) destekli PFS değerlendirmesine göre 18 ayda PFS ibrutinib grubunda %79, plasebo grubunda ise %24 olarak saptanmıştır.

En sık görülen advers olaylar nötrojeni ve bulantı olarak saptanmış. İbrutinib grubunda %77 hastada (n=222) ve plasebo grubunda %74 hastada(n=212) 3-4. derece advers olaylar görülmüş, iki grupta da en sık advers olaylar nötrojeni ve trombositopeni olarak saptanmıştır. Güvenlik profili daha önce ibrutinib ve bendamustinin ayrı ayrı rituximab ile kombinasyonu ile elde edilen güvenlik profiline benzer olarak elde edilmiştir.

Bu sonuçlar BR kombinasyonuna ibrutinibin eklenmesi ile tedavi sonuçlarında iyileşmesinin gözlemlendiğini bununla birlikte güvenlik konusunda herhangi bir olumsuzluk izlenmediğini ortaya koymaktadır.

Venetoclax artı rituximab kombinasyonu relaps veya refrakter 49 KLL hastasına verilmiş¹⁷⁰. Venetoclax basamak şeklinde doz artırılarak hedef doza ulaşılmış (200-600 mg) ve sonrasında aylık rituximab (birinci ayda 375 mg/m², 2-6. aylar 500 mg/m²) başlanmıştır. CR (inkomplet kemik iliği iyileşmesi ile birlikte CR dahil) veya negatif kemik iliği MRD'ye ulaşan hastalarda ilacın stoplanmasına izin verilmiştir. Üst solunum yolu enfeksiyonları dahil hafif toksisiteler %57 (n=28), bulantı %51 (n=25), diyare %55 (n=27) sıklığında görülmüştür. 3-4. derece advers olaylar hastaların %76'sında (n=37) gelişmiş; nötropeni %53 (n=26), trombositopeni %16 (n=8), anemi %14 (n=7), febril nötropeni %12 (n=6) ve lökopeni %12 (n=6) olarak saptanmıştır. En sık şiddetli advers olaylar yüksek ateş %12 (n= 6), febril nötropeni %10 (n=5), alt solunum yolu enfeksiyonu %6 (n=3) ve pnömoni %6 (n=3) olarak saptanmıştır. Venetoclax 50 mg dozunda başlanan hastalarda klinik tümör lizis sendromu (TLS) 2 hastada (bir hastanın ölümü ile sonuçlandı) meydana gelmiş, TLS profilaksisi yoğunlaştırıldıktan ve venetoclax 20 mg dozuna düşürüldükten sonra başka TLS vakası görülmemiştir. ORR %86 (n=42), CR %51 (n=25) olarak saptanmıştır. İki yıllık tahmini PFS ve idame eden yanıt sırası ile %82 ve %89 olarak saptanmıştır. Negatif kemik iliği MRD, CR olan 25 hastanın %80'inde (n=20) ve toplam 49 hastanın %57'sinde (n=28) elde edilmiştir. Yanıtlı 13 hasta tüm tedaviyi kesmiş; bunlardan 11 MRD negatif yanıtlı hasta progresyonsuz takip edilirken, 2 MRD pozitif CR hastada 24 aylık tedaviden sonra progresyon gelişmiş ve venetoclax yeniden başlandıktan sonra yeniden yanıt alınmıştır. Bu çalışma venetoclax artı rituximab kombinasyonunun yüksek oranlarda derin yanıt sağladığını ortaya koymaktadır.

2.13. Birinci Basamak Tedavi

İleri evre (Binet C, Rai III-IV) veya aktif, semptomatik hastalığı olan hastalara tedavi başlanmalıdır. Hastalar öncesinde fiziksel durumları ve komorbid hastalıklar açısından değerlendirilmelidir. Normal kreatinin klirensine sahip ve CIRS skalasına göre fiziksel olarak fit durumda (“go go”) olan hastalarda¹⁷¹ FCR gibi kombinasyon tedavileri önerilmelidir. Fiziksel durumu bozuk hastalarda (“slow go”) ya klorambusil

ve anti-CD20 antikor (en etkin ajan obinutuzumab) kombinasyonu veya ibrutinib monoterapisi verilmelidir. Bu iki seçenekten herhangi birinin diğerine üstünlüğünü gösteren veri bulunmamaktadır. Potansiyel alternatifler BR veya doz azaltılmış fludarabin içeren rejimler artı anti-CD20 antikor kombinasyonlarıdır. Bu durumda tedavinin amacı semptom kontrolüdür.

Semptomatik, del(17p) veya TP53 mutasyonu olan hastalarda öneriler güncellenmiş olup bu yüksek riskli hasta grubuna^{172, 173} kontraindikasyon olmadığı takdirde ibrutinib verilmelidir. Bu hastalara için çok iyi bir seçenek de global olarak onaylanmış venetoclax tercihidir. Üçüncü seçenek ise her ne kadar biraz daha toksik olsa da idelalisib artı rituximab kombinasyonu olabilir^{167, 174}. Allojenik kök hücre transplantasyonu birinci veya ikinci relapsta önerilmelidir¹⁷². Bu inhibitörlerin stoplanmasını gerektiren relapslar fulminan ve dramatik olabileceğini vurgulamak gerekir¹⁷⁵.

2.14. İkinci Basamak Tedavi

Genel bir kural olarak remisyon süresi 36 ayı geçtiği takdirde birinci basamak tedavi tekrar edilmelidir. Tedavi refrakter hastalarda (son tedaviden sonra 6 ay içerisinde erken relaps) veya del(17p) gibi kromozomal aberrasyonların varlığında tercih tamamen farklılık göstermektedir. İkinci remisyon daha kısa olduğundan ve çok potent ikinci basamak rejimleri mevcut olduğundan dolayı prensip olarak başlangıç rejimi değiştirilmelidir. Mevcut rejimler:

1. Idelalisib artı rituximab veya ibrutinib monoterapisi.
2. Venetoclax.
3. İbrutinib veya venetoclaxın anti-CD20 antikoruna ile kombinasyonları
4. Küratif amaçla yapılan allojenik kök hücre transplantasyonu¹⁷².
5. Alemtuzumab tek ajan veya kombinasyonla^{122, 163}.

Bu seçeneklerden herhangi birinin tercihi hastanın fiziksel durumu, ilacın temin durumu veya ülkenin ilaç uygulama onay durumu, lösemnin moleküler risk profili ve kombinasyonun önemi artmakta olan potansiyel advers etkileri (ibrutinib için potansiyel

kardiyak risk faktörleri, idelalisib için pulmoner hastalıklar ve CMV başta olmak üzere önceki enfeksiyonlar ...) gibi faktörlere göre değişmektedir.

Avrupa konsensus grubunun güncel önerilerine göre fiziksel olarak fit, tedavi refrakter veya del(17p) saptanan hastalara bir kinaz inhibitörü ile relaps olması ve ikincisi ile yanıt alınması durumunda allojenik kök hücre transplantasyonu önerilebilir¹⁷².

Sonuç olarak refrakter hastaların mümkün olduğunda klinik çalışmalara dahil edilmesinin vurgulanması önem arz etmektedir.

2.15. Diğer Tedavi Modaliteleri

2.15.1. Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu

Allojenik kemik iliği transplantasyonu (AKİT) yapılan 49 ardışık hastayı kapsayan bir kohortta 20 yıllık takip sonucunda 10 yıllık CR sonucunun %69, OS sonucunun ise %55 olması AKİT'in KLL hastalarında efektif bir tedavi olduğunu ortaya koymaktadır¹⁷⁶. Fakat non-relaps mortalite birçok seride halen %20 civarındadır¹⁷². KLL'de kemoimmunoterapi ile hastalık sonucunu negatif olarak etkileyen IgVH mutasyonun negatifliği, kötü prognostik genetik anomalilerin varlığı ve pürin analoglarına refrakterliğin KİT sonrası PFS veya OS'yi etkilememesi önemli bir bulgudur¹⁷². Güncel olarak uygun adaylarda (genç, fit hasta, uygun donör) KİT halen tek küratif tedavidir. Transplantasyon ile yeni ajanlar (ibrutinib, idelalisib, veya venotoclox) arasında direkt karşılaştırma olmadığından dolayı hangi hastalarda bu yeni ajanlar ile uzun süreli tedavinin daha iyi olduğu ve hangi hastalarda bu yeni ajanlara rağmen KİT düşünülmesi gerektiği ile ilgili kesin yargıya ulaşmak için daha fazla veri gerekmektedir. Yüksek riskli grupta bulunan KLL hastalarının koordinasyonu ve indüksiyon tedavisi planı için bir transplantasyon merkezine erken başvurusu önerilmektedir.

2.15.2. Splenektomi

Hastaların çoğunluğunda splenomegali ve eşlik eden sitopeniler kemoterapiyle düzelmekte, sitopeni ve splenomegali kemoterapi ile düzelmiyorsa splenektomi, hasta cerrahiye uygun değilse splenik radyoterapi etkili olabilmektedir¹⁷⁷.

2.15.3. Radyoterapi (RT)

Masif LAP ile seyreden, bası semptomlarına yol açan ve kemoterapiye yanıtız KLL'de palyatif amaçlı radyoterapi kullanılmaktadır. KLL lenfositleri RT'ye hassastır ve düşük doz RT'ye LAP'ların hızlı bir şekilde rezolüsyonu ile cevap verir. Etkisi geçici olduğundan dolayı vakaların çoğunluğunda yalnızca palyatif tedavi için kullanılmaktadır¹⁷⁸.

2.16. Kronik Lenfositik Lösemi Komplikasyonları

2.16.1. Enfeksiyonlar

Hastalık kaynaklı hem hücresel hem de humoral immunitede bozukluk, T ve B hücre fonksiyonlarını bozan kemoterapötik ilaçların bu duruma katkısı nedeniyle KLL'de enfeksiyon riski artmış olup enfeksiyon oranı %80'e kadar çıkmakta, bu nedenle mortalite %60'lara kadar artmaktadır¹⁷⁹. Enfeksiyon gelişimi ve enfeksiyon ilişkili mortalite için bağımsız risk faktörleri ileri yaş, Rai Evre B ve C hastalık, mutasyonsuz IgVH geni ve CD38 pozitifliğidir⁷. Kapsüllü bakteriyel patojenler olan Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenza ve Staphylococcus aureus ile sık olarak enfeksiyonlar görülmektedir. Özellikle Herpes zoster olmak üzere Herpes virus aktivasyonu da en sık görülen viral enfeksiyondur¹⁸⁰. Daha potent sitotoksik rejimlerin kullanılmasıyla oluşan myelosupresyona bağlı hastalarda artmış sıklıkta pnömoni, bakteremi ve gram negatif enfeksiyonlar ve oportunistik enfeksiyonlar görülmektedir¹⁸⁰. KLL hastalarında enfeksiyonlar çoğunlukla refrakter ve progresif hastalarda görülmekte, her ne kadar fırsatçı patojenler özellikle pürin analogları ile tedavi edilen hastalarda ortaya çıksa da en etkili komplikasyonların esas ortaya çıkma nedeni hastalığın sebep olduğu rölatif immünsüpresyon tablosudur¹⁸¹. Spesifik tedaviler

ile ortaya çıkan belli başlı bazı infeksiyöz komplikasyonların ve patojenlerin tanınması önemlidir.

Alemtuzumab alan hastalarda CMV reaktivasyonu sıklığı %25'e kadar artmaktadır¹⁸². Pürin analogları ile tedavide özellikle uzamış tedavi süreleri ile Listeria veya Pneumocystis enfeksiyonlarında artış görülmektedir¹⁸³. 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 yapılmalıdır¹⁸⁴. 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 konulmuştur¹⁸⁵. Ciddi ve tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan seçilmiş hasta grubunda profilaktik intravenöz immunoglobulin (IVIG) kullanımı ile bakteriyel enfeksiyon sıklığında azalma sağlanabilir. Ancak IVIG kullanımı ile anafilaksi, titreme, ateş, grip benzeri semptomlar olabileceğinden kullanımı kısıtlı tutulmalıdır.

2.16.2. Richter Sendromu

Richter transformasyonu (Richter sendromu) KLL tanılı bir hastada hızlı gelişen histolojik olarak kanıtlanmış agresif lenfoma gelişimi için kullanılan klinikopatolojik bir terim olup KLL hastalarında %5 ila %10 sıklığında görülmektedir¹⁸⁶. Bu dönüşüm gelişmesi için tanımlanabilmiş risk faktörleri net olmamakla birlikte 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 çoğunluğunda

(%82) hızlı yükselen LDH ve yine büyük bir kısmında (%44) monoklonal gamopati görülebilmektedir¹⁸⁷.

Tanı biyopsi ile histopatolojik inceleme sonucunda konulmaktadır. Biyopsi için en uygun lenf nodunun seçimi için PET incelemesi önerilmektedir⁷. 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 planlanmalıdır⁷.

2.16.3. Otoimmün Komplikasyonlar

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), immün trombositopeni (İT) ve saf eritroid aplazi (PRCA) KLL seyri boyunca sıklıkla gelişen komplikasyonlardır.

OİHA hastalık süresince %3-37 oranında görülmektedir. %10-15 hastada ise tanı anında görülebilmektedir. Hemolize bağlı olarak değişen oranlarda LDH yüksekliği, indirek hiperbilirubinemi, retikülostitoz ve DAT (direk antiglobulin testi) pozitifliği saptanmaktadır¹⁸⁸.

Klinik olarak aktif İT ise hastaların % 2-5'inde görülmektedir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde aynı zamanda tabloya OİHA da eşlik etmektedir (Evans sendromu). Hipersplenizm ve kemik iliği yetmezliği olmadan hızlı, açıklanamayan trombositopeni tanıyı destekler. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde ise megakaryositlerde artış görülmektedir⁴⁶.

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 kemik iliğinde eritroid prekürsörlerin yokluğu ve retikülosit sayısında düşüklük ile karakterizedir. Hastalarda %6'ya varan oranda görülebilmektedir. Tedavide eritrosit transfüzyonu ve steroid kullanılmaktadır⁷.

2.16.4. Sekonder Maligniteler

KLL'de sekonder malignite görülebilmektedir. Hematolojik maligniteler ile birlikte kemoteropötik ajanlara bağılı olarak solid organ tümörlerinden özellikle akciğer ve larinks kanseri ile birlikte malign melanom ve Kaposi sarkomu sıklığı da artmıştır¹⁸⁹. KLL hastalarında herhangi bir kanser tarama programı olmamasına rağmen bu hastalar sekonder malignite gelişimi açısından değerlendirilmelidir.

AMAÇ: Bu çalışmada amacımız; merkezimizde takip edilmiş olan KLL tanılı hastaların genel klinik özelliklerini ortaya koymak, prognostik özelliklerini ve bu özelliklerin sağkalıma olan etkisini belirlemek, merkezimizde kullanılan tedavi rejimlerini ve bu tedavi rejimlerine olan yanıt oranlarını ve sağkalıma olan etkisini tespit ederek ilimiz, bölgemiz ve ülkemizin bu hastalık ile ilgili istatistiklerine katkıda bulunmak ve hastalık sonlanımını iyileştirecek tedavi algoritmalarının oluşturulmasına katkı sağlamaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi

Çalışmada Ocak 2006 - Ocak 2018 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda KLL tanısı ile takip edilen 131 hastanın dosyası ve hasta kayıt sistemindeki bilgileri retrospektif olarak incelendi. KLL tanısı IWCLL kriterlerine göre tekrar değerlendirildi.

Hastalara KLL tanısının konulduğu ilk poliklinik başvurusunda yaş, cinsiyet, mevcut kronik hastalıkları ve varsa eş zamanlı veya sekonder maligniteleri, başvuruda hastalardan gönderilmiş olan tam kan sayımı parametreleri, mutlak lenfosit sayısı, periferik yayma incelemesi, geniş biyokimya tetkikleri, direkt Coombs, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), viral serolojik tetkiklerden HbsAg, AntiHCV, Anti-HIV, şüpheli hastalarda DNA veya RNA tayinleri, otoimmün markırlar, ayrıca LDH, β 2 mikroglobulin düzeyleri kaydedildi. β 2 mikroglobulin düzeyi $\geq 2,4$ mg/L yüksek değer olarak kabul edildi. İleri değerlendirme amaçlı hastaların bir kısmına yapılmış olan kemik iliği biyopsi ve aspirasyon 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 ve BİNET evrelendirme sistemlerine göre evrelendirmesi yapılarak risk grubu belirlendi.

Hasta kayıt sisteminden hastaların son başvuru tarihi ve dosyalarından anamnezleri incelendi. Altı (6) ay veya daha uzun süredir takipsiz olan hastalara kayıtlı telefon numaralarından ulaşılarak bilgileri alındı. Telefonla ulaşılamayan bir kısım hastanın ise sağkalım tespiti için son kontrol tarihleri baz alındı.

Hastaların aldığı kemoterapi protokolleri Klorambusil (KLB) (monoterapi veya kombinasyonları), Bendamustin (B), Bendamustin-Rituximab (BR), Fludarabin-

Siklofosfamid (FC), Fludarabin-Siklofosfamid-Rituximab (FCR), Siklofosfamid-Vinkristin-Metilprednizolon (CVP), Rituximab – Siklofosfamid – Vinkristin – Metilprednizolon (R-CVP), Siklofosfamid – Doxorubisin – Vinkristin - Prednizolon (CHOP), Rituximab – Siklofosfamid – Doxorubisin – Vinkristin – Prednizolon (R-CHOP), İbrutinib, Rituximab-Yüksek doz metilprednizolon (R-HDMP) şeklindeydi.

Hastaların IWCLL rehberine göre her basamak için tedavi endikasyon/endikasyonları incelenerek tedavi sonunda yine IWCLL rehberine göre tedavi yanıt durumlarına bakıldı.

Sağ kalım analizi yapılırken bazı kavramlar şu şekilde tanımlandı:

1. Total Sağkalım (OS): Tanı tarihinden son durumunun öğrenilme tarihi, son poliklinik muayene tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen süre.

2. Tedavisiz Sağkalım (TFS): Tanı tarihinden 1. sıra tedaviye kadar geçen süre, hiç tedavi almayanlarda bu süre son kontrol tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen süre.

3. Birinci Basamak Tedavi Sonrası İkinci Basamak Tedavi Başlanıncaya Kadar Geçen Süre (PFS1): Birinci sıra tedavinin bitiminden ikinci sıra tedaviye kadar geçen süre.

4. İkinci Basamak Tedavi Sonrası Üçüncü Basamak Tedavi Başlanıncaya Kadar Geçen Süre (PFS2): İkinci sıra tedavinin bitiminden üçüncü sıra tedaviye kadar geçen süre.

Çalışma için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır (Etik Kurul Karar No: 02. Onay Tarihi: 31.01.2018).

3.2. İstatiksel Analiz

Değişkenlerin analizinde SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo simülasyon tekniği ile kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında Pearson

Chi-Square ve Fisher-Freeman-Holton testleri Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edilirken Fisher Exact testi Exact sonuçları ile test edildi. Bir risk etkenine sahip olanların, olmayanlara göre kaç kat daha fazla olduğunu göstermek için odds ratio%95 güven aralıkları ile kullanıldı. Mortalite ye göre anlamlı olan nicel değişkenlere göre hesaplanan cut-off(kestirim) değerinin ayırdığı sınıflama ile gerçek sınıflama arasındaki ilişkiyi Sensitivite(duyarlılık) ve spesivite(özgüllük) ROC(Receiver Operating Curve) eğrisi analizi ile incelenip ifade edilmiştir. Faktörlerin mortalite ile yaşam sürelerine etkilerini incelemek için Kaplan-meier(product limit method)-Log Rank (Mantel-Cox) analizi kullanılmıştır. Mortalite ile ilişkili faktörlere göre yaşam süresi üzerinde prognostik değişkenlerin etkilerini ölçebilmek için Cox Regression analizi Stepwise-Wald yöntemi uygulanarak sonuçlandırıldı. Nicel değişkenler tablolarda ortalama±std.(standart sapma) ve medyan (Minimum/Maximum), kategorik değişkenler ise n(%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Tanı Anındaki Klinik Özellikleri

Çalışmaya alınan 131 hastanın 95'i (%72,5) erkek, 36'sı (%27,5) kadındı. Erkek/kadın oranı 2,5 /1 olarak hesaplandı. Yaşları 35-82 arasında değişen hastaların yaşlarının ortanca değeri 62, ortalama değeri 62,20±10,16 olarak hesaplandı. Hasta popülasyonunun %25,1'inin (n=33) 55 yaş altındaki bireylerden oluştuğu saptandı.

Tanı anında hastaların ortanca total lökosit değerinin 31000/μL, en yüksek değer 368000/μL, en düşük değerin ise 2600/μL olduğu görüldü. Mutlak lenfosit sayısının ortanca değerinin ise 23000/μL, en yüksek değerin 283000/μL, en düşük değerin ise 1100/μL olduğu görüldü. En düşük değere sahip hasta ileri evre karaciğer sirozu olan bir hastaydı. Bu hasta dışında en düşük lenfosit sayısına sahip hastanın lenfosit değeri 5400/μL idi. Nötrofil ortanca değerinin 5900/μL, hemoglobinin ortanca değerinin 13,4 g/dL, trombosit ortanca değerinin ise 178000/μL olduğu tespit edildi.

Hastaların 113'ünde β2 mikroglobulin düzeyinin bakılmadığı görüldü. Düzeyi bakılan 18 hastada β2 mikroglobulinin ortanca değeri 4,3 (0,54 / 8) mg/L olarak hesaplandı. Bu hastaların 5'inde (%27,8) β2 mikroglobulin düzeyinin normal, 13'ünde (%72,2) yüksek olduğu görüldü.

Hastaların ortanca LDH değeri 341 (82 / 1740) IU/L olarak hesaplandı. 22 hastada (%16,8) LDH yüksek saptandı.

Albuminin ortanca değeri 4,3 (2,8 / 5,5) g/dL olarak hesaplandı. Hastaların 14'ünün (%10,7) albumin değerinin düşük, 117'sinin (%89,3) de referans aralığında olduğu saptandı. Globulinin ortanca değeri 2,5 (1,3 / 7,4) g/dL olarak hesaplanmış olup hastaların 62'sinde (%47,3) globulin değerinin düşük olduğu, 69 hastada (%52,7) normal veya yüksek olduğu görüldü.

Çalışmaya dahil olan tüm hastalar için ortanca toplam sağkalım süresi 51 (2 / 156) ay olarak hesaplandı. Tedavisiz sağkalım 1 hastada birinci basamak tedavi tarihindeki belirsizlik nedeniyle hesaplanamadı. Tedavisiz sağkalım süresi hesaplanabilen 130 hastanın ortanca tedavisiz sağkalım süresi 26,5 (0 / 136) ay olarak hesaplandı.

Tablo 3. Hastaların Demografik ve Genel Klinik Özellikleri-1

Değişkenler	N	Ortalama±SS.	Median (Min./Max.)
Yaş	131	62,20±10,16	62 (35 / 82)
Total lökosit/µL	131	54.146,56±60.756,34	31000 (2600 / 368000)
Lenfosit/µL	131	41.497,71±48.866,74	23000 (1100 / 283000)
Nötrofil/µL	131	8.132,06±8.917,63	5900 (1100 / 67000)
Hemoglobin (g/dL)	131	13,44±2,38	13,9 (6,1 / 17)
Trombosit/µL	131	177.730,53±86.276,76	174000 (10000 / 565000)
B2-Mikroglobulin (mg/L)	18	3,96±2,06	4,3 (0,54 / 8)
LDH (IU/L)	131	363,40±196,72	341 (82 / 1740)
Albumin (g/dL)	131	4,19±0,51	4,3 (2,8 / 5,5)
Globulin (g/dL)	131	2,60±0,74	2,5 (1,3 / 7,4)
Bilirubin Total (mg/dL)	131	0,64±0,41	0,6 (0,2 / 3,2)
Bilirubin Direkt (mg/dL)	131	0,21±0,14	0,2 (0,1 / 1,2)
Ürik Asit (mg/dL)	131	5,43±1,75	5 (2,6 / 12,8)
Kreatinin (mg/dL)	131	0,83±0,22	0,8 (0,4 / 1,7)
ALT (U/L)	131	20,36±12,44	17 (6 / 78)
AST (U/L)	131	23,31±10,61	22 (8 / 93)
1. Sıra Kemoterapi Kür Sayısı	74	4,82±1,85	6 (1 / 8)
2. Sıra Kemoterapi Kür Sayısı	26	3,62±1,77	3 (1 / 6)
3. Sıra Kemoterapi Kür Sayısı	7	2,43±0,79	3 (1 / 3)
Toplam Sağkalım (Ay)	131	54,79±34,27	51 (2 / 156)
Hastaliksız Sağkalım (Ay)	130	33,45±34,16	26,5 (0 / 136)

**SS.:Standart Sapma, Min.:Minimum, Max.:Maximum, LDH: Laktat Dehidrogenaz
ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz**

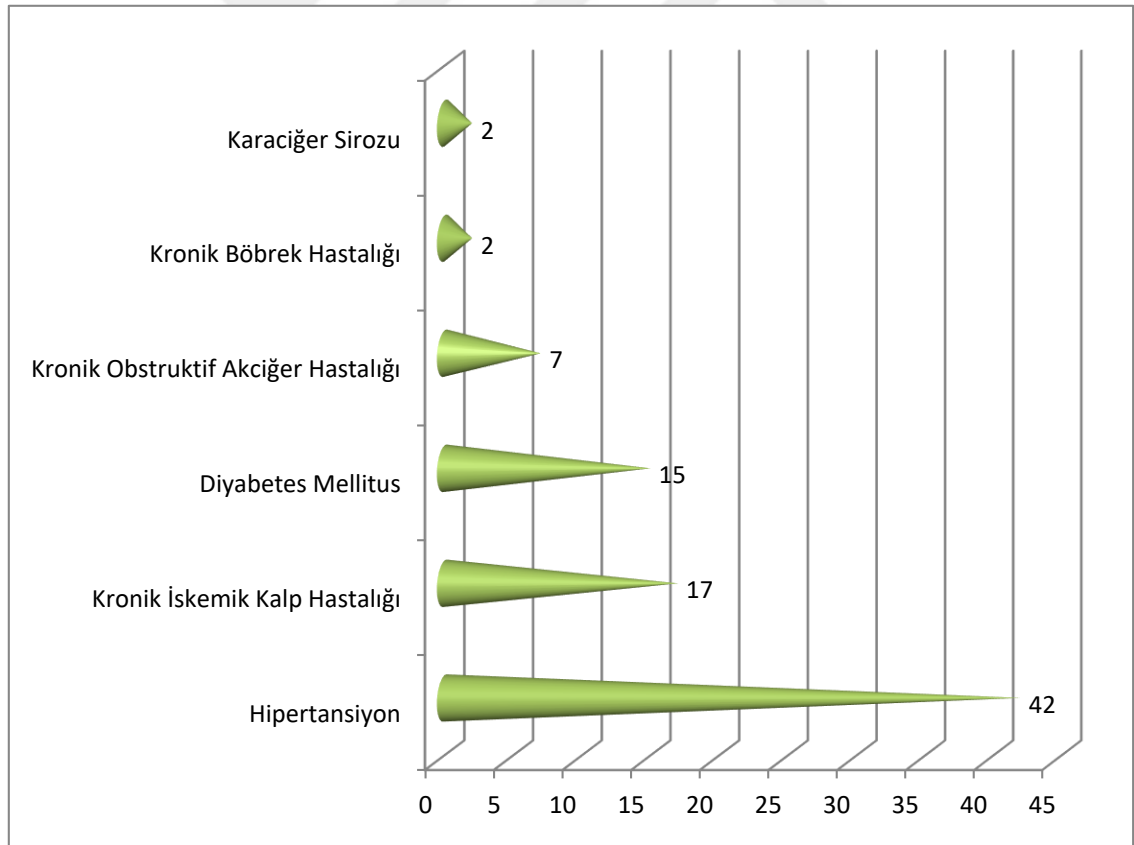
Çalışmanın sonlandığı Ocak 2018 tarihinde hastaların 96'sının (%73,3) yaşamakta olduğu, 35'inin (%26,7) hayatını kaybettiği saptandı. Yaşamakta olan 96 hastanın 49'u hiç tedavi almamışken tedavi alan 47 hastanın 16'sı birinci basamak tedavi aldıktan sonra tam yanıt (CR) ile takip edilmekte, 19'u birinci basamak tedavi sonrası kısmi yanıt (PR) ile takip edilmekte, 5'i ikinci basamak tedavi sonrası CR ve 5'i PR, 1'i de üçüncü basamak tedavi sonrası PR ile takip edilmekte iken 1'inin de tedavisi devam etmektedir.

Binet evrelemesine göre tanı aşamasında hastaların 39'unun (%29,8) evre A, 68'inin (%51,9) evre B, 24'ünün (%18,3) evre C olduğu görüldü. Rai evrelemesine göre

tanı aşamasında hastaların 37'si (%28,2) evre 0, 36'sı (%27,5) evre I, 34'ü (%26,0) evre II, 3'ü (%2,3) evre III, 21'i (%16,0) evre IV olarak evrelendirilirken modifiye Rai evrelemesine göre risk grupları incelendiğinde hastaların 37'si (%28,3) düşük risk, 70'i (%53,4) orta risk, 24'ü (%18,3) ise yüksek risk grubundaydı.

B semptomlarının varlığı incelendiğinde tanı aşamasında hastaların 43'ünde (%32,8) B semptomunun var olduğu, 88'inde (%67,2) B semptomu olmadığı saptandı.

Hastaların 71'inde (%54,2) ilk poliklinik başvurusunda bilinen herhangi bir kronik hastalık mevcut değilken 60'ında (%45,8) ise bilinen en az bir komorbid hastalık mevcuttu. Hastaların 42'si (%32) hipertansiyon (HT), 17'si (%13) kronik iskemik kalp hastalığı (KAH), 15'i (%11,5) diyabetes mellitus (DM), 7'si (%5,3) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), 2'si (%1,5) kronik böbrek hastalığı (KBH) ve birinde kronik hepatit B virüsü (HBV) zemininde, diğerinde otoimmün hepatit zemininde gelişmiş olmak üzere 2'si (%1,5) karaciğer sirozu (KC-S) tanıları ile takip edilmekteydi (Şekil 1).



Şekil 1. Tanı Anında Hastalarda Eşlik Eden Komorbid Hastalıklar

Çalışmamıza dahil olan 131 hastanın 5'inde (%3,8) KLL'ye ikinci bir malignite eşlik etmekteydi. 1 hastada mesane tümörü, 1 hastada ince barsak malign tümörü, 1 hastada dudakta squamöz hücreli karsinom, 1 hastada deri squamöz hücreli karsinomu görülürken 1 hastada da non-Hodgkin lenfoma görüldüğü saptandı. 4 hastada ise takipteyken malignite geliştiği tespit edildi. Bunların biri mantle hücreli lenfomayken birinin derinin bazal hücreli karsinomu ve birinin de özefagusun squamöz hücreli karsinomu olduğu saptandı. Richter transformasyonunun yalnızca 1 hastada (%0,7) geliştiği görüldü.

Hastalardan 9'unun viral serolojik testlerinin sonucuna ulaşılamadı. Serolojik testleri mevcut olan 122 hastanın 10'unda (%8,2) test pozitif olup bu hastaların tamamında kronik hepatit B (HBV) mevcuttu. Bu hastaların birinde kemoterapi ile HBV reaktivasyonu olduğu, hastanın takip edildiği ve takiplerinde tamamen iyileştiği saptandı. Herhangi bir hastada HIV veya HCV saptanmadı.

Değerlendirilen 131 hastanın tanı safhasında 61'inde (%46,6) splenomegali, 55'inde (%42) ise hepatomegali olduğu görüldü. Görüntüleme yöntemleri ile verifiye edilmiş en büyük dalak çapı 25 cm olup 4 hastada ölçüldüğü saptandı. En büyük karaciğer çapının ise 24 cm olduğu ve bir hastada ölçüldüğü görüldü.

Tablo 4. Hastaların Demografik ve Genel Klinik Özellikleri-2

Değişkenler		n (%)	Değişkenler		n (%)
Mortalite	Yaşıyor	96 (73,3)	OİHA	Yok	123 (93,9)
	Ex	35 (26,7)		Var	8 (6,1)
Cinsiyet	Kadın	36 (27,5)	İT	Yok	129 (98,5)
	Erkek	95 (72,5)		Var	2 (1,5)
Evre Rai	Rai 0	37 (28,2)	17p	Negatif	82 (91,1)
	Rai I	36 (27,5)		Pozitif	8 (8,9)
	Rai II	34 (26,0)	11q	Negatif	60 (96,8)
	Rai III	3 (2,3)		Pozitif	2 (3,2)
	Rai IV	21 (16,0)	Cd38	Negatif	38 (82,6)
Evre Modifiye Rai	Düşük	37 (28,2)		Pozitif	8 (17,4)
	Orta	70 (53,4)	Cd5	Negatif	27 (25,5)
	Yüksek	24 (18,3)		Pozitif	79 (74,5)
Evre Binet	A	39 (29,8)	1. Sırada Verilen Kemoterapi Ajanı/Rejimi	B	2 (2,7)
	B	68 (51,9)		BR	5 (6,8)
	C	24 (18,3)		CVP	8 (10,8)
B Semptomu	Yok	88 (67,2)		FC	2 (2,7)
	Var	43 (32,8)		FCR	28 (37,8)
Kororbidite	Yok	71 (54,2)		KLB	14 (18,9)
	Var	60 (45,8)		Melfalan-Prednol	1 (1,4)
Eş Zamanlı Malignite	Yok	126 (96,2)		R-CVP	14 (18,9)
	Var	5 (3,8)		2. Sırada Verilen Kemoterapi Ajanı/Rejimi	BR
Sekonder Malignite	Yok	127 (97,0)			FC
	Var	4 (3,0)	FCR		10 (38,5)
Richter Transformasyonu	Yok	130 (99,2)	İbrutinib		1 (3,8)
	Var	1 (0,8)	R-HDMP		1 (3,8)
B2-Mikroglobulin	Normal	5 (27,8)	R-KLB		1 (3,8)
	Yüksek	13 (72,2)	R-CHOP		1 (3,8)
Globulin	<2,5	63 (48,1)	R-CVP		6 (23,1)
	≥2,5	68 (51,9)	3. Sırada Verilen Kemoterapi Ajanı/Rejimi	BR	3 (42,9)
LDH	Normal	109 (83,2)		FCR	2 (28,6)
	Yüksek	22 (16,8)		R-CHOP	1 (14,3)
HbsAg	Negatif	112 (91,8)		R-CVP	1 (14,3)
	Pozitif	10 (8,2)	1. Sıra Kemoterapi Yanıtı	CR	18 (25,0)
Splenomegali	Yok	70 (53,4)		PR	28 (38,9)
	Var	61 (46,6)		R	26 (36,1)
Hepatomegali	Yok	76 (58,0)	2. Sıra Kemoterapi Yanıtı	CR	6 (23,1)
	Var	55 (42,0)		PR	7 (26,9)
Kemik İliği Tutulumu	Yok	6 (16,7)	R	13 (50,0)	
	Nodüler	11 (30,6)	3. Sıra Kemoterapi Yanıtı	PR	1 (14,3)
	Diffüz	19 (52,8)		R	6 (85,7)

KLB: Klorambusil, **B:** Bendamustin, **BR:** Bendamustin-rituximab, **FC:** Fludarabin-siklofosamid, **FCR:**Fludarabin-siklofosamid-rituximab, **CVP:** Siklofosamid-vinkristin-metilprednizolon, **R-CVP:**Rituximab-siklofosamid-vinkristin-Metilprednizolon, **CHOP:** Siklofosamid-doxorubisin-vinkristin-prednizolon, **R-CHOP:** Rituximab-siklofosamid-doxorubisin-vinkristin-prednizolon, **R-HDMP:** Rituximab-yüksek doz metilprednizolon, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **OİHA:** Otoimmün hemolitik anemi, **İT:** İmmüntrombositopeni, **CR:** Tam remisyon, **PR:** Kısmi remisyon, **R:** Tedavi direnci veya yanıtızlık

Kemik iliği biyopsisi yapılanlarda patoloji sonuçları nodüler infiltrasyon, diffüz-yaygın infiltrasyon, infiltrasyon yok şeklinde kategorize edildi. Kemik iliği biyopsisinin tanı için zorunlu olmamasından dolayı 95 hastaya yapılmadığı, kemik iliği biyopsisi yapılan 36 hastanın 6'sının (%16,7) patolojik incelemesinde infiltrasyonun görülmediği, 11 hastada (%30,6) nodüler tarzda, 19 hastada (%52,8) ise diffüz kemik iliği infiltrasyonu olduğu görüldü.

Hastaların 8'inde (%6,1) tanıda otoimmün hemolitik anemi (OİHA) varken 2'sinde (%1,5) immün trombositopeni (İT) olduğu görüldü.

131 hastanın 41'inde sitogenetik analiz yapılmazken sitogenetik analiz yapılan 90 hastanın 8'inde (%8,9) del(17p) pozitif, 2'sinde (%3,2) ise del(11q) pozitif saptandı. 1 hastada (%0,8) ortak olarak hem del(11q) hem de del(17p) pozitif saptandı.

Akım sitometrik incelemede yalnızca prognostik faktörlerden CD38 ve CD5'in pozitifliğini araştırmamızda sorguladık. CD38 bakılan 46 hastanın 8'inde (%17,4) pozitif saptanırken, 38'inde (%82,6) ise negatif saptandığı görüldü. CD5'in ise 106 hastada bakıldığı, bu hastaların 79'unda (%74,5) pozitifken 27'sinde (%25,5) negatif saptandığı görüldü.

Biyopsi ile verifiye edilmiş ektranodal tutulum bilgisi olan yalnızca iki hasta (%1,5) mevcut olup bu hastaların birinde akciğer tutulumu diğerinde ise prostat tutulumu mevcuttu.

Birinci basamakta 74 hasta (%56,5) tedavi alırken ikinci basamakta 26 hastanın (%19,8), üçüncü basamakta 7 hastanın (%5,3), dördüncü basamakta ise 3 hastanın (%2,3) tedavi aldığı görüldü.

Hastaların birinci basamakta aldıkları tedavi rejimlerine bakıldığında 2 hastanın (%2,7) tek ajan olarak Bendamustin (B), 5 hastanın (%6,8) Bendamustin-Rituximab (BR) kombinasyonu, 8 hastanın (%10,8) Siklofosamid-Vinkristin-Prednizolon kombinasyonu (CVP), 14 hastanın (%18,9) Rituximab-Siklofosamid-Vinkristin-Prednizolon kombinasyonu (R-CVP), 2 hastanın (%2,7) Fludarabin-Siklofosamid (FC) kombinasyonu, 28 hastanın (%37,8) Rituximab-Fludarabin-Siklofosamid kombinasyonu (FCR), 1 hastanın Melfalan-Metilprednizolon kombinasyonu ve 14 hastanın ise Klorambusil (tek ajan veya prednol ile kombine olarak) aldığı görüldü.

Birinci basamak tedavi sonrası hastaların 18'inde (%25) tam yanıt (CR), 28'inde (%38,9) kısmi yanıt (PR) görüldüğü, 26'sının (%36,1) ise yanıtız veya progresif hastalığa (R) sahip olduğu saptandı. 2 hasta tedaviyi terk ettiğinden değerlendirmeye alınmadı.

İkinci basamakta ise 5 hastanın (%19,2) BR, 1 hastanın (%3,8) FC, 10 hastanın (%38,5) FCR, 6 hastanın (%23,1) R-CVP, 1 hastanın Rituximab-Siklofosfamid-Adriamisin-Vinkristin-Prednisolon (R-CHOP), 1 hastanın Rituximab-Klorambusil kombinasyonu, 1 hastanın Rituximab-Yüksek doz metilprednisolon (R-HDMP) ve 1 hastanın ise İbrutinib monoterapi tedavilerini aldığı görüldü.

İkinci basamak tedavi sonrası hastaların 6'sında (%23,1) CR, 7'sinde (%26,9) PR görülürken 13 hastada (%50) ise tedaviye yanıtızlık veya progresyon saptandı.

Üçüncü basamakta 3 hastanın (%42,9) BR, 2 hastanın (%28,6) FCR, 1 hastanın (%14,3) R-CHOP ve 1 hastanın (%14,3) R-CVP tedavilerini aldığı görüldü. Üçüncü basamakta hiç CR görülmediği, 1 hastada (%14,3) PR görüldüğü, 6 hastanın (%85,7) da yanıtız veya progresif hastalığa (R) sahip olduğu tespit edildi.

Dördüncü basamakta 2 hastaya (%66,7) BR başlandığı, 1 hastaya (%33,3) İbrutinib başlandığı, tüm hastalarda 1 kür tedavi sonrası progresyon geliştiği görüldü.

Tablo 5. Basamaklara Göre Tedavi Endikasyonları

Tedavi Endikasyonları	1. Sıra KT endikasyon		2. Sıra KT endikasyon		3. Sıra KT Endikasyon	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
İlerleyici kemik iliği yetersizliği bulguları (Rai evre 3-4)	39	27,5%	15	25,0%	5	29,4%
Massif (kosta kenarını >6 cm geçen) splenomegali	17	12%	9	15,0%	2	11,8%
Masif (uzun çapı>10 cm olan) LAP	8	5,6%	3	5,0%	1	5,9%
Otoimmün sitopeni (OİHA ve İT)	10	9,0%	7	11,7%	1	5,9%
Sistemik semptomlar (B semptomları)	60	42,3%	21	35,0%	6	35,3%
Progresif lenfositoz	8	5,6%	5	8,3%	2	11,8%

OİHA: Otoimmün hemolitik anemi, İT: İmmün trombositopeni, KT: Kemoterapi, LAP: Lenfadenopati

Toplam 131 hastanın 74'ü (%56,5) çeşitli endikasyonlarla tedavi alırken 57 (%43,5) hastanın tedavi almadığı görüldü. Hastalara tedavi başlanırken çoğunlukla birden fazla tedavi endikasyonu mevcut olup bu endikasyonlara bakıldığında birinci basamak tedavi alan hastaların 60'ında (%42,3) B semptomlarının varlığı, 39'unda

(%27,5) ilerleyici kemik iliği yetersizliği bulguları (Rai evre III-IV), 17'sinde (%12) kosta kenarını >6 cm geçme kriterini karşılayan masif splenomegali, 10'unda (%7) otoimmün hemolitik anemi(OİHA) veya immün trombositopeni (İT), 8'inde (%5,6) masif lenfadenopati (LAP) 8'inde (%5,6) progresif lenfositoz (lenfosit ikilenme zamanı (LDT) <6 ay veya 2 ay içerisinde lenfositte %50'den fazla artış) olduğu saptandı.

Tedavi alan 74 hastanın tedavisiz sağ kalım süresinin 0 ile 99 ay arasında değiştiği görüldü ve ortanca tedavisiz sağ kalım süresi 26 ay olarak saptandı.

4.2. Mortalite ve İlişkili Faktörler

Tablo 6. Mortalite İle İlişkili Klinik Özellikler Ve Laboratuvar Parametreleri - 1

	Yaşıyor	Ex	P Değeri
	(n=96)	(n=35)	
	Median (Min. / Max.)	Median (Min. / Max.)	
Yaş	59 (35 /82)	68 (51 /82)	<0,001
Total lökosit/ μ L	30550 (2600/368000)	31800 (9900 /276000)	0,925
Lenfosit/ μ L	23000 (1100/283000)	22700 (5500 /237000)	0,882
Nötrofil/ μ L	5900 (1100 /67000)	5500 (1800 /63000)	0,510
Hemoglobün (g/dL)	14,15 (6,1 /17)	13,1 (6,6 /16)	0,002
Trombosit/ μ L	182500 (19700/474000)	130000 (10000 /565000)	0,001
LDH(IU/L)	310 (82 /643)	409 (202 /1740)	0,004
Albumin (g/dL)	4,4 (2,9 /5,5)	4 (2,8 /4,9)	0,008
Globulin (g/dL)	2,6 (1,3 /5,2)	2,3 (1,8 /7,4)	0,254
Ürik Asit (mg/dL)	5,05 (2,6 /9,1)	4,8 (2,7 /12,8)	0,492
Kreatinin (mg/dL)	0,8 (0,4 /1,7)	0,8 (0,4 /1,5)	0,584
1. Sıra KT Kür Sayısı	6 (1 /8)	4 (1 /7)	0,017
2. Sıra KT Kür Sayısı	4 (3 /6)	3 (1 /6)	0,040
Toplam Sağkalım (Ay)	51,5 (3 /156)	48 (2 /122)	0,513
Tedavisiz Sağkalım (Ay)	30 (0 /136)	9 (0 /99)	0,005
	Ortalama\pmSS.	Ortalama\pmSS.	
B2-Mikroglobulin (mg/L)	3,70 \pm 2,17	4,22 \pm 2,04	0,637
LDH: Laktat dehidrogenaz, KT: Kemoterapi, Min: Minimum, Max: Maksimum, SS: Standart sapma			

Independent Samples T Test(Bootstrap), Mann Whitney U Test(Monte Carlo), SS.:Standart Sapma, Min.:Minimum, Max. Maximum

Hastaların laboratuvar ve klinik parametrelerinin mortalite ile ilişkisi incelendiğinde (Tablo 6) yaşayan hastaların ortanca yaşı (59 (39/82)), hayatını kaybeden hastaların ortanca yaşından (68 (51/82)) daha küçük olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001).

Yaşayan hastaların ortanca hemoglobin değeri 14,15 (6,1/17) gr/dL, hayatını kaybeden hastaların ortanca hemoglobin değeri 13,1 (6,6/16) gr/dL saptanmış olup aradaki fark anlamlı olarak tespit edildi (p=0,002). Ortanca trombosit değerleri karşılaştırıldığında ise yaşayan hastalarda 182500 (19700/474000)/mm³, hayatını kaybeden hastalarda 130000 (10000/565000)/mm³ saptanmış olup aradaki fark anlamlı olarak saptandı (p=0,001).

Hayatını kaybeden hastalarda ortanca LDH değeri (409 (202/1740) IU/L) yaşayan hastalardaki ortanca LDH değerinden (310 (82 /643) IU/L) daha yüksek saptanmış olup aradaki fark anlamlı olarak tespit edildi (p=0,004).

Albuminin ortanca değeri ise hayatını kaybeden hastalarda (4 (2,8/4,9) g/dL) yaşayan hastalardakinden (4,4 (2,9/5,5) g/dL) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı (p=0,008).

Yaşayan hastaların 1. basamakta ve 2. basamakta aldıkları kemoterapilerin ortanca kür sayıları (sırası ile 6 (1/8) kür ve 4 (3/6) kür) hayatını kaybeden hastaların 1. ve 2. basamakta aldıkları ortanca kür sayısından (sırası ile 4 (1/7) kür ve 3 (1/6) kür) daha yüksek olarak saptanmış olup her ikisi için de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (sırası ile p=0.017 ve p=0,040).

Yaşayan hastalarda hayatını kaybeden hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek ortanca tedavisiz sağkalım süreleri (30 (0/136) aya karşın 9 (0/99) ay) elde edilmiş olup aradaki fark anlamlı olarak saptandı (p=0,05)

β 2 mikroglobulinin ortalama değeri hayatını kaybeden hastalarda (4,22±2,04 mg/dL) yaşayan hastalardakinden (3,70±2,17 mg/dL) daha yüksek saptanmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Mortalite ile total lökosit, lenfosit, nötrofil, globulin, ürik asit, kreatinin düzeyleri ve toplam sağkalım süresi arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 7. Mortalite İle İlişkili Klinik Özellikler ve Laboratuvar Parametreleri - 2

		Yaşıyor	Ex	P Değeri
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	25 (26,07)	11 (31,46)	0,659
	Erkek	71 (74,03)	24 (68,64)	
Evre Rai	Rai 0	33 (34,41)	4 (11,44)	0,002
	Rai I	29 (30,24)	7 (20,02)	
	Rai II	24 (25,03)	10 (28,60)	
	Rai III	2 (2,09)	1 (2,86)	
	Rai IV	8 (8,34)	13 (37,18)	
Evre Modifiye Rai	Düşük	33 (34,41)	4 (11,44)	0,002
	Orta	53 (55,26)	17 (48,62)	
	Yüksek	10 (10,43)	14 (40,04)	
Evre Binet	A	35 (36,49)	4 (11,44)	0,001
	B	51 (53,18)	17 (48,62)	
	C	10 (10,43)	14 (40,04)	
B Semptomu	Yok	71 (74,03)	17 (48,62)	0,007 3,01 (1,3-6,7)*
	Var	25 (26,07)	18 (51,48)	
Kororbidite	Yok	56 (58,39)	15 (42,90)	0,165
	Var	40 (41,71)	20 (57,20)	
Eş Zamanlı Malignite	Yok	92 (95,93)	34 (97,24)	1,000
	Var	4 (4,17)	1 (2,86)	
Sekonder Malignite	Yok	95 (99,06)	32 (91,52)	0,058
	Var	1 (1,04)	3 (8,58)	
Richter Transformasyonu	Yok	96 (100,10)	34 (97,24)	vaud
	Var	0 (0,00)	1 (2,86)	
B2-Mikroglobulin	<2,4	3 (33,37)	2 (22,24)	1,000
	>2,4	6 (66,73)	7 (77,86)	
Globulin	<2,5	44 (45,88)	19 (54,34)	0,433
	>2,5	52 (54,22)	16 (45,76)	
LDH	Normal	85 (88,63)	24 (68,64)	0,010 3,5 (1,4-9,2)*
	Yüksek	11 (11,47)	11 (31,46)	
Viral Seroloji (HbsAg)	Negatif	83 (92,31)	29 (90,72)	0,721
	Pozitif	7 (7,79)	3 (9,38)	
Splénomegali	Yok	59 (61,52)	11 (31,46)	0,003 3,5 (1,5-7,9)*
	Var	37 (38,58)	24 (68,64)	
Hepatomegali	Yok	64 (66,73)	12 (34,32)	0,001 3,8 (1,7-8,7)*
	Var	32 (33,37)	23 (65,78)	
Kemik İliği Tutulumu	Yok	6 (30,03)	0 (0,00)	0,068
	Nodüler	5 (25,03)	6 (37,54)	
	Diffüz	9 (45,05)	10 (62,56)	
OİHA	Yok	93 (96,97)	30 (85,80)	0,031 5,2 (1,2-22,9)*
	Var	3 (3,13)	5 (14,30)	
İT	Yok	96 (100,10)	33 (94,38)	vaud
	Var	0 (0,00)	2 (5,72)	

OİHA: Otoimmün hemolitik anemi, İT: İmmün trombositopeni, LDH: Laktat dehidrogenaz, HbsAg: Hepatit B yüzey antijeni, Vaud: Veriler analiz için uygun değil

Perason Chi-Square test(Monte Carlo), Fisher Freeman Halton Test(Monte Carlo), Fisher Exact Test(Exact), *Odss Ratio(%95 Güven Aralığı)

Mortalite ile Rai evreleme sistemine göre hastalık evresi arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0,002). Rai evre 0 ve evre 1 dağılım oranları yaşayan hasta popülasyonunda (sırası ile %34,41, %30,24) hayatını kaybeden hasta popülasyonundakinden (sırası ile %11,44, %20,02) daha yüksek saptanırken Rai evre 4 dağılım oranı, hayatını kaybeden

hasta popülasyonunda (%37,18) yaşayan hasta popülasyonundan daha yüksek (%8,34) saptanmıştır. Rai evre 2 ve Rai evre 3 ise benzer dağılmaktadır.

Modifiye Rai evresine göre bakıldığında da mortalite ile hastalık evresi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,002$). Yaşayan hastalarda modifiye Rai evrelendirme sistemine göre düşük ve orta riskli grupların oranı (sırası ile %34,41, %55,26) hayatını kaybeden hastalarda düşük ve orta riskli grupların oranından (sırası ile %11,44, %48,62) daha yüksek iken, hayatını kaybeden hastalarda modifiye Rai evrelendirme sistemine göre yüksek riskli grubun oranı (%40,04) yaşayan hastalardaki oranından (%10,43) daha yüksek tespit edildi.

Binet evrelendirme sistemine göre hastalık evresi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,001$). Hayatını kaybeden hastalardaki Binet evre C oranı (%40,04) yaşayan hastalardaki oranından (%10,43) daha yüksek saptanırken yaşayan hastalardaki Binet evre A ve B oranının (sırası ile %36,49, %53,18) ise hayatını kaybeden hastalardaki oranından (sırası ile %11,44, %48,62) daha yüksek olduğu belirlendi.

Hayatını kaybeden hastalarda B semptomunun görülme oranı (%51,48) yaşayan hastalarda B semptomunun görülme oranından (%26,7) daha yüksek olarak saptandı. Hayatını kaybeden hastalarda B semptomunun görülme oranı yaşayan hastalardakine göre göre 3,01 kat daha fazla olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (%95 GA; 1,3-6,7)($p=0,007$).

Hayatını kaybeden hastalarda LDH düzeyi (%31,46) yaşayan hastalardaki LDH düzeyinden (%11,47) daha yüksek saptanmış olup LDH yüksekliği ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı ($p= 0,010$). Hayatını kaybeden hastalarda LDH yüksekliğinin görülme oranı yaşayan hastalarda LDH yüksekliği görülme oranından 3,5 kat daha yüksek olarak saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (%95 GA; 1,4-9,2).

Hayatını kaybeden hastalarda splenomegali görülme oranı (%68,64) yaşayan hastalarda splenomegali görülme oranından (%38,58) daha yüksekti. Hayatını kaybeden hastalarda splenomegali oranı yaşayan hastalardakine göre 3,5 kat daha fazla olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (%95 GA; 1,5-7,9) ($p=0,003$). Hepatomegali görülme oranı hayatını kaybeden hastalarda (%65,78) yaşayan hastalardakinden (%33,37) daha yüksek saptandı. Hayatını kaybeden hastalarda hepatomegali oranı yaşayan hastalardakine göre 3,8 kat daha fazla olup aradaki fark istatistiksel olarak

anlamlıydı (%95 GA; 1,7-8,7) (p=0,001).

Hayatını kaybeden hastalarda OİHA görülme oranı (%14,30) yaşayan hastalarda OİHA görülme oranından (%3,13) daha yüksek tespit edildi. Hayatını kaybeden hastalarda OİHA oranı yaşayan hastalardakine göre 5,2 kat daha fazla olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (%95 GA; 1,2-22,9) (p=0,031).

Tablo 8. Mortalite İle İlişkili Klinik Özellikler ve Laboratuvar Parametreleri -3

		Yaşıyor	Ex	P değeri
		n (%)	n (%)	
17p	Negatif	63 (94,12)	19 (82,69)	0,196
	Pozitif	4 (5,98)	4 (17,41)	
11q	Negatif	44 (100,10)	16 (88,98)	vaud
	Pozitif	0 (0,00)	2 (11,12)	
Cd38	Negatif	32 (82,13)	6 (85,80)	1,000
	Pozitif	7 (17,97)	1 (14,30)	
Cd5	Negatif	22 (26,22)	5 (22,75)	0,793
	Pozitif	62 (73,88)	17 (77,35)	
1. Sıra Kemoterapi Ajanı/Rejimi	B	2 (4,35)	0 (0,00)	0,001
	BR	5 (10,88)	0 (0,00)	
	CVP	1 (2,18)	7 (25,03)	
	FC	1 (2,18)	1 (3,58)	
	FCR	23 (50,05)	5 (17,88)	
	KLB	6 (13,06)	8 (28,60)	
	Melfalan-prednol	1 (2,18)	0 (0,00)	
RCVP	7 (15,23)	7 (25,03)		
1. Sıra Kemoterapi Yanıtı	CR	16 (35,59)	2 (7,41)	<0,001
	PR	22 (48,94)	6 (22,24)	
	R	7 (15,57)	19 (70,44)	
2. Sıra Kemoterapi Ajanı/Rejimi	BR	1 (9,10)	4 (26,69)	vaud
	FC	0 (0,00)	1 (6,67)	
	FCR	6 (54,60)	4 (26,69)	
	İbrutinib	1 (9,10)	0 (0,00)	
	R-HDMP	0 (0,00)	1 (6,67)	
	R-KLB	0 (0,00)	1 (6,67)	
	RCHOP	0 (0,00)	1 (6,67)	
RCVP	3 (27,30)	3 (20,02)		
2. Sıra Kemoterapi Yanıtı	CR	5 (45,50)	1 (6,67)	<0,001
	PR	6 (54,60)	1 (6,67)	
	R	0 (0,00)	13 (86,75)	
3. Sıra Kemoterapi Ajanı/Rejimi	BR	0 (0,00)	3 (50,05)	vaud
	FCR	1 (100,10)	1 (16,68)	
	RCHOP	0 (0,00)	1 (16,68)	
	RCVP	0 (0,00)	1 (16,68)	
3. Sıra Kemoterapi Yanıtı	PR	1 (100,10)	0 (0,00)	vaud
	R	0 (0,00)	6 (100,10)	

KLB: Klorambusil, B: Bendamustin, BR: Bendamustin-rituximab, FC: Fludarabin-Siklofosfamid, FCR:Fludarabin-siklofosfamid-rituximab, CVP: Siklofosfamid-vinkristin-metilprednizolon, R-CVP:Rituximab-siklofosfamid-vincristine-Metilprednizolon, CHOP: Siklofosfamid-doxorubisin-vinkristin-prednizolon, R-CHOP: Rituximab-siklofosfamid-doxorubisin-vinkristin-prednizolon, R-HDMP: Rituximab-yüksek doz metilprednizolon, CR: Tam remisyon, PR: Kısmi remisyon, R: Tedavi direnci veya yanıtızlık, Vaud: Veriler analiz için uygun değil

Perason Chi-Square test(Monte Carlo), Fisher Freeman Halton Test(Monte Carlo), Fisher Exact Test (Exact)

Hastaların 1. basamakta aldıkları kemoterapi rejimleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı. Birinci basamak kemoterapi alan 74 hastanın 46'nın yaşamakta olduğu, 28'inin de hayatını kaybettiği görüldü. Yaşamakta olan hasta grubunda FCR rejimi alan hasta oranı (%50,05) hayatını kaybeden hasta grubundaki FCR rejimi alan hasta oranından (%17,88) daha yüksek saptanmıştır. Hayatını kaybeden hasta grubundaki CVP, R-CVP, FC ve klorambusil tedavilerini almış hasta oranları (sırası ile %25,03, n=7, %25,03, n=7, %3,58, n=1, %28,60 ve n=8) yaşayan hasta grubundaki oranlarından (sırası ile %2,18, n=1, %15,23, n=7, %2,18, n=1, %13,06 ve n=6) daha yüksek saptandı. FCR rejimi ile mortalitede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu görüldü ($p<0,001$).

Birinci basamak tedavi yanıtı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,001$). Hayatını kaybeden hasta grubundaki tedaviye yanıtızlık veya progresif hastalık (R) oranı (%70,44) yaşayan hasta grubundaki oranından (%15,57) daha yüksek saptanırken yaşayan hastalarda tedaviye tam yanıt (CR) ve kısmi yanıt (PR) oranları (sırası ile %35,59 %48,94) hayatını kaybeden hastalardaki oranlardan (sırası ile %7,41, %22,24) daha yüksek saptandı.

İkinci basamak tedavi yanıtı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,001$). Yaşayan hasta grubunda tedaviye tam yanıt (CR) ve kısmi yanıt (PR) hasta oranları (sırası ile %45,50, %54,60) hayatını kaybeden hasta grubundaki oranlardan (her iki yanıt türü için de %6,67) daha yüksek olarak tespit edildi. Buna karşın hayatını kaybeden hasta grubundaki tedaviye yanıtızlık veya progresif hastalık (R) oranı (%86,75) yaşayan hasta grubundaki orandan daha yüksek olarak belirlendi. İkinci basamak tedaviye yanıtız veya progresif hastalık (R) görülen hastaların tamamının hayatını kaybettiği görüldü.

Richter transformasyonu, immün trombositopeni (İT), ikinci ve üçüncü basamakta verilen kemoterapi rejimleri, üçüncü basamak tedavi yanıtı ve 11q delesyonu ile mortalite arasındaki ilişkinin analizi için veriler uygun değilken cinsiyet, komorbid hastalık varlığı, eş zamanlı malignite varlığı, sekonder malignite gelişimi, $\beta 2$ mikroglobulin yüksekliği, hipogamaglobulinemi, hepatit B varlığı, kemik iliği tutulum paterni, 17p delesyonu pozitifliği, CD38 pozitifliği, CD5 negatifliği ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanamadı.

Tablo 9. Mortalite İle İlişkili Parametreler İçin Hesaplanan Cut-Off Değerler

	Cut-Off	Sensitivite	Spesifite	AUC (sh)	P Değeri	Odss Ratio (%95 GA.)
Yaş	>64	71,4%	70,8%	0,739 (0,051)	<0,001	6,1 (2,6-14,3)*
Hemoglobin (g/dL)	≤13,8	68,6%	57,3%	0,653 (0,055)	0,006	2,9 (1,3-6,6)*
Trombosit/ µL	≤130000	54,3%	79,2%	0,668 (0,057)	0,003	4,5 (2,0-10,3)*
Albumin (g/dL)	≤4,1	62,9%	64,6%	0,650 (0,058)	0,010	3,1 (1,4-6,9)*
1. Sıra KT Kür Sayısı	≤4	61,9%	70,7%	0,683 (0,071)	0,010	3,9 (1,3-11,9)*
2. Sıra KT Kür Sayısı	≤2	46,7%	100,0%	0,745 (0,095)	0,010	20,3 (1,01-406,3)*
KT: Kemoterapi, GA: Güven aralığı						

Roc(Receiver Operating Curve) Analysis (Honley&Mc Nell - Youden index J) AUC: Area under the ROC curve Sh.: Standart Hata G.A: Güven Aralığı

Mortaliteye göre yaş baz alındığında elde edilen 64 yaş cut-off değeri %71,4 sensitivite %70,8 spesifite ve 0,739 (0,051)AUC (sh) değeri ile mortaliteyi ayırmada istatistiksel olarak anlamlıydı. Hastanın yaşı >64 olduğunda hayatını kaybetme oranı 6,1 kat daha fazladır (%95 GA; 2,6-14,3) (p<0,001).

İlk poliklinik başvurusundaki hemoglobin değerleri mortalite için baz alındığında sensitivitesi %68,6, spesifitesi %57,3 ve AUC (sh) değeri 0,653 (0,055) olmak üzere ≤13,8 g/dL cut-off değeri mortaliteyi ayırmada istatistiksel olarak anlamlıydı. Hemoglobin değeri ≤13,8 g/dL olduğunda hayatını kaybetme oranı 2,9 kat daha fazladır (%95 GA; 1,3-6,6) (p=0,006). İlk poliklinik başvurusundaki trombosit değerleri mortalite için baz alındığında ise <130000/µL cut-off değeri mortaliteyi ayırmada %54,3 sensitivite, %79,2 spesifite ve 0,668 (0,057) AUC (sh) değeri ile istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,003). Trombosit <130000/µL olduğunda hayatını kaybetme oranı 4,5 kat daha fazladır (%95 GA; 2,0-10,3).

Mortaliteye göre albumin düzeyi baz alındığında elde edilen cut-off değeri ≤4,1 gr/dL için sensitivite (%62,9), spesifite (%64,6) ve AUC (sh) değeri 0,650 (0,058)) olup bu cutt-of değeri mortaliteyi ayırmada istatistiksel olarak anlamlıydı. Hastanın albumin

düzeıyі $\leq 4,1$ g/dL olduğunda hayatını kaybetme oranı 3,1 kat daha fazladır (%95 GA; 1,4-6,9) (p=0.010).

Hastaların birinci basamak ve ikinci basamakta aldıkları kemoterapi kür sayıları baz alındığında birinci basamaktaki kür sayısı için ≤ 4 kür cut-off değeri, ikinci basamaktaki kür sayısı için ≤ 2 kür cut-off değeri sırası ile %61,9 ve %46,7 sensitivite, %70,7 ve %100 spesifite ve 0,683 (0,071) ve 0,745 (0,095) AUC (sh) değerleri ile istatistiksel olarak anlamlıydı. Birinci basamaktaki kür sayısı ≤ 4 olduğunda hayatını kaybetme oranı 3,9 kat, ikinci basamaktaki kür sayısı ≤ 2 olduğunda ise hayatını kaybetme oranı 20,3 kat fazlaydı (%95 GA; sırası ile 1,3-11,9 ve 1,01-406,3) (ikisi için de p=0,010).

Tablo 10. Toplam Sağkalım İle İlişkili Klinik ve Laboratuvar Parametreleri

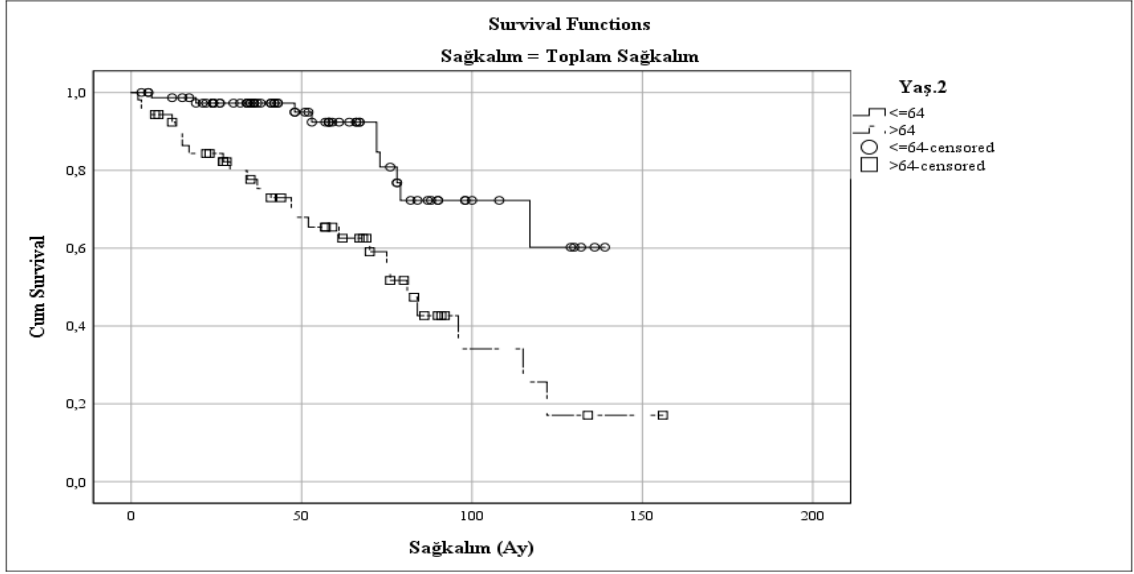
Parametreler	Ex	Yaşıyor	Tahmin edilen OYS	Sağkalım Oranları	P
	n(%)	n(%)	Ortalama±Sh.	3 / 5 Yıl	
Yaş					<0,001
≤64	10(12,8)	68(87,2)	115,7±6,24	97,3 / 92,4	
>64	25(47,2)	28(52,8)	81,4±8,55	77,7 / 65,4	
Hemoglobin (g/dL)					0,002
>13,8	11(16,7)	55(83,3)	113,5±6,32	98,4 / 90,7	
≤13,8	24(36,9)	41(63,1)	86,3±8,64	79,8 / 70,6	
Trombosit/μL					0,009
>130000	16(17,4)	76(82,6)	107,7±5,92	94 / 88,4	
≤130000	19(48,7)	20(51,3)	85,5±9,40	78,6 / 65,1	
Albumin (g/dL)					0,002
>4,1	13(17,3)	62(82,7)	122,1±7,87	97,1 / 86,3	
≤4,1	22(39,3)	34(60,7)	81,4±7,41	78,6 / 73,1	
1. Sıra KT Kür Sayısı					0,033
>4	8(21,6)	29(78,4)	100,5±9,86	87,6 / 83	
≤4	13(52,0)	12(48,0)	71,0±9,70	75,3 / 64,5	
2. Sıra KT Kür Sayısı					0,037
>2	8(42,1)	11(57,9)	96,9±13,10	94,1 / 67,2	
≤2	7(100,0)	0(0,0)	57,9±13,12	71,4 / 71,4	
B2-Mikroglobulin (mg/dL)					0,501
<2,4	2(40,0)	3(60,0)	44,8±13,38	60 / 60	
>2,4	7(53,8)	6(46,2)	79,1±13,63	76,9 / 76,9	
Globulin (g/dL)					0,769
<2,5	19(30,2)	44(69,8)	108,2±8,33	88,6 / 77,7	
>2,5	16(23,5)	52(76,5)	92,4±6,60	89,9 / 84,2	
LDH (IU/L)					0,100
Normal	24(22,0)	85(78,0)	114,4±7,10	88,9 / 81,3	
Yüksek	11(50,0)	11(50,0)	83,8±8,35	90,7 / 79,3	

Tablo 10. Toplam Sağkalım İle İlişkili Klinik ve Laboratuvar Parametreleri (Devamı)

Evre Rai					
Rai 0	4(10,8)	33(89,2)	120,6±6,07	97,2 / 93,2	P1=0,156 - P6=0,102
Rai I	7(19,4)	29(80,6)	112,4±12,72	94,2 / 89,7	P2=0,007 - P7=0,006
Rai II	10(29,4)	24(70,6)	76,5±5,10	93,6 / 78	P3=0,014 - P8=0,129
Rai III	1(33,3)	2(66,7)	31,5±1,77	50 / 50	P4<0,001 - P9=0,143
Rai IV	13(61,9)	8(38,1)	63,6±10,02	65,3 / 54,8	P5=0,420 - P10=0,991
Evre Rai					
Düşük	4(10,8)	33(89,2)	120,6±6,07	97,2 / 93,2	D-O=0,022
Orta	17(24,3)	53(75,7)	103,5±9,06	93,9 / 83,4	D-Y<0,001
Yüksek	14(58,3)	10(41,7)	63,9±9,43	64,7 / 54,3	O-Y=0,006
Evre Binet					
A	4(10,3)	35(89,7)	121,1±5,85	97,4 / 93,5	A-B=0,012
B	17(25,0)	51(75,0)	101,6±9,20	93,7 / 83	A-C<0,001
C	14(58,3)	10(41,7)	63,9±9,43	64,7 / 54,3	B-C=0,008
B Semptomu					
Yok	17(19,3)	71(80,7)	116,6±7,53	95,2 / 89,7	0,001
Var	18(41,9)	25(58,1)	78,3±8,95	76,7 / 62	
Splenomegali					
Yok	11(15,7)	59(84,3)	125,9±7,66	95,6 / 91,1	<0,001
Var	24(39,3)	37(60,7)	75,2±5,74	81,8 / 69	
Hepatomegali					
Yok	12(15,8)	64(84,2)	125,3±7,52	94,3 / 90,1	<0,001
Var	23(41,8)	32(58,2)	74,1±5,91	82,3 / 68,4	
OİHA					
Yok	30(24,4)	93(75,6)	109,0±6,59	90,1 / 81	0,126
Var	5(62,5)	3(37,5)	67,6±13,41	75 / 75	
Genel	35(26,7)	96(73,3)	105,3±6,35	89,2 / 80,8	
LDH: Laktat dehidrogenaz, OİHA: Otoimmün hemolitik anemi, OYS: Ortalama yaşam süresi					

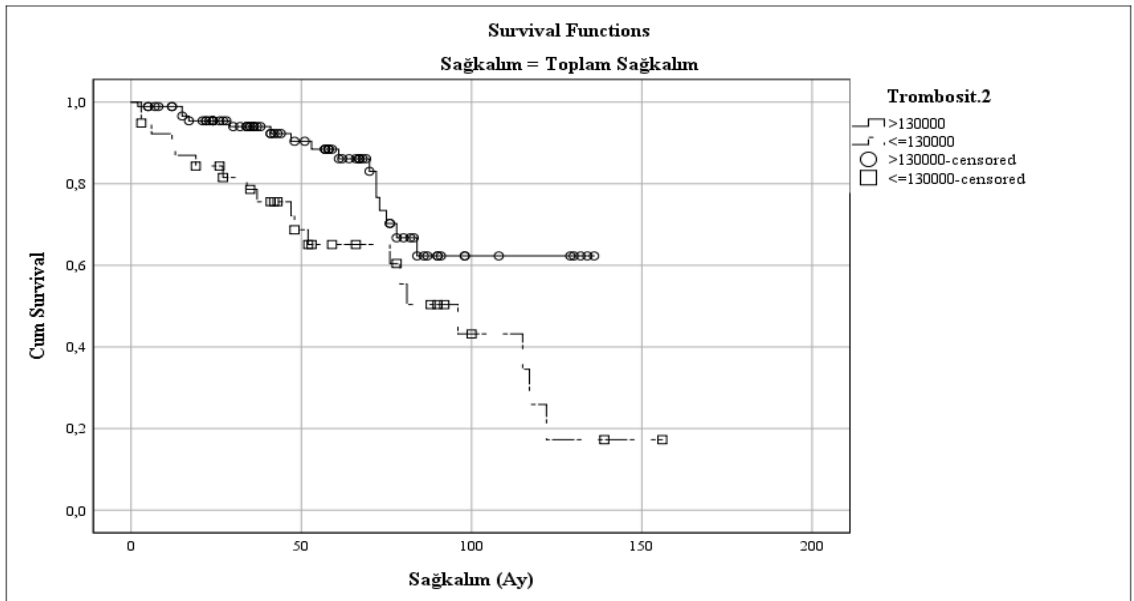
Kaplan Meier Test -Log Rank (Mantel-Cox), Sh.: Standart Hata, OYS: Ortalama yaşam süresi
P1=P(Rai 0-I), P2=P(Rai 0-II), P3=P(Rai 0-III), P4=P(Rai 0-IV), P5=P(Rai I-II), P6=P(Rai I-III), P7=P(Rai I-IV), P8=P(Rai II-III), P9=P(Rai II-IV), P9=P(Rai III-IV)

Toplam sağkalıma göre hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri incelendiğinde yaşı 64 ve daha küçük olan hastaların ortalama yaşam süresi (115,7±6,24 ay), yaşı 64'ten büyük olan hastaların ortalama yaşam süresinden (81,4±8,55 ay) daha uzun olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001) (Şekil 2).



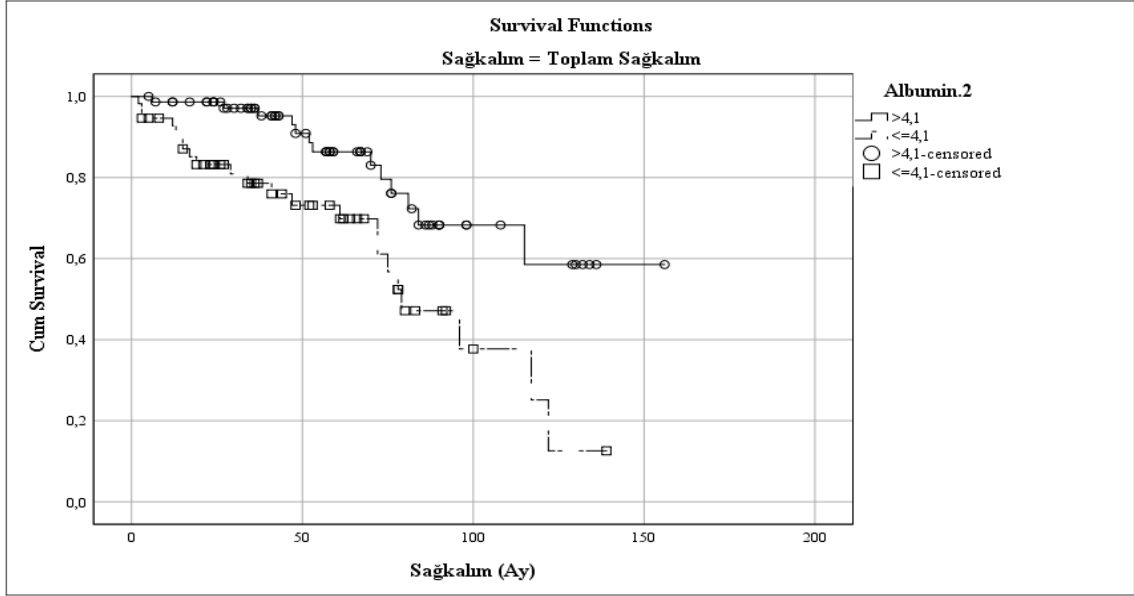
Şekil 2. Yaş ve Toplam Sağkalım İlişkisi

Hemoglobin değeri $>13,8$ g/dL olan hastalarda ortalama yaşam süresi ($113,5 \pm 6,32$ ay), hemoglobin değeri $\leq 13,8$ g/dL olan hastalardaki ortalama yaşam süresinden ($86,3 \pm 8,64$ ay) daha uzun olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$). Trombosit değeri $>130000/\mu\text{L}$ olan hastalarda ortalama yaşam süresi ($107,7 \pm 5,92$ ay), trombosit değeri $\leq 130000/\mu\text{L}$ olan hastalardaki ortalama yaşam süresinden ($85,5 \pm 9,40$ ay) daha uzun olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,009$) (Şekil 3).



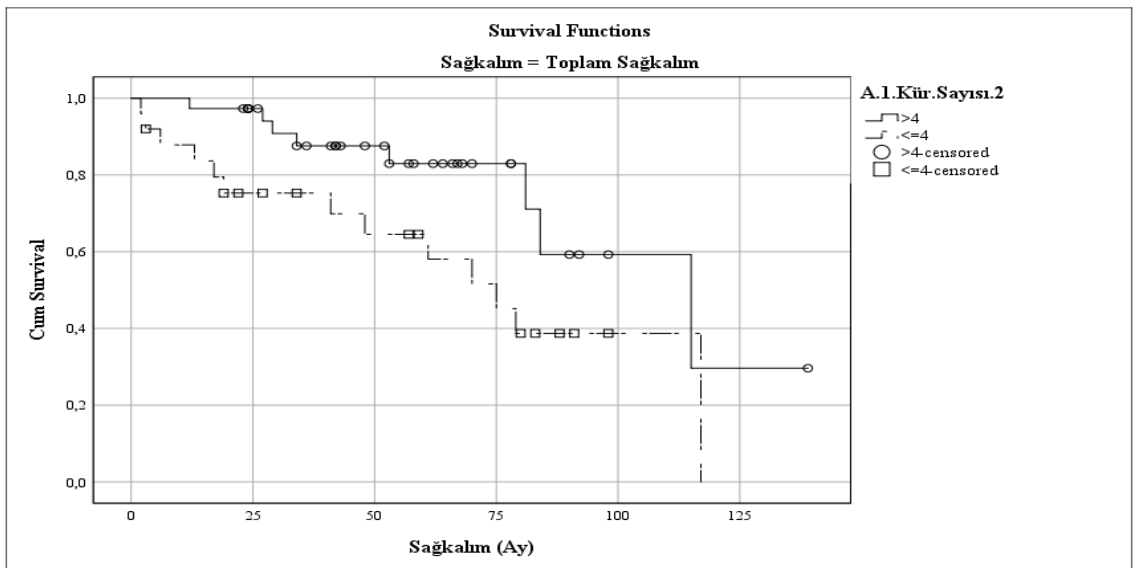
Şekil 3. Trombosit Sayısı ve Toplam Sağkalım İlişkisi

Albumin değeri $>4,1$ g/dL olan hastalarda ortalama yaşam süresi ($122,1 \pm 7,87$ ay), albumin değeri $\leq 4,1$ g/dL olan hastalardaki ortalama yaşama süresinden ($81,4 \pm 7,41$ ay) daha uzun olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$) (Şekil 4).



Şekil 4. Albumin ve Toplam Sağkalm İlişkisi

Birinci basamak kemoterapide aldığı kür sayısı >4 olan hastalardaki ortalama yaşam süresi ($100,5 \pm 9,86$ ay), aldığı kür sayısı ≤ 4 olan hastalardaki ortalama yaşam süresinden ($71,0 \pm 9,70$ ay) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun saptandı ($p=0,033$) (Şekil 5).

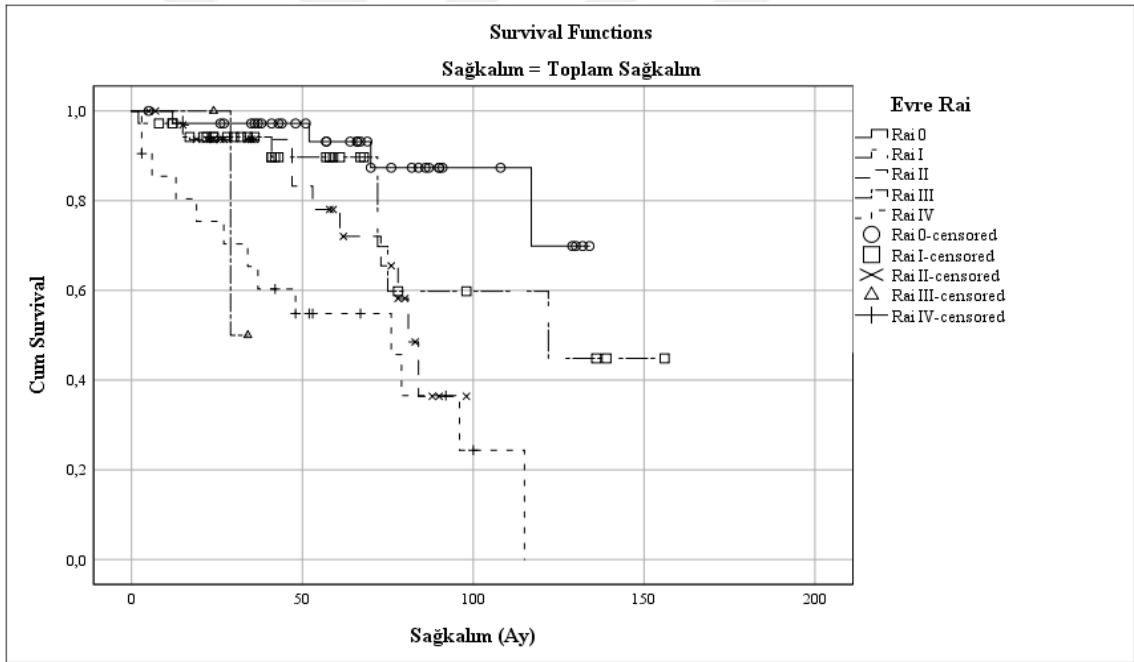


Şekil 2. Birinci Sıra Kemoterapi Kür Sayısı ve Toplam Sağkalm İlişkisi

İkinci basamak kemoterapide aldığı kür sayısı >2 olan hastalardaki ortalama yaşam süresi ($96,9 \pm 13,10$ ay), aldığı kür sayısı ≤ 2 olan hastalardaki ortalama yaşam süresinden ($71,0 \pm 9,70$ ay) daha uzun tespit edilmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,037$).

Rai evreleme sistemine göre evre 0 olan hastalar ile evre II, III, IV olan hastalar karşılaştırıldığında; evre 0 olan hastalardaki ortalama yaşam süresinin ($120,6 \pm 6,07$ ay) evre II, III ve IV olan hastalardaki ortalama yaşam süresinden (sırası ile $76,5 \pm 5,10$ ay, $31,5 \pm 1,77$ ay ve $63,6 \pm 10,02$ ay) daha uzun olduğu saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırası ile $p=0,007$, $p=0,014$ ve $p=0,001$) (Şekil 6).

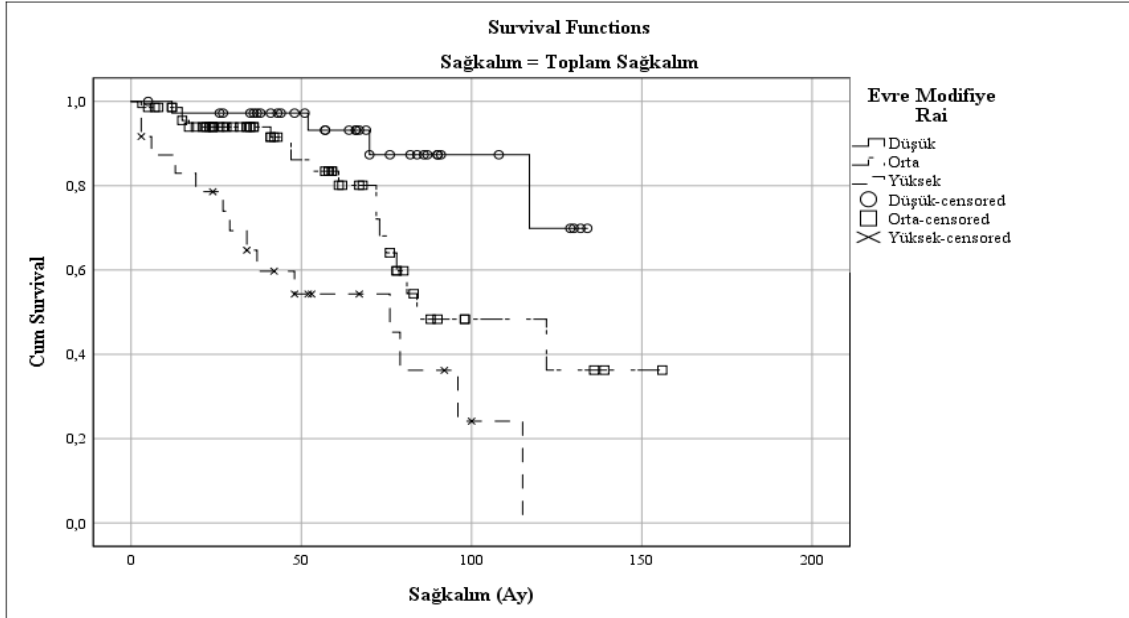
Rai evre I olan hastalardaki ortalama yaşam süresi ($112,4 \pm 12,72$ ay) Rai evre IV olan hastalardaki ortalama yaşam süresinden ($63,6 \pm 10,02$ ay) daha uzun saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,006$) (Şekil 6).



Şekil 3. Rai Evreleme Sistemine Göre Evre ve Toplam Sağkalm İlişkisi

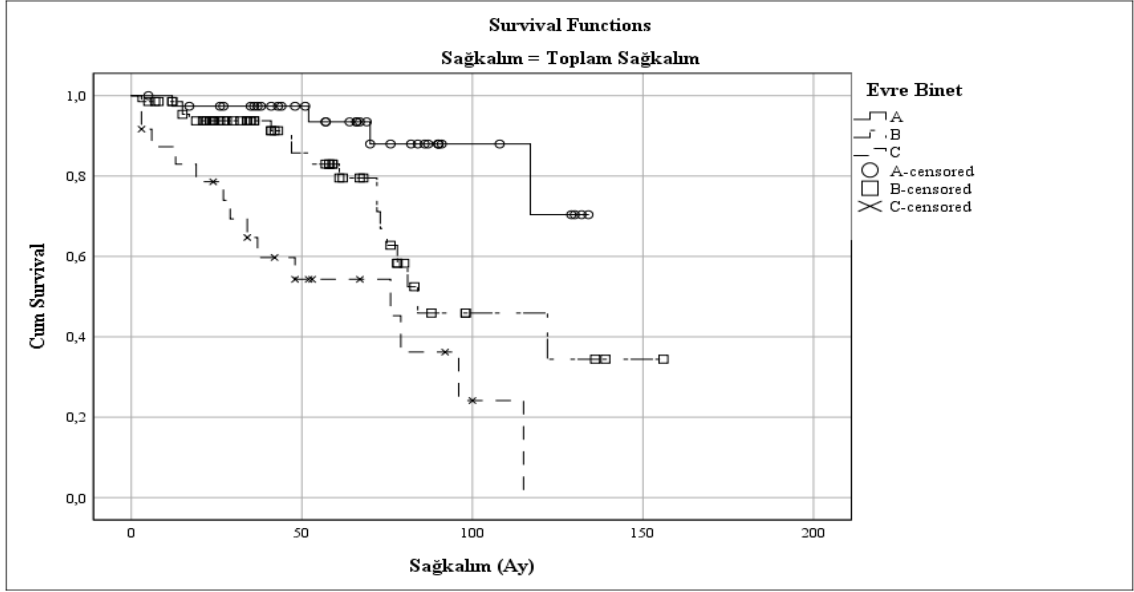
Modifiye Rai evreleme sistemine göre düşük riskli grupta yer alan hastalar ile orta ve yüksek riskli grupta yer alan hastalar karşılaştırıldığında; düşük riskli grupta yer alan hastaların ortalama yaşam süresi ($120,6 \pm 6,07$ ay) orta riskli ve yüksek riskli grupta yer alan hastaların ortalama yaşam sürelerinden (sırası ile $103,5 \pm 9,06$ ay, $63,9 \pm 9,43$ ay) daha uzun saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırası ile $p=0,022$,

$p<0,001$). Orta riskli grupta yer alan hastalar ile yüksek riskli grupta yer alan hastalar karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,006$). Orta riskli grupta yer alan hastaların ortalama yaşam süresi ($103,5\pm9,06$ ay) yüksek riskli gruptaki hastaların ortalama yaşam süresinden ($63,9\pm9,43$ ay) daha uzun saptandı (Şekil 7).



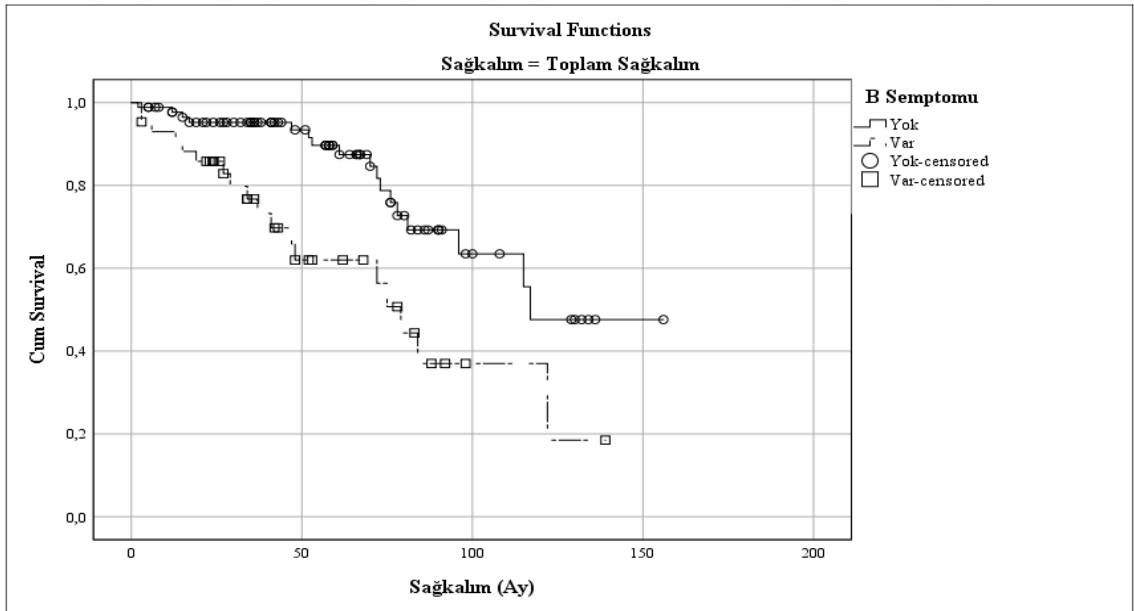
Şekil 4. Modifiye Rai Evresi ve Toplam Sağkalım İlişkisi

Binet evreleme sistemine göre evre A olan hastalar ile evre B ve C olan hastalar karşılaştırıldığında; evre A olan hastaların ortalama yaşam süresi ($121,1\pm5,85$ ay), evre B ve C olan hastaların ortalama yaşam sürelerinden (sırası ile $101,6\pm9,20$ ay, $63,9\pm9,43$ ay) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun saptandı ($p=0,012$, $p<0,001$) (Şekil 7). Binet evre B olan hastalar ile evre C olan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,008$). Evre B olan hastaların ortalama yaşam süresi ($101,6\pm9,20$ ay) evre C olan hastaların ortalama yaşam süresinden ($63,9\pm9,43$ ay) daha uzun saptandı (Şekil 8).



Şekil 5. Binet Evresi ve Toplam Sağkalım İlişkisi

B semptomlarının varlığına göre karşılaştırma yapıldığında B semptomu olan hastalarda ortalama yaşam süresinin ($78,3 \pm 8,95$ ay) B semptomu olmayan hastalardaki ortalama yaşam süresinden ($116,6 \pm 7,53$ ay) anlamlı derecede daha kısa olduğu saptandı ($p=0,001$) (Şekil 9).



Şekil 6. B Semptomu ve Toplam Sağkalım İlişkisi

Splenomegali ve hepatomegalinin sağkalım ile ayrı ayrı yapılan analizinde splenomegalisi olan hastaların ortalama yaşam süresinin ($75,2 \pm 5,74$ ay) splenomegalisi

olmayan hastaların ortalama yaşam süresinden (125,9±7,66 ay), hepatomegalisi olan hastaların ortalama yaşam süresinin (74,1±5,91 ay) hepatomegalisi olmayan hastaların ortalama yaşam süresinden (125,3±7,52 ay) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa olduğu saptandı (iki analiz için de p<0,001).

β2 mikroglobulin yüksekliği, hipogamaglobulinemi, LDH yüksekliği, OİHA varlığı ve RAİ evreleme sistemine göre gruplar arasında yukarıda belirtilen gruplar arası karşılaştırma dışındaki karşılaştırmalar ve toplam sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 11. Cox Regresyon Modeli (Evre Dahil)

	B	Sh	P	Odss Ratio	Odss Ratio GA.	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Toplam Sağkalım						
Yaş (≤64)	-1,177	0,383	0,002	3,25	1,53	6,87
Evre Binet(A)	-1,635	0,611	0,008	5,13	1,55	16,99
Evre Binet(B)	-0,851	0,374	0,023	2,34	1,13	4,87
B Semptomu (Var)	-0,770	0,383	0,044	2,16	1,02	4,58
3 / 5 yıllık Sağ kalım oranları(%) : 93,4 / 87,4						
Tedavisiz Sağkalım						
Yaş (≤64)	-1,021	0,385	0,008	2,78	1,30	5,91
Evre Binet(A)	-3,273	0,677	<0,001	26,40	7,00	99,61
Evre Binet(B)	-1,512	0,395	<0,001	4,54	2,09	9,83
3 / 5 yıllık Sağ kalım oranları(%) : 83,8 / 70,2						

Cox Regression-Stepwise (Wald) Model B: regresyon katsayıları Sh: standart hata G.A.:Güven Aralığı

Tablo 12. Cox Regresyon Modeli (Evre Dahil Değil)

	B	Sh	P	Odss Ratio	Odss Ratio GA.	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Toplam Sağkalım						
Yaş (≤64)	-1,157	0,377	0,002	3,179	1,519	6,655
Albumin (>4,1)	-0,840	0,356	0,018	2,316	1,153	4,649
Hepatomegali (Yok)	-1,110	0,388	0,004	3,034	1,418	6,494
3 / 5 yıllık Sağ kalım oranları(%) : 92,9 / 86,7						
Tedavisiz Sağkalım						
Yaş (≤64)	-0,863	0,396	0,029	2,370	1,091	5,147
Albumin (>4,1)	-0,781	0,383	0,041	2,183	1,031	4,623
B Semptomu (Yok)	-0,872	0,384	0,023	2,392	1,127	5,078
Hepatomegali (Yok)	-1,209	0,442	0,006	3,351	1,410	7,961
OİHA (Yok)	-1,871	0,574	0,001	6,495	2,106	20,025
3 / 5 yıllık Sağ kalım oranları(%) : 85,1 / 71						

Cox Regression-Stepwise (Wald) Model B: regresyon katsayıları Sh: standart hata G.A.:Güven Aralığı

Yapılan multivariate analizde Binet evre A ve B olma, yaşın 64 veya daha küçük olması, B semptomunun varlığının toplam sağkalımı etkileyen bağımsız faktörler olduğu, majör faktörün ise Binet evre A hastalık evresi olduğu (Tablo 11), evre olmadan yapılan değerlendirmede ise yaşın 64 veya daha küçük, albumin düzeyinin 4,1 gr/dL'den daha büyük olması ve hepatomegalinin yokluğunun toplam sağkalımı etkileyen bağımsız faktörler olduğu saptanmış olup majör faktör ise tanıda yaşın 64 veya daha küçük olması olarak saptandı (Tablo 12). Bu faktörlerin tümü yapılan univariate analizde toplam sağkalım ile ilişkili saptanmıştır.

Tablo 13. Tedavisiz Sağkalım İle İlişkili Klinik ve Laboratuvar Parametreleri

Parametreler	Ex	Yaşiyor	Tahmin edilen OYS	Sağkalım Oranları	P
	n(%)	n(%)	Ortalama±Sh.	3/ 5 Yıl	
Yaş					
≤64	10(13,0)	67(87,0)	108,3±8,19	98,3 / 83,7	<0,001
>64	25(47,2)	28(52,8)	61,4±8,91	60,4 / 46,5	
Hemoglobin (g/dL)					
>13,8	11(16,9)	54(83,1)	103,0±7,66	87,2 / 79,4	0,001
≤13,8	24(36,9)	41(63,1)	62,8±9,79	64,9 / 50,3	
Trombosit/ µL					
>130000	16(17,6)	75(82,4)	104,4±7,11	84,1 / 77,3	<0,001
≤130000	19(48,7)	20(51,3)	50,1±8,38	56,5 / 38,5	
Albumin (g/dL)					
>4,1	13(17,3)	62(82,7)	106,2±7,49	86,1 / 76,3	0,001
≤4,1	22(40,0)	33(60,0)	55,8±7,13	60,4 / 48,5	
1. Sıra KT Kür Sayısı					
>4	8(21,6)	29(78,4)	47,6±5,39	69,2 / 51,9	0,143
≤4	13(52,0)	12(48,0)	49,4±10,03	55,8 / 44,6	
2. Sıra KT Kür Sayısı					
>2	8(42,1)	11(57,9)	35,5±6,74	56,7 / 42,5	0,027
≤2	7(100,0)	0(0,0)	15,4±8,27	14,3 / 0	
B2 Mikroglobulin (mg/dL)					
<2,4	2(40,0)	3(60,0)	40,8±14,88	53,3 / 53,3	0,489
>2,4	7(53,8)	6(46,2)	28,6±8,05	49,5 / 0	
Globulin (g/dL)					
<2,5	19(30,2)	44(69,8)	87,0±8,77	74,8 / 63,4	0,678
>2,5	16(23,9)	51(76,1)	86,8±9,06	77,5 / 68,4	
LDH (U/L)					
Normal	24(22,2)	84(77,8)	94,2±7,30	81,2 / 61,1	0,002
Yüksek	11(50,0)	11(50,0)	48,7±11,49	50,5 / 37,9	

Tablo 13. Tedavisiz Sağkalım İle İlişkili Klinik ve Laboratuvar Parametreleri (Devamı)

Evre Rai					
Rai 0	4(10,8)	33(89,2)	115,7±7,27	97,2 / 92,1	P1<0,001 - P6=0,052
Rai I	7(19,4)	29(80,6)	93,3±13,09	83,5 / 71,6	P2=0,055 - P7=0,048
Rai II	10(30,3)	23(69,7)	51,1±7,25	61,8 / 46,4	P3<0,001 - P8<0,001
Rai III	1(33,3)	2(66,7)	9,0±0,00	0 / 0	P4<0,001 - P9=0,158
Rai IV	13(61,9)	8(38,1)	18,0±6,35	35,4 / 11,8	P5<0,001 - P10<0,001
Evre Modifiye Rai					
Düşük	4(10,8)	33(89,2)	115,7±7,27	97,2 / 92,1	D-O=0,002
Orta	17(24,6)	52(75,4)	75,5±10,67	74,5 / 61,5	D-Y<0,001
Yüksek	14(58,3)	10(41,7)	18,0±6,04	33,9 / 11,3	O-Y<0,001
Evre Binet					
A	4(10,3)	35(89,7)	116,1±7,14	97,4 / 92,5	A-B=0,002
B	17(25,4)	50(74,6)	74,9±10,64	73,7 / 60,8	A-C<0,001
C	14(58,3)	10(41,7)	18,0±6,04	33,9 / 11,3	B-C<0,001
B Semptomu					
Yok	17(19,5)	70(80,5)	100,7±7,28	86,5 / 74,9	<0,001
Var	18(41,9)	25(58,1)	47,3±9,49	55,2 / 41,4	
Splenomegali					
Yok	11(15,7)	59(84,3)	107,9±7,31	90,3 / 83,6	<0,001
Var	24(40,0)	36(60,0)	41,3±5,45	55,2 / 34	
Hepatomegali					
Yok	12(15,8)	64(84,2)	107,2±7,25	89,7 / 83,1	<0,001
Var	23(42,6)	31(57,4)	38,5±5,67	51,7 / 28,2	
OİHA					
Yok	30(24,6)	92(75,4)	90,2±6,82	79,3 / 68,3	<0,001
Var	5(62,5)	3(37,5)	17,0±8,25	25 / 25	
Overall	35(26,9)	95(73,1)	86,9±6,71	76,2 / 65,7	
OİHA: Otoimmün hemolitik anemi, LDH: Laktat dehidrogenaz, OYS: Ortalama yaşam süresi					

KaPlan Meier Test -Log Rank (Mantel-Cox), Sh.: Standart Hata, OYS: Ortalama yaşam süresi. P1=P(Rai 0-I), P2=P(Rai 0-II), P3=P(Rai 0-III), P4=P(Rai 0-IV), P5=P(Rai I-II), P6=P(Rai I-III), P7=P(Rai I-IV), P8=P(Rai II-III), P9=P(Rai II-IV), P9=P(Rai III-IV).

Tedavisiz sağkalıma göre hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri incelendiğinde yaş≤64 olan hastalardaki ortalama tedavisiz sağkalım süresinin (108,3±8,19 ay) yaş>64 olan hastalardaki ortalama tedavisiz sağkalım süresinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu saptandı (p<0,001).

Hemoglobin düzeyi ile tedavisiz sağkalım süresi ilişkisi incelendiğinde hemoglobin düzeyi >13,8 g/dL olan hastalarda ortalama tedavisiz sağkalım süresinin (103,0±7,66) hemoglobin düzeyi ≤13,8 g/dL olan hastalardaki ortalama tedavisiz sağkalım süresinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu görüldü(p=0,001). Trombosit düzeyi ve tedavisiz sağkalım süresi ilişkisi incelendiğinde trombosit düzeyi >130000/mm³ olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinin

(104,4±7,11 ay) trombosit düzeyi $\leq 130000/\text{mm}^3$ olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinden (50,1±8,38 ay) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu görüldü ($p < 0,001$).

Albumin düzeyine göre tedavisiz sağkalım süresi incelendiğinde albumin düzeyi $> 4,1$ g/dL olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinin (106,2±7,49 ay) albumin düzeyi $\leq 4,1$ g/dL olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu görüldü ($p < 0,001$).

LDH düzeyine göre tedavisiz sağkalım süresi incelendiğinde LDH düzeyi normal olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinin (94,2±7,30 ay) LDH düzeyi yüksek saptanan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinden (48,7±11,49 ay) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu saptandı ($p = 0,002$).

Hastaların 2. basamak kemoterapi kür sayısı ve tedavisiz sağkalım süresi incelendiğinde kür sayısı > 2 olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinin (35,5±6,74 ay) kür sayısı ≤ 2 olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinden (15,4±8,27 ay) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu saptandı ($p = 0,027$).

Rai evre grupları kendi içlerinde tedavisiz sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında; evre 0 olan hastalardaki ortalama tedavisiz sağkalım süresinin (115,7±7,27 ay) evre III olan hastalardaki ortalama tedavisiz sağkalım süresinden (sırası 9,0±0,00 ay) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu, evre I olan hastalardaki ortalama tedavisiz sağkalım süresinin (93,3±13,09 ay) evre II olan hastalardaki ortalama tedavisiz sağkalım süresinden (51,1±7,25 ay) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu, evre II olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinin (51,1±7,25 ay) evre III olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinden (9,0±0,00 ay) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu saptandı (tüm analizler için $p < 0,001$). Rai evre IV olan hastalardaki ortalama tedavisiz sağkalım süresinin (18,0±6,35 ay) evre III olan hastalardaki ortalama tedavisiz sağkalım süresinden (9,0±0,00 ay) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu saptandı ($p < 0,001$). Modifiye Rai evre grupları kendi içlerinde tedavisiz sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında; düşük riskli hasta grubunun ortalama tedavisiz sağkalım süresinin (115,7±7,27 ay) orta ve yüksek riskli grupların ortalama tedavisiz sağkalım süresinden (sırası ile 75,5±10,67 ay, 18,0±6,04 ay) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

daha uzun olduğu görüldü (sırası ile $p=0,002$, $p<0,001$). Modifiye Rai sistemine göre orta riskli grubun ortalama tedavisiz sağkalım süresinin ($75,5\pm10,67$ ay) yüksek riskli grubun ortalama tedavisiz sağkalım süresinden ($18,0\pm6,04$ ay) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu görüldü ($p<0,001$).

Binet evreleme sistemine göre evre A olan hastalar ile evre B ve C olan hastalar tedavisiz sağkalım süreleri açısından karşılaştırıldığında; evre A olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinin ($116,1\pm7,14$ ay), evre B ve C olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinden sırası ile $74,9\pm10,64$ ay, $18,0\pm6,04$ ay) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun tespit edildi ($p=0,002$, $p<0,001$). Binet evre B olan hastalar ile evre C olan hastalar tedavisiz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Evre B olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresi ($74,9\pm10,64$ ay) evre C olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinden ($18,0\pm6,04$ ay) daha büyük tespit edildi.

B semptomunun varlığına göre tedavisiz sağkalım incelendiğinde B semptomu olan hastalarda ortalama tedavisiz sağkalım süresinin ($47,3\pm9,49$ ay) B semptomu olmayan hastalardaki ortalama tedavisiz sağkalım süresinden ($100,7\pm7,28$ ay) anlamlı düzeyde daha kısa olduğu görüldü ($p<0,001$).

Splenomegali ve hepatomegali varlığına göre tedavisiz sağkalım ayrı ayrı incelendiğinde splenomegalisi olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinin ($41,3\pm5,45$ ay) splenomegalisi olmayan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinden ($107,9\pm7,31$ ay), hepatomegalisi olan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinin ($38,5\pm5,67$ ay) hepatomegalisi olmayan hastaların ortalama tedavisiz sağkalım süresinden ($107,2\pm7,25$ ay) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa olduğu görüldü (iki analiz için de $p<0,001$). OİHA varlığı ve tedavisiz sağkalım incelendiğinde OİHA gelişen hastalarda ortalama tedavisiz sağkalım süresinin ($17,0\pm8,25$ ay) OİHA gelişmeyen hastalarda ortalama tedavisiz sağkalım süresinden ($90,2\pm6,82$ ay) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa olduğu görüldü ($p<0,001$).

β_2 mikroglobulin yüksekliği, hipogamaglobulinemi, birinci basamak tedavideki kür sayısı ve RAİ evreleme sistemine göre gruplar arasında yukarıda belirtilen gruplar arası karşılaştırma dışındaki karşılaştırmalar ve tedavisiz sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Univariate analizde tedavisiz sağkalım ile ilişkili faktörler olarak saptanan Binet evre A ve B olma, yaşın 64 veya daha küçük olmasının yapılan multivariate analizde tedavisiz sağkalımı etkileyen bağımsız faktörler olduğu (Tablo 11) Binet evresi olmadan yapılan değerlendirmede ise univariate analizde tedavisiz sağkalım ile ilişkili faktörler olarak saptanan yaşın 64 veya daha küçük, albumin düzeyinin 4,1 gr/dL'den daha büyük olması, B semptomunun olmaması, hepatomegalinin yokluğu ve OİHA'nın olmamasının tedavisiz sağkalımı etkileyen bağımsız faktörler olduğu tespit edildi (Tablo12).



5. TARTIŞMA

Kronik Lenfositik Lösemi bir ileri yaş hastalığı olmakla birlikte nadiren genç yaşta da görülebilen, hastalığın kendisine veya tedaviye bağlı çeşitli komplikasyonların görülebildiği bir lenfoproliferatif hastalıktır. 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.

Günümüzde hemen tüm dünyada kabul edilen ortak rehberler olduğu gibi ülkelerin de kendilerine özgü rehberleri mevcuttur. Ülkemizde de hali hazırda Türk Hematoloji Derneği'nin KLL ile ilgili rehberleri mevcuttur. Ayrıca düzenli olarak hasta istatistiklerini paylaşan çeşitli hastaneler mevcut. Biz de bu retrospektif araştırmamız ile bölgemiz, ülkemiz ve global KLL verilerine katkıda bulunmayı amaçladık.

Çalışmamızdaki toplam 131 hastanın %72,5'i erkek, %27,5'i kadın olarak saptanırken erkek/kadın oranı 2,5 /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^{4, 5}. 2006 yılında Pamuk ve arkadaşlarının yaptığı Trakya Üniversitesi'nde takip edilen KLL hastalarının özelliklerinin incelendiği çalışmanın sonuçlarına göre de erkek/kadın oranının 1,5/1 olduğu görülmüştür¹⁹⁰. Dünya ve ülkemiz oranları ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda erkek oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Cinsiyet ile mortalite, TFS ve OS arasındaki ilişki incelendiğinde cinsiyete göre mortalitede ve ortanca TFS ve OS'de anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.

Hastalarımızın yaş aralığı 35-82 iken ortanca yaş 62 olarak hesaplandı. ABD ve Avrupa'da ortanca yaş 72, ülkemizde yapılan çalışmalarda da 63 olarak saptanmıştır^{11, 12}. Yaş ortalamasının düşük olmasının önemli sebeplerinden birinin merkezimizin hizmet verdiği bölgenin sosyoekonomik düzeyinin düşük olması nedeniyle yaşlı popülasyonun sağlık hizmetlerine ulaşmasındaki güçlük olarak düşünülmüştür. Hasta popülasyonumuzun %25,1'inin 55 yaş altındaki bireylerden oluşması da gözönünde bulundurulduğunda popülasyonun yaş ortalamasının ABD ve Avrupa'ya göre düşük

olmasının bir diğer sebebi olarak ülkemizin genç nüfus oranının daha yüksek olması olarak düşünülmüştür.

Shanafelt ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hastaları <55 yaş, 55-64 yaş, 65-74 yaş ve ≥75 yaş olarak kategorize ederek bu gruplarda prognostik faktörlerin etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada hayatını kaybetme oranı belirtilen yaş grupları için sırası ile %19, %24, %34 ve %46, toplam sağkalım ise sırası ile 11,8 yıl, 10,9 yıl, 9,0 yıl ve 6,4 yıl bulunmuş ve anlamlı ilişki saptanmıştır¹⁹¹. Pamuk ve arkadaşlarının çalışmasında hastalar genç (60 yaş altında) ve yaşlı (60 yaş üstünde) şeklinde kategorize edilerek analiz edilmiş toplam sağkalım süresi genç grupta 118 ay, yaşlı grupta ise 132 ay saptanmıştır¹⁹⁰. Bizim çalışmamızda ise yaşın mortalite ve sağkalım süreleri üzerine etkisinin analizi sonucunda yaşayan hastalardaki ortalama yaşın (59 (35/82) yıl) hayatını kaybeden hastalardaki ortalama yaştan (68 (51 /82) yıl) küçük olduğu saptandı (p<0,001). Mortaliteye göre yaş baz alındığında elde edilen cut-off değeri, 64 yaş için %71,4 sensitivite, %70,8 spesifite ve 0,739 (0,051) AUC (sh) değeri ile mortaliteyi ayırmada istatistiksel olarak anlamlıydı (P<0.001). Yaş >64 olduğunda hayatını kaybetme oranının 6,1 kat daha fazla olduğu görüldü (%95 GA; 2,6-14,3). Sağkalım analizinde ise yaşı 64 veya daha küçük olan hastaların toplam sağkalım süresinin (115,7±6,24 ay) ve tedavisiz sağkalım süresinin (108,3±8,19 ay), yaşı 64'ten büyük olan hastaların toplam sağkalım süresi (81,4±8,55 ay) ve tedavisiz sağkalım süresinden (61,4±8,91 ay) daha uzun olduğu görüldü (p<0,001). Multivariate analizde de evre varken veya yokken hem TFS hem de OS'de yaşın 64 veya daha küçük olmasının mortaliteyi belirleyen bağımsız bir faktör olduğu görüldü.

BINET evreleme sistemine göre hastaların %29,8'inin (n= 39) evre A, %51,9'unun (n=68) evre B, %18,3'ünün (n=24) evre C olarak kategorize edildiği görüldü. Binet ve arkadaşlarının 1981 yılında yaptıkları, bu evreleme modalitesinin belirlendiği çalışmada evre A, B ve C olan hastaların oranı sırası ile %55, %30, %45 bulunmuştur⁴⁸. Ülkemizde ise Demir ve arkadaşlarının 2012 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi'nde yaptıkları çalışmada evre A,B,C olan hastaların oranı sırası ile %51,8, %37,7 ve %10,5 bulunmuştur¹⁹². Bizim çalışmamızda Binet evre B'de ve kısmen de evre C'de hasta kümelenmesi görülmektedir Merkezimiz daha çok kırsal kesime hizmet veren bir merkez olduğundan dolayı hastaların sağlık kuruluşlarına ulaşmasındaki zorluk, hasta popülasyonumuzun sosyoekonomik durumunun ve sağlık bilincinin kötü

olması, rutin sağlık taramalarını yaptırmaması ve bazı semptom ve hastalıklarını alternatif tıbbi yöntemler ile tedavi etmeye çalışmalarının bu farklılığa yol açtığı düşünülmektedir.

Yaşayan hastalardan Binet evre A olan hastaların oranı % 36,49 (n=35), evre B olan hastaların oranı %53,18 (n=51), evre C olan hastaların oranı ise %10,43 (n=10), hayatını kaybeden hastalarda ise Binet evre A olan hastaların oranı %11,44 (n=4), evre B olan hastaların oranı %48,6 (n=17), evre C olan hastaların oranı ise %40,04 (n=14) iken mortalite ve Binet evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,001). Toplam sağkalım süresinin Binet evre A olan hastalarda 121,1±5,85 ay, evre B olan hastalarda 101,6±9,20 ay, evre C olan hastalarda 63,9±9,43 ay, tedavisiz sağkalım süresinin ise Binet evre A olan hastalarda 116,1±7,14 ay, evre B olan hastalarda 74,9±10,64 ay, evre C olan hastalarda ise 18,0±6,04 olduğu görüldü. Binet evre gruplarının tüm karşılaştırmalarında daha erken evre olan grupların hem toplam sağkalım hem de tedavisiz sağkalım sürelerinin daha ileri evre olan grupların toplam sağkalım ve tedavisiz sağkalım sürelerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun oldukları görüldü. Binet ve arkadaşlarının 1981 yılında yaptıkları çalışmada ise evre C olan hastaların toplam sağkalım süresi 2 yıl, evre B olan hastaların toplam sağkalım süresi 7 yıl, evre A olan hastaların sağkalım süresi ise aynı yaş ve cinsiyete sahip Fransız popülasyonu ile benzer bulunmuştur⁴⁸. Günümüz gelişmiş sağlık tesisleri, tedavi teknolojileri, iyileştirilmiş hasta bakımları, hastaların artmakta olan sağlık bilinci gibi faktörlerin bizim hasta popülasyonumuzun toplam sağkalım sürelerindeki bu farklılığa yol açtığı düşünülmektedir.

Rai evreleme sistemine göre tanıda hastaların %28,2'si (n=37) evre 0, %27,5'i(n=36) evre I, %26'sı (n=34) evre II, %2,3'ü (n=3) evre III, %16'sı(n=21) evre IV hastalığa sahipti. Rai ve arkadaşlarının 1975 yılında yaptıkları 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 saptanmıştır⁴⁹. Gelişmiş batı toplumlarının bir örneği olan İtalya'da Roma'da Gentile ve arkadaşlarının yaptığı 1502 vakalık bir çalışmada ise bu oranlar evre I, evre II, evre III ve evre IV için sırası ile %56,5, %21,4, %15, %2,6 ve %4,5 olarak saptanmıştır¹⁹³. Bu iki çalışma karşılaştırıldığında günümüzün gelişmiş tetkik yöntemleri ile hastalıkların geçmiş yıllara oranla daha erken dönemde saptanabildiği görülmektedir. Bizim

çalışmamızda saptadığımız oranlar İtalyan çalışması ile karşılaştırıldığında erken evre hastaların oranının daha düşük olduğu, Rai ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile karşılaştırıldığında ise ileri evre hasta oranının daha düşük olduğu görülmektedir.

Benzer oranlar elde edilen evre II ve III dışında hayatını kaybeden hasta oranı Rai evresi arttıkça artış göstermekteyken yapılan analizlerde mortalite ile Rai evresi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,002$). Rai evresi ve sağkalım ilişkisi analiz edildiğinde toplam sağkalım süresinin evre 0'da $120,6\pm 6,07$ ay, evre I'de $112,4\pm 12,72$ ay, evre II'de $76,5\pm 5,10$ ay, evre III'te $31,5\pm 1,77$ ay, evre IV'te $63,6\pm 10,02$ ay olduğu görüldü ve evre III dışında Rai evresi arttıkça toplam sağkalım süresinin kısaldığı görüldü. Rai evre grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda evre 0 hastaların toplam sağkalım sürelerinin evre II, III, IV hastalara göre (sırası ile $p=0,007$, $p=0,014$ ve $p<0,001$), evre I hastaların da evre IV hastalara göre ($p=0,006$) daha uzun olduğu görüldü. Tedavisiz sağkalım süresinin evre 0'da ortalama $115,7\pm 7,27$ ay, evre I'de ortalama $93,3\pm 13,09$ ay, evre II'de ortalama $51,1\pm 7,25$ ay, evre III'te ortalama $9,0\pm 0,00$ ay, evre IV'te ortalama $18,0\pm 6,35$ ay olduğu görüldü. Rai evre grupları kendi içlerinde tedavisiz sağkalım süresi açısından karşılaştırıldığında; evre 0 olan hastalardaki ortalama yaşam süresinin evre III olan hastalardaki ortalama yaşam süresinden daha uzun olduğu, evre I olan hastalardaki ortalama yaşam süresinin evre II olan hastalardaki ortalama yaşam süresinden daha uzun olduğu, evre II olan hastaların ortalama yaşam süresinin evre III olan hastaların ortalama yaşam süresinden daha uzun olduğu saptandı (tüm analizler için $p<0,001$).

Rai Evre III ile evre IV olan hastalar toplam sağkalım süreleri açısından karşılaştırıldığında evre IV hastaların ortalama yaşam süresinin evre III hastalarınkinden daha uzun olduğu görüldü ($p<0,001$). Evre III KLL tanısı alan hastaların sayıca azlığının (1'i hayatını kaybetmiş, toplam 3 hasta) bu sonuca yol açtığı düşünüldü.

Modifiye Rai evreleme sistemine göre hastaların %28,2'sinin ($n=37$) düşük risk, %53,5'inin ($n=70$) orta risk, %18,3'ünün ($n=24$) ise yüksek risk grubunda olduğu görüldü. Toplam sağkalım süresinin düşük riskli grupta $120,6\pm 6,07$ ay, orta riskli grupta $103,5\pm 9,06$ ay, yüksek riskli grupta $63,9\pm 9,43$ ay olduğu görüldü. Tedavisiz sağkalım süresinin ise düşük riskli grupta $115,7\pm 7,27$ ay, orta riskli grupta $75,5\pm 10,67$ ay, yüksek riskli grupta $18,0\pm 6,04$ ay olduğu görüldü. de Faria ve arkadaşlarının KLL tanılı 73

hasta ile yaptıkları bir çalışmada elde ettikleri toplam sağkalım süreleri modifiye Rai evreleme sistemine göre düşük riskli grupta 140 ay, orta riskli grupta 83 ay ve yüksek riskli grupta ise 32 ay olarak saptanmıştır¹⁹⁴. Bizim çalışmamızda düşük riskli grupta toplam sağkalım süresinin daha kısa saptanmasının nedeni olarak kısa takip süresi düşünüldü. Düşük risk grubunda olan 37 hastanın yalnızca 4'ü hayatını kaybetmişti. Çalışmamızdaki orta ve yüksek riskli grupların toplam sağkalım sürelerinin de Faria ve arkadaşlarının çalışmalarında elde ettikleri sürelerle kıyasla daha uzun oldukları görülmekte olup bunun temel nedeninin daha yüksek oranlarda remisyona elde edilmesini sağlayan tedavi rejimlerinin geliştirilmesi ve artmış olan sağlık şartları ile ilgili olduğu düşünüldü. Çalışmamızda yapılan analizlerde modifiye Rai evresi ile mortalite, toplam sağkalım ve tedavisiz sağkalım süreleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Evre arttıkça mortalitenin arttığı, toplam sağkalım ve tedavisiz sağkalım süresinin kısalacağı görülmektedir. Ayrıca modifiye Rai evre grupları arasında yapılan tüm karşılaştırmalarda toplam sağkalım ve tedavisiz sağkalım sürelerinin daha ileri evre gruplarda daha erken evre gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa olduğu görüldü. Çalışmamızdaki hastaların 43'ünde (%32,8) B semptomları vardı. 2014 yılında Çağlayan ve arkadaşlarının İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde takip edilen hastalarda yaptığı çalışmada B semptomu görülme oranının %25 olduğu saptanmıştır¹⁹⁵. MD Anderson Hastanesinde takip edilen 325 KLL hastasında yapılan çalışmada ise Lee ve arkadaşları 71 hastada(%22) B semptomu görüldüğünü saptamıştır¹⁹⁶.

B semptomunun varlığı ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. Hayatını kaybeden hasta grubunda B semptomu görülme oranının yaşayan hasta grubundaki B semptomu görülme oranından 3,01 kat daha yüksek olduğu görüldü (%95 GA; 1,3-6,7 p=0,007). B semptomunun varlığına göre sağkalım analizine bakıldığında B semptomlarının görüldüğü hasta grubunda toplam sağkalım süresinin (78,3±8,95 ay) ve tedavisiz sağkalım süresinin (47,3±9,49 ay) B semptomunun görülmediği gruptaki toplam sağkalım süresi(116,6±7,53 ay) ve tedavisiz sağkalım süresinden (100,7±7,28 ay) daha kısa olduğu görüldü (sırası ile p=0,001 ve p<0,001). Lee ve arkadaşları yaptıkları çalışmada B semptomu olan hasta grubunda toplam sağkalım süresinin (33,6 ay) B semptomu olmayan hasta grubundaki sağkalım süresinden (72 ay) daha kısa olduğunu saptamıştır. Bir tedavi endikasyonu olmasının yanında hastaların yaşam

konforunu ileri derecede azaltması ve hastalığın agresifliğinin bir bulgusu olması nedeniyle hastalarda B semptomları sorgulanmalıdır.

Çalışmamıza dahil olan hastaların ortalama hemoglobin değerinin $13,44 \pm 2,38$ gr/dL, ortanca hemoglobin değerinin $13,9$ ($6,1/17$) g/dL olduğu görüldü. Yaşamakta olan hastaların ortanca hemoglobin değerinin ($14,15$ ($6,1/17$) g/dL) hayatını kaybeden hastaların ortanca hemoglobin değerinden ($13,1$ ($6,6/16$) gr/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı. 2016 yılında İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takipli KLL hastalarının retrospektif olarak incelendiği Medeni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hemoglobinin ortalama değeri $11,8 \pm 2$ gr/dL saptanmıştır¹⁹⁷. Rodrigues ve arkadaşlarının 1905 hasta ile yaptıkları geniş analizde ortanca hemoglobin değeri 13 gr/dL saptanmıştır⁴⁴. Lee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastalar hemoglobin değerlerine göre <11 gr/dL, $11-12,9$ gr/dL, $13-14,9$ gr/dL ve ≥ 15 gr/dL olarak kategorize edilmiş ve yapılan analizlerde ortanca sağkalım süresi sırasıyla $3,1$ yıl, $5,3$ yıl, $5,8$ yıl ve $8,1$ yıl saptanmış ve hemoglobin düzeyi ile sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0,001$)¹⁹⁶. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz ortanca hemoglobin değerlerinin bu çalışmalar ile kıyaslandığından daha yüksek olduğu görülmektedir. Mortaliteyi ayırmada hemoglobin $\leq 13,8$ g/dL cut-off değerinin %68,6 sensitivite, %57,3 spesifisite ve $0,653$ ($0,055$) AUC (sh) değeri ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu hemoglobin değeri $\leq 13,8$ olduğunda hayatını kaybetme oranının $2,9$ kat daha fazla olduğu görüldü (%95 GA; $1,3-6,6$ $p=0,006$). Hemoglobin $\leq 13,8$ g/dL için toplam sağkalım süresinin ($86,3 \pm 8,64$ ay) hemoglobin $>13,8$ g/dL için toplam sağkalım süresinden ($113,5 \pm 6,32$ ay), hemoglobin $\leq 13,8$ g/dL için tedavisiz sağkalım süresinin ($62,8 \pm 9,79$ ay) hemoglobin $>13,8$ g/dL için tedavisiz sağkalım süresinden ($103,0 \pm 7,66$) daha kısa olduğu görüldü (sırası ile $p=0,002$ ve $p=0,001$). Hastalarımızın ortalama trombosit değerlerinin $177.730,53 \pm 86.276,76/\mu\text{L}$, ortanca trombosit değerinin de 174000 ($10000 / 565000$)/ μL olduğu, yaşamakta olan hastalarda ortanca trombosit değerinin (182500 ($19700 / 474000$)/ μL) hayatını kaybeden hasta popülasyonunun ortanca trombosit değerinden (130000 ($10000 / 565000$)/ μL) daha büyük olduğu görüldü ($p=0,001$). Medeni ve arkadaşlarının İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yaptıkları çalışmada ise ortalama trombosit değeri $197295 \pm 84914/\mu\text{L}$ saptanmıştır¹⁹⁷. 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/ μ L için 88,55 ay) elde edilmiştir (p=0,03)¹⁹⁴. Bizim çalışmamızda trombosit değerleri mortalite için baz alındığında trombosit <130000/ μ L cut-off değeri mortaliteyi ayırmada %54,3 sensitivite, %79,2 spesifite ve 0,668 (0,057) AUC (sh) değeri ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu. Trombosit \leq 130.000/ μ L olduğunda hayatını kaybetme oranının 4,5 kat daha fazla olduğu görüldü (%95 GA; 2,0-10,3, p=0,003). Trombosit >130000/ μ L olduğunda toplam sağkalım (107,7 \pm 5,92 ay) ve tedavisiz sağkalım sürelerinin (104,4 \pm 7,11 ay), trombosit \leq 130000/ μ L olduğunda toplam sağkalım (85,5 \pm 9,40 ay) ve tedavisiz sağkalım sürelerinden (50,1 \pm 8,38 ay) daha uzun olduğu görüldü (sırası ile p=0,009 ve p<0,001).

Hastalarımızın toplam 22'sinde (%16,8) LDH değerinin yüksek olduğu görüldü. Yaşayan hastalarda ortanca LDH değerinin (310 (82 /643) IU/mL) hayatını kaybeden hastalardaki ortanca LDH değerinden (409 (202/1740) IU/mL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görüldü (P=0,004). LDH düzeyi yüksek saptanan 22 hasta ile LDH düzeyi normal saptanan 109 hastadaki mortalite oranının karşılaştırmasında LDH yüksekliği saptanan hastalarda mortalitenin LDH düzeyi normal saptanan hastalardaki mortaliteden 3,5 kat daha fazla olduğu görüldü (RR 1,4-9,2). LDH yüksek saptanan hasta grubunun ortanca tedavisiz sağkalım süresinin (48,7 \pm 11,49 ay) LDH normal saptanan hasta grubunun ortanca tedavisiz sağkalım süresinden (94,2 \pm 7,30 ay) daha kısa olduğu görüldü (p=0,002). Toplam sağkalım ile LDH yüksekliği arasında yapılan analizde ise LDH yüksekliği olan hasta grubunun toplam sağkalım süresinin (83,8 \pm 8,35 ay) LDH yüksekliği olmayan grubun toplam sağkalım süresinden (114,4 \pm 7,10) daha kısa olmasına rağmen bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tümör yükünün göstergesi olan diğer bir prognostik laboratuvar parametresi olan β 2 mikroglobulin ise 131 hastanın yalnızca 18'inde bakılmış olup bu hastaların 13'ünde yüksek olduğu görüldü. β 2 mikroglobulin düzeyi ortalamasının hayatını kaybetmiş hasta grubunda (4,22 \pm 2,04 mg/L) yaşayan hasta grubundan (3,70 \pm 2,17 mg/L) daha büyük olduğu ancak anlamlı bir ilişki saptanmadığı görüldü. β 2 mikroglobulin ile mortalite, toplam sağkalım süresi ve tedavisiz sağkalım süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. LDH veya β 2 mikroglobulin ile sağkalım ilişkisinin araştırıldığı diğer çalışmalarda da LDH yüksekliğinin veya β 2 mikroglobulin yüksekliğinin sağkalım süresinde kısaltmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir^{193, 196}. LDH değerinin yüksek olması ve progresif artış göstermesi Richter transformasyonu

açısından alert edici bir durumdur. Bu konuda hastaların değerlendirilmesi gerekmektedir. $\beta 2$ mikroglobulinin bilinen en önemli prognostik parametrelerden biri olmasına rağmen hasta popülasyonumuzda düzeyi bakılabilen hasta sayısının az olmasından dolayı mortalite ve sağkalım ilişkisinin gösterilemediği düşünüldü.

Albuminin ortanca değeri 4,3 (2,8 / 5,5) gr/dL olarak saptanırken yaşayan hastalarda ortanca albumin değerinin (4,4 (2,9 /5,5) gr/dL) hayatını kaybeden hastalarda ortanca albumin değerinden (4 (2,8/4,9) gr/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,008$). Mortaliteye göre albumin düzeyi baz alındığında elde edilen cut-off değeri $\leq 4,1$ gr/dL için sensitivite (%62,9), spesifite (%64,6) ve AUC (sh) değeri 0,650 (0,058)) olup bu cutt of değerinin mortaliteyi ayırmada istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Hastanın albumin düzeyi $\leq 4,1$ gr/dL olduğunda hayatını kaybetme oranının 3,1 kat daha fazla olduğu görüldü (%95 GA; 1,4-6,9, $P=0.010$). Albumin 4,1 gr/dL'nin üzerindeki toplam sağkalım ve tedavisiz sağkalımın albumin 4,1 gr/dL veya altında iken toplam sağkalım ve tedavisiz sağkalımdan daha uzun olduğu görüldü. Levis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipoalbuminemi ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır¹⁹⁸. 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.

Komorbid hastalıklar incelendiğinde hastaların 60'ında (%45,8) en az bir komorbid hastalık olduğu, komorbid hastalık ile mortalite analizi yapıldığında ise komorbid hastalığı bulunan hastalarda mortalite oranı daha yüksek saptanmasına rağmen anlamlı ilişki olmadığı görüldü ($p>0,05$). Thurmes ve arkadaşlarının yaptığı 1195 yeni tanı KLL hastasının değerlendirildiği çalışmada hastaların minimum %46'sının en az bir majör komorbiditeye sahip olduğu fakat sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir¹⁹⁹. KLL daha çok ileri yaş hastalarda görülmesi nedeniyle kronik hastalıkların eşlik etme olasılığından dolayı hastaların özellikle tedavi öncesi kronik hastalıklarının saptanması açısından iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Çeşitli skalalar ile hastalarda tedavinin agresifliği belirlenerek bazı tedaviler daha arka planda, bazıları ise daha ön planda düşünülebilir. Hastaların 5'inde (%3,8) tanı anında ikinci bir malignite eşlik etmekteyken 3'ünde (%2,3) ise takipte malignite geliştiği, en sık

saptanan kanser türünün deri kanseri (tanıda ve takipte malignite saptanan toplam 8 hastanın 3'ü) olduğu görüldü. Kleinstern ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 846 hasta takip edilmiş, 109'unda (%13) KLL tanısından önce veya tanı aşamasında, 165'inde (%20) KLL tanısından sonra deri kanseri geliştiği, en sık gelişen kanser türünün derinin squamöz hücreli kanseri (%59) olduğu, deri kanseri gelişimi için en önemli risk faktörlerinin yaş, erkek cinsiyet ve daha önce cilt kanseri öyküsü olduğu bildirilmiştir²⁰⁰. KLL hastalarına düzenli dermatolojik muayene, güneşten korunma, eğitim gibi stratejiler ile deri kanserlerinin gelişiminin önlenmesi ve deri kanseri gelişen hastalarda tedaviye yardımcı olması nedeniyle önerilmelidir.

Yalnızca 1 hastamızda (%0,7) Richter transformasyonu geliştiği görüldü. Rossi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %16,2 oranında görülmekteyken Richter transformasyonu için risk faktörleri olarak CD38 pozitifliği, mutasyonsuz IgVH gen ekspresyonu, nodal hastalık ve 13q delesyonunun saptanmaması olarak bildirilmiştir⁷⁴. Pamuk ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada takip ettikleri 65 hastanın 2'sinde (%3,1) Richter transformasyonu geliştiğini bildirmiştir¹⁹⁰. Çalışmamızdaki mevcut veriler analize uygun olmadığından Richter transformasyonu için risk faktörleri ve Richter transformasyonunun mortalite ve sağkalıma katkısı analiz edilememiştir. Richter transformasyonu açısından hastaların yakından takip edilmesi klinik şüphe durumunda dikkatli lenf nodu biyopsilerinin alınarak tanının verifiye edilmesi önerilmektedir.

Kemik iliği biyopsisi yapılarak patoloji sonuçları nodüler infiltrasyon, diffüz infiltrasyon ve infiltrasyon yok şeklinde kategorize edildiğinde biyopsi yapılan 36 hastanın 19'unda (%52,8) diffüz, 11'inde (%30,6) nodüler infiltrasyon görüldüğü, 6'sında (%16,6) ise infiltrasyon olmadığı görüldü. Yapılan mortalite analizinde kemik iliği infiltrasyonu ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Rozman ve arkadaşlarının KLL tanılı 329 hastada yapmış oldukları çalışmada ilk biyopsilerde 128 hastada (%39) diffüz, 201 hastada (%61) nondiffüz kemik iliği infiltrasyonu saptanmış olup kemik iliği infiltrasyon tipinin sağkalımı etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olduğu görülmüştür²⁰¹. 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 saptanmıştır²⁰².

Kemik iliği biyopsisi KLL tanısında zorunlu olmadığından, bazı hastalarda ayırıcı tanı için uygulandığından bizim çalışmamızda tüm hastalarda kemik iliği biyopsisi yapılmamıştır. Yapılan çalışmalarda kemik iliği infiltrasyon paterni hastalarda klinik progresyonu predikte etmede değerli bir prognostik gösterge olduğundan dolayı hastalara tedavi öncesinde kemik iliği biyopsisinin yapılması hasta takibinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmaya dahil olan hastaların 8'inde (%6,1) otoimmün hemolitik anemi (OİHA), 2'sinde (%1,5) immün trombositopeni (İT) gelişmiş olduğu görüldü. Hayatını kaybeden hastalarda OİHA görülme oranının yaşayan hastalardakine göre 5,2 kat (1,2-22,9) daha fazla olduğu görüldü ($p=0,031$). OİHA ile sağkalım ilişkisi incelendiğinde OİHA gelişen hastalarda tedavisiz sağkalım süresinin OİHA gelişmeyen hastalardakinden daha kısa olduğu görüldü ($p<0,001$). Toplam sağkalım süresinin ile OİHA arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. İT gelişimi ile mortalite ve sağkalım analizlerinin yapılması için hasta sayısı az ve veriler uygun olmadığından analiz yapılamadı. Visco ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 473 hastanın 35'inde (%7) OİHA olduğunu bildirmiştir²⁰³. 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 bildirilmiştir⁵⁵. Ülkemizde ise Medeni ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 91 hastanın 7'sinde (%7,7) OİHA, 1 hastada (%1,1) İT bildirilmiştir¹⁹⁷. KLL zeminde gelişen majör iki otoimmün sitopeni olan OİHA ve İT oranlarının çalışmamızda, diğer çalışmalardakine yakın oranlarda olduğu görüldü. OİHA ve İT'nin immünsüpresif tedavi, steroid tedavisi veya splenektomiye iyi yanıtı olması nedeniyle toplam sağkalımı etkilemediği fakat OİHA ve İT gelişen hastalarda tedaviye erken başlama eğilimi nedeniyle bizim çalışmamızda OİHA ve İT gelişen hastalarda daha kısa tedavisiz sağkalım süresi elde edildiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz şaşırtıcı sonuçlardan biri birinci ve ikinci basamakta hastaların aldıkları kemoterapi kür sayıları ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmasıydı. Hastaların aldıkları kemoterapi kür sayısı ortanca değeri hayatını kaybeden grupta yaşayan gruptan (birinci basamak için yaşayan hastalarda 6 (1 /8) kür, hayatını kaybeden hastalarda 4 (1 /7) kür, ikinci basamak için yaşayan grupta 4

(3 /6) kür, hayatını kaybeden grupta 3 (1 /6) kür) daha fazlaydı (birinci ve ikinci basamak için sırası ile $p=0,017$ ve $p=0,040$).

Tedavisiz sağkalım süresi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,005$). Yaşayan grupta ortalanca tedavisiz sağkalım süresinin (30 (0 /136) ay) hayatını kaybeden gruptaki ortalanca tedavisiz sağkalım süresinden (9 (0 /99) ay) daha uzun olduğu görüldü. Ortanca toplam sağkalım süresi ise yaşayan hasta grubunda (51,5 (3 /156) ay) hayatını kaybeden hasta grubundan (48 (2 /122) ay) daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Viral serolojik testlerden HbsAg 10 hastada (%7,6) pozitif saptandı, anti-HIV ve anti-HCV pozitif hasta ile karşılaşılmadı. HbsAg pozitifliği ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). HbsAg pozitif saptanan bir hastamızda tedavi sonrası HBV reaktivasyonu olmuş, hasta destek tedavisi ve yakın müşahede ile takip edilmiş ve iyileşmiştir. Minus ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmasında 222 kişilik hasta grubundan 14 hastanın (%6,3) HBV maruziyeti olduğu bunların 1'inin (%0,5) okült HBV 2'sinin (%0,9) kronik HBV olduğu, 4 hastanın (%1,8) HCV tanısı aldığı bildirilmiştir²⁰⁴. Bizim bölgemizde olduğu gibi hepatit B'nin endemik olduğu bölgelerde veya HBV, HCV, HIV için risk faktörü olan bireylerde viral serolojinin bakılması önerilmektedir. Günümüzde KLL tedavisinde vazgeçilmez olan ve sağkalıma katkısı olan Rituximab gibi ajanların hepatit reaktivasyonuna yol açarak mortaliteyi arttırabileceği akılda tutulmalıdır. Yalnız kronik HBV değil aynı zamanda okült veya latent HBV olan hastaların da risk altında olduğu akılda tutulmalı ve tarama geniş tutulmalıdır. Gereken hastalarda profilaktik tedavi yaklaşımları gözönünde bulundurulmalıdır.

Splenomegalinin hastaların %46,6'sında, hepatomegalinin ise %42'sinde var olduğu görüldü. Mortalite ile splenomegali ve hepatomegali ilişkisi incelendiğinde hayatını kaybeden hastalarda splenomegali görülme oranının yaşayan hastalardakine göre 3,5 (1,5-7,9) kat daha fazla olduğu, hepatomegalinin ise oranının hayatını kaybetmiş hastalarda görülme oranının yaşayan hastalardakine göre 3,8 (1,7-8,7) kat daha fazla olduğu görüldü (sırası ile $p=0,003$ ve $p=0,001$). Splenomegali ve hepatomegalinin sağkalım süreleri ile ilişkisi ayrı ayrı incelendiğinde hem splenomegali hem hepatomegalinin varlığı ile hem toplam sağkalım hem de tedavisiz sağkalım sürelerinde kısalma görüldü (tüm analizler için $p<0,001$). Demir ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada splenomegali sıklığı %35 saptanırken hepatomegali sıklığı ise %21 olarak saptanmış, hepatosplenomegali ile toplam sağkalım ve tedavisiz sağkalım süreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadığı bildirilmiştir. 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 ($p>0,05$)¹⁹⁴. Lee ve arkadaşlarının çalışmasında ise splenomegali ve hepatomegalinin varlığı ile toplam sağkalımı süresinde kısalma olduğu bildirilmiştir¹⁹⁶. KLL hastalarında organomegalinin mortalite ve sağkalım ile ilişkisi bazı çalışmalarda mortalite ve sağkalım ile ilişkili olarak saptanmamış olsa da hastalığın evresini belirleyen ve tedavi endikasyonu olabilen faktörlerden biri olduğundan dolayı hastalarda fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile varlığı verifiye edilmelidir.

Sitogenetik analiz yapılan toplam 90 hastanın 8'inde (%8,9) 17p delesyonunun, 2'sinde (%3,2) ise 11q delesyonunun olduğu görüldü. 1 hastada (%0,8) ortak olarak hem 17p delesyonu hem 11q delesyonu olduğu görüldü. 17p delesyonunu ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). 11q delesyonu saptanan hastaların ikisinin de hayatını kaybettiği, verilerin analiz için uygun olmamasından dolayı değerlendirme yapılamadığı görüldü. Abur ve arkadaşlarının Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji kliniğinde takipli 156 hastayı kapsayan, KLL hastalarının prognozunda FISH aberasyonları ve CLLU1 ekspresyonunun etkisini araştırdığı çalışmasında FISH aberasyonu, hastaların % 62'sinde bulunmuş olup 13q delesyonu hastaların %67'sinde, trizomi 12 hastaların %27'sinde, 14q32 yeniden düzenlemesi hastaların %20'sinde, 11q22 delesyonu ise hastaların %19'unda, 17p delesyonu hastaların %8'inde saptanmış, en yüksek mortalite, en kısa sağkalım süresi ve en fazla ilaç kullanımı 17p ve 11q22 delesyonu gruplarında saptanmış, ayrıca homozigot 13q14 delesyonu, 14q32 yeniden düzenlenmesi ve yüksek CLLU1 ekspresyonu olan hastaların kısa sağkalıma sahip olduğu görülmüştü²⁰⁵. Dohner ve ekibinin yaptığı çalışmada ise 325 hastanın 268'inde (%82) genetik aberasyon saptanmış, 13q delesyonu hastaların %55'inde, 11q delesyonu hastaların %18'inde, trizomi 12q %16'sında, 17p delesyonu %7'sinde ve 6q delesyonunun %6'sında görüldüğü, bu hasta gruplarından yalnız 17 delesyonu saptanan grubun ortanca toplam sağkalım süresinin (32 ay) ve ortanca tedavisiz sağkalım (9 ay) süresinin en kısa, 13q delesyonu saptanan grubun ise toplam sağkalım süresinin (133 ay) ve tedavisiz

sağkalım süresinin (92 ay) en uzun olduğu, 17p ve 11q delesyonu saptanan hasta grubunun diğer üç grup ile karşılaştırıldığında daha ileri hastalığa sahip olduğu, multivariate analizde 17p ve 11q delesyonlarının anlamlı prognostik veriler sunduğu bildirilmiştir²⁰⁶. Bizim yaptığımız çalışmada 17p ve 11q delesyonu saptanan hastaların sayıca az olması nedeniyle tedavi rejimleri ve tedavi yanıtları ile ilişkilerinde anlamlı sonuçlar elde edilememiş veya veriler analiz için uygun saptanmamıştır. Çalışmalarda da bildirildiği üzere bazı genetik aberasyonların hem hastalığın prognozunu predikte etmede hem de tedavi rejiminde rolü olduğundan dolayı (örn 11q delesyonunda FCR rejimine yüksek oranda yanıt söz konusuysen 17p delesyonunda fludarabin bazlı rejimlerde düşük oranda yanıt görülmesi) özellikle tedavi endikasyonu olan hastaların bu genetik aberasyonlar açısından standardizasyonu yapılmış laboratuvarlarda tetkik edilmesi önemlidir.

Akım sitometrik incelemede CD38'in, bakılan 46 hastanın 8'inde (%17,4) pozitif saptandığı, CD5'in ise bakılan 106 hastanın 27'sinde (%25,5) negatif saptandığı, mortalite analizinde CD38 pozitifliği veya CD5 negatifliği ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı görüldü. Demir ve arkadaşlarının Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji kliniğinde takipli 124 hastada yaptıkları, CD5 negatif KLL hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerini araştırdıkları çalışmalarında 19 hastada (%15,3) CD5 negatifliği saptanmış olup CD5 negatifliği ile izole splenomegali oranı, lenfosit sayısında artış saptanırken lenfadenopati oranı ve trombosit sayısında azalma saptandığı, sağkalımın ise değişmediği bildirilmiştir²⁰⁷. 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 bildirilmiştir²⁰⁸. Çalışmamızda CD5 negatifliği oranının daha yüksek olmasına rağmen sağkalıma etkisinin benzer olduğu, CD38 pozitifliği oranının diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında düşük olduğu görüldü. KLL hastalarında prognostik öneminden dolayı tüm hastalara CD38 ve CD5 bakılması önerilmektedir.

Çalışmamızdaki hastaların 74'ünün (%56,5) en az bir basamak tedavi aldığı görüldü. Tedavi alan hastaların bir kısmında birden fazla tedavi endikasyonunun olduğu

görüldü. Hastaların 60'ında (%42,3) B semptomunun varlığı, 39'unda (%27,5) ilerleyici kemik iliği yetmezliği bulguları (Rai evre III-IV), 17'sinde (%12) masif splenomegali, 10'unda (%7) immün sitopenilerin gelişimi, 8'inde (%5,6) masif LAP ve 8'inde (%5,6) progresif lenfositoz nedeniyle tedavi verildiği görüldü. Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 114 hastanın 53'ünün (%46,5) tedavi aldığı, bu hastaların %34'ünde B semptomu varlığı, %23'ünde kemik iliği yetmezliği bulguları, %17'sinde LAP progresyonu ve %6'sında immün sitopeni nedeniyle tedavi başlandığı bildirilmiştir¹⁹². İleri evrelerde başvuran hastalarda birden fazla tedavi endikasyonu bulunduğu, bizim çalışmamız bu çalışma ile karşılaştırıldığında ileri evre hasta oranı daha yüksek olduğundan dolayı bu farklı oranların elde edildiği düşünüldü.

Birinci basamak kemoterapi alan 74 hastanın 46'nın yaşamakta olduğu, 28'inin de hayatını kaybettiği görüldü. Yaşamakta olan hasta grubunda FCR rejimi alan hasta oranının (%50,05) hayatını kaybeden hasta grubundaki FCR rejimi alan hasta oranından (%17,88) daha yüksek olduğu görüldü. Hayatını kaybeden hasta grubundaki CVP, R-CVP, FC ve klorambusil tedavilerini almış hasta oranları (sırası ile %25,03, n=7, %25,03, n=7, %3,58, n=1, %28,60 ve n=8) yaşayan hasta grubundaki oranlarından (sırası ile %2,18, n=1, %15,23, n=7, %2,18, n=1, %13,06 ve n=6) daha yüksek tespit edildi. Birinci basamak kemoterapi rejimleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki mevcut olup FCR rejimi ile mortalitede istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu görüldü ($p<0,001$).

Birinci basamak tedavi yanıtı ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). Hayatını kaybeden hastalardaki tedaviye yanıtızsızlık veya progresif hastalık (R) oranı (%70,44) yaşayan hastalardaki orandan (%15,57) daha yüksek saptanırken yaşayan hastalarda tedaviye tam yanıt (CR) ve kısmi yanıt (PR) oranları (sırası ile %35,59 %48,94) hayatını kaybeden hastalardaki oranlardan (sırası ile %7,41, %22,24) daha yüksek saptandı.

İkinci basamak tedavide uygulanan tedavi rejimleri ile mortalite ilişkisinin araştırılması için veriler analize uygun değildi. Fakat ikinci basamak tedavi yanıtı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p<0,001$). Yaşayan hastalarda tedaviye tam yanıt (CR) ve kısmi yanıt (PR) oranları (sırası ile %45,50, %54,60) hayatını kaybeden hastalardaki oranlardan (her iki yanıt türü için de %6,67) daha

yüksek saptanırken hayatını kaybeden hastalardaki tedaviye yanıtızlık veya progresif hastalık (R) oranı (%86,75) yaşayan hastalardaki orandan daha yüksek saptandı. İkinci basamak tedaviye yanıtızlık veya progresif hastalık (R) görülen hastaların tamamının hayatını kaybettiği görüldü.

Tablo 14. Tedavi Yanıtları

1. Basamak Tedavi Rejimleri	ORR		Tedaviye Yanıtızlık/Progresyon (R)
	CR	PR	
FCR	13 (%46,4)	11 (%39,3)	4 (%14,3)
KLB		5 (%35,7)	9 (%64,3)
R-CVP	3 (%21,4)	5 (%35,7)	6 (%42,9)
CVP			8 (%100)
BR		5 (%100)	
B	1 (%50)	1 (%50)	
FC	1 (%50)	1 (%50)	
MELFALAN-PREDNOL		1 (%100)	

B: Bendamustin, **BR:** Bendamustin-rituximab, **FC:** Fludarabin-Siklofosamid, **FCR:** Fludarabin-siklofosamid-rituximab, **CVP:** Siklofosamid-vinkristin-metilprednizolon, **R-CVP:**Rituximab-siklofosamid-vincristine-Metilprednizolon, **KLB:** Klorambusil, **CR:** Tam remisyon, **PR:** Kısmi remisyon, **R:** Tedaviye yanıtızlık veya progresyon

Tablo 15. Çeşitli Çalışmalarda FCR Kemoterapi Rejimi Yanıt Oranları

Çalışma	N	ORR	CR	OS
Hallek ve Ark.				
FCR	408	%93	45	---
Keating ve Ark				
FCR	224	%95	%70	---
Tam ve Ark.				
FCR	300	%95	%72	72 ay
Çalışmamız				
FCR	28	%85,7	%46,4	49,5 ay

FCR: Fludarabin-siklofosamid-rituximab, **ORR:** Toplam yanıt oranı, **CR:** Tam yanıt, **OS:** Toplam sağkalm

Çalışmamızda FCR rejimi alan hastalarda ORR %85,7 ve CR %46,4 oranında saptanırken benzer çalışmalar ile karşılaştırıldığında elde edilen ORR ve CR oranlarının çalışmamızda daha düşük olduğu görüldü. Çalışmamızda tedavi alan hasta sayısının az

olmasının bu oranların elde edilmesinde önemli bir faktör olduğu, bunun yanında hasta popülasyonumuzun hastalığın ileri evrelerinde kümelenmesi ve sosyoekonomik durumunun diğer çalışma gruplarındaki hastalara oranla daha düşük olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Univariate analizde OS ve TFS ile ilişkili olduğu saptanan parametrelerin Cox multivariate analizi sonucunda yaş, direkt bilirubin düzeyi, Binet evre A, Binet evre B ve B semptomunun OS'yi belirlemede bağımsız prognostik değerinin olduğu bunun yanında TFS'yi belirlemede bağımsız prognostik değeri olan faktörlerin de yaş, Binet evre A ve Binet evre B olduğu görüldü. Multifaktör modelde OS için en yüksek riski oluşturan faktörün Binet evre A olduğu (HR=5,13), TFS için de benzer şekilde Binet evre A olduğu görüldü (HR=26,40)

Cox multivariate analizi evre analize katılmadan yapıldığında OS'yi belirlemede yaş, albumin düzeyi ve hepatomegalinin prognostik değeri varken TFS'yi belirleyen faktörlerin yaş, albumin, B semptomu, hepatomegali ve OİHA olduğu görüldü. En yüksek riski oluşturan faktör OS için yaş (HR=3,179) , TFS için OİHA (HR=6,495) olduğu görüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bölgemiz KLL hastalarında klinik ve laboratuvar parametreleri ile prognostik özellikleri ve uygulanan tedavi rejimlerinin etkinliğinin-yanıt oranlarının araştırılması amaçlanan bu çalışmamızda, Türkiye'de diğer merkezlerin verileri ve dünya verileri ile karşılaştırıldığında ortanca yaşın daha küçük olduğu, erkek predominansının daha belirgin olduğu, ileri evre hasta oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Geleneksel prognostik parametrelerden ileri yaş, ileri Rai, Modifiye Rai ve Binet evrelerinin, LDH yüksekliğinin yanında B semptomu varlığı, OİHA varlığı ve hepatosplenomegali varlığının, 1. basamakta verilen kemoterapi rejimleri, 1. ve 2. basamaktaki kemoterapi yanıtlarının, hemoglobin, trombosit, albumin, 1. ve 2. basamakta alınan kemoterapi kür sayısı ve tedavisiz sağkalım süresinde görece düşüklüğün mortaliteyi etkilediği gösterilmiştir. Tedavisiz sağkalımın geleneksel prognostik faktörler olan ileri yaş, ileri Rai, Modifiye Rai ve Binet evreleri ve LDH yüksekliğinin yanında B semptomu varlığı, OİHA varlığı ve hepatosplenomegali varlığı, hemoglobin, trombosit, albumin, 2. basamakta alınan kemoterapi kür sayısında görece düşüklük gibi faktörlerden etkilendiği görülmüştür. Toplam sağkalımın ise benzer şekilde ileri yaş, ileri Rai, Modifiye Rai ve Binet evresi, B semptomu varlığı, hepatosplenomegali varlığı, hemoglobin, trombosit, albumin düzeyinin görece düşüklüğü ve 1. ve 2. basamak kemoterapide alınan kür sayısının görece düşük olmasından etkilendiği, tedavisiz sağkalım süresinden farklı olarak LDH yüksekliği, OİHA varlığından etkilenmediği görülmüştür.

FISH ve sitogenetik yöntem ile kromozom analizi ile 17p delesyonu gibi kötü prognostik veya 13q delesyonu gibi iyi prognostik genetik aberrasyonların tespiti veya 11q delesyonu saptanan hastalarda FCR rejimi ile daha iyi sonuçlar elde edilmesi gibi hastanın tedavi rejimi seçimini belirleyecek genetik aberrasyonların tespiti büyük önem taşımaktadır. Akım sitometrik çalışmalarda da tedavisiz sağkalım ve toplam sağkalımı etkileyen önemli bir prognostik belirteç olan CD38 pozitifliğinin tespiti büyük önem taşımaktadır. Bizim çalışmamızda bu incelemelerin yapıldığı hasta sayısının az olması nedeniyle önemi tam olarak ortaya konamasa da bu prognostik faktörlerin tedavi endikasyonu olan tüm hastalarda, en uygun tedavi ve risk durumunun belirlenmesi için geleneksel prognostik faktörler gibi bakılması önerilmektedir.

FCR rejiminin verilmesi ile mortalitede anlamlı iyileşme olduğu, yüksek ORR ve CR oranları elde edildiği görülmüştür. Benzer şekilde birinci ve ikinci basamakta CR veya PR yanıtı ile mortalitede anlamlı iyileşme olduğu saptanmıştır. Burdan yola çıkarak kontraendike bir klinik durum olmadığı ve tolere edildiği takdirde hastalara FCR rejimi verilmesi önerilmektedir.

Sonuç olarak 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 bakılmalı ve uygun hastalarda daha uzun sağkalım oranları, daha düşük mortalite oranları sağladığından dolayı FCR rejimi tercih edilmelidir.



KAYNAKLAR

1. 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.
2. Yee KW, O'Brien SM. Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proc* 2006;81: 1105-1129.
3. 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.
4. Hernandez JA, Land KJ, McKenna RW. Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. *Cancer* 1995; 75(1 Suppl): 381-94.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:7.
6. 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.
7. Hoffman R., Benz E. J. *Hematology Basic Principles And Practice*, 2012.
8. Kobayashi T, Kita K, Ohno T, Shirakawa S. [Chronic lymphocytic leukemia in Japan]. *Rinsho Ketsueki* 1990; 31:554.
9. Yang C, Zhang X. Incidence survey of leukemia in China. *Chin Med Sci J* 1991; 6:65.
10. 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 Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017; 3:524.
11. 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.
12. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlander N, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006*. National Cancer Institute; Bethesda, MD:2009.

13. Crowther-Swanepoel D, Wild R, Sellick G, et al. Insight into the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia (CLL) through analysis of IgVH gene usage and mutation status in familial CLL. *Blood* 2008; 111:5691.
14. Ng D, Toure O, Wei MH, et al. Identification of a novel chromosome region, 13q21.33-q22.2, for susceptibility genes in familial chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007; 109:916.
15. Ghia P, Caligaris-Cappio F. Monoclonal B-cell lymphocytosis: right track or red herring? *Blood* 2012; 119:4358.
16. Shanafelt TD, Kay NE, Rabe KG, et al. Brief report: natural history of individuals with clinically recognized monoclonal B-cell lymphocytosis compared with patients with Rai 0 chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27:3959.
17. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed Vol. 2. Geneva, Switz: WHO; 2008.
18. Dighiero G, Travade P, Chevret S, Fenaux P, Chastang C, Binet JL. B-cell chronic lymphocytic leukemia: present status and future directions. French Cooperative Group on CLL. *Blood*. 1991;78:1901–1914.
19. Ratech H, Sheibani K, Nathwani BN, Rappaport H. Immunoarchitecture of the “pseudofollicles” of well-differentiated (small) lymphocytic lymphoma: a comparison with true follicles. *Hum. Pathol.* 1988;19:89–94.
20. 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.
21. 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(7): 2624-30.
22. 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.

23. Hamblin TJ, Davis Z, Gardier A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated IgV(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1848-1854.
24. Morilla A, Gonzalez de Castro D, Del Giudice I, Osuji N, Else M, Morilla R, Brito Babapulle V, Rudenko H, Matutes E, Dearden C, Catovsky D, Morgan GJ. Combinations of ZAP-70, CD38 and IGHV mutational status as predictors of time to first treatment in CLL. *Leuk Lymphoma*. 2008 Nov;49(11):2108-15.
25. Maloum K, Davi F, Merle-Béral H, Pritsch O, Magnac C, Vullier F, Dighiero G, Troussard X, Mauro FF, Bénichou J. Expression of unmutated VH genes is a detrimental prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2000;96:377-379.
26. Dürig J, Nüchel H, Cremer M, Führer A, Halfmeyer K, Fandrey J, Möröy T, Klein-Hitpass L, Dührsen U. ZAP-70 expression is a prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2003;17:2426-2434.
27. 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.
28. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, Chen L, Keating MJ, Gribben JG et al. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine* 2004; 351(9): 893-901.
29. Crespo M, Bosch F, Villamor N, Bellosillo B, Colomer D, Rozman M, Marcé S, López-Guillermo A, Campo E, Montserrat E. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Eng J Med* 2003;348:1764-1775.
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. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine* 2005; 352(8): 804-15.
41. 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.
42. Kipps TJ, Carson DA. Autoantibodies in chronic lymphocytic leukemia and related systemic autoimmune diseases. *Blood* 1993; 81(10): 2475-87.

43. Rozman C., Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1995;333(16):1052–1057.
44. 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.
45. Bergsagel DE. The chronic leukemias: a review of disease manifestations and the aims of therapy. *Can Med Assoc J* 1967; 96:1615.
46. 46 Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *Br J Haematol* 2011; 154:14.
47. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008;111 (12):5446-5456.
48. 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.
49. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46:219.
50. Agnew KL, Ruchlemer R, Catovsky D, et al. Cutaneous findings in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol* 2004; 150:1129.
51. Weed RI. Exaggerated Delayed Hypersensitivity To Mosquito Bites In Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 1965; 26:257.
52. Strati P, Uhm JH, Kaufmann TJ, et al. Prevalence and characteristics of central nervous system involvement by chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2016; 101:458.
53. Favre G, Courtellemont C, Callard P, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis, chronic lymphocytic leukemia, and cryoglobulinemia. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:391.
54. Nabhan C, Rosen ST. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review. *JAMA.* 2014 Dec 3;312(21):2265-76.

55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Hallek M. Chronic Lymphocytic Leukemia: 2017 Update on Diagnosis, Risk Stratification and Treatment. *Am J Hematol*. 2017 Sep;92(9):946-965.
60. Lipshutz MD, Mir R, Rai KR, Sawitsky A. Bone marrow biopsy and clinical staging in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1980; 46:1422.
61. Glassman AB, Hayes KJ. The value of fluorescence in situ hybridization in the diagnosis and prognosis of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer genetics and cytogenetics* 2005; 158(1): 88-91.
62. Gribben JG. Molecular profiling in CLL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:444–9.
63. Shahjehani M, Mohammadiasl J, Noroozi F, Seghatoleslami M, Shahrabi S, Saba F, et al. Molecular basis of chronic lymphocytic leukemia diagnosis and prognosis. *Cell Oncol*. 2015;38(2):93–109.
64. 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.
65. Binet JL, Lepoprier M, Dighiero G, et al. A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. *Cancer*. 1977;40(2):855-864.

66. Muntanola A, Bosch F, Arguis P, et al. Abdominal computed tomography predicts progression in patients with Rai stage 0 chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2007;25(12):1576-1580.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Molica S, Alberti A. Prognostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1987; 60(11): 2712-6.
72. 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 & lymphoma* 1996; 22(5-6): 439-47.
73. 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.
74. 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.
75. 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, nonsmoldering chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 93(5): 1732-7.

76. 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.
77. 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.
78. Chiorazzi N. Implications of new prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. *ASH Education Program Book*. 2012;2012(1):76-87.
79. 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):3322-9.
80. 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):995-1004.
81. 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.
82. CLL trialists collaborative group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:861-868.
83. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England journal of medicine* 1998; 338(21): 1506-14.
84. Bottcher S, Ritgen M, Dreger P. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: lessons to be learned from minimal residual disease studies. *Blood reviews* 2011; 25(2): 91-6.
85. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents?. *Blood*. 2014;124:3841-3849.

86. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2012; 30:2820.
87. Maloum K, Sutton L, Baudet S, et al. Novel flow-cytometric analysis based on BCD5+ subpopulations for the evaluation of minimal residual disease in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2002; 119:970.
88. Rawstron AC, Kennedy B, Evans PA, et al. Quantitation of minimal disease levels in chronic lymphocytic leukemia using a sensitive flow cytometric assay improves the prediction of outcome and can be used to optimize therapy. *Blood* 2001; 98:29.
89. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, et al. Minimal Residual Disease Assessment Improves Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Achieve Partial Response: Comprehensive Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study Group. *J Clin Oncol* 2016.
90. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2006; 24:5343.
91. Smith DD, Goldstein L, Cheng M, et al. Modeling absolute lymphocyte counts after treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib. *Ann Hematol* 2015; 94:249.
92. Rossi D, Gaidano G. Lymphocytosis and ibrutinib treatment of CLL. *Blood* 2014; 123:1772.
93. Hus I, Roliński J. Current concepts in diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015;19(5):361-7.
94. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, et al. Comorbidity and functional status are independent in older patients. *J Clin Oncol*. 1998; 16:1582–1587.
95. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, et al. Panel Members of the 1st ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma. *ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL)*. *Ann Oncol* 2013; 24:561-76.
96. 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.
97. CLL trialists collaborative group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:861–868.
 98. Gribben JG. How I treat CLL up front. *Blood* 2010; 115(2): 187-97.
 99. Laurence L. Brunton BAC, Björn C. Knollmann *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e.*: New York: McGraw-Hill, 2011.
 100. Plunkett W, Gandhi V, Huang P, et al. Fludarabine: pharmacokinetics, mechanisms of action, and rationales for combination therapies. *Semin Oncol.* 1993;20:2–12.
 101. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343:1750–1757.
 102. Steurer M, Pall G, Richards S, et al. Purine antagonists for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3: CD004270
 103. Leporrier M, Chevret S, Cazin B, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood.* 2001;98: 2319–2325.
 104. Johnson S, Smith AG, Loffler H, et al. Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL [see comments]. *Lancet.* 1996;347:1432–1438.
 105. Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, et al. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first- line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood.* 2000;96:2723–2729.
 106. Ozegowski W, Krebs D. x-[Bis-(b-chloräthyl)-amino-benzimidazolyl-(2)]-propion- bzw. -buttersäuren als potentielle Cytostatika. *J Prakt Chem B.* 1963;20:178–186.
 107. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009;27:4378–4384.

108. Fischer K, Cramer P, Busch R, Bottcher S, Bahlo J, Schubert J *et al.* Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(26): 3209-16.
109. Gribben JG, O'Brien S. Update on Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(5): 544-550.
110. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis and rheumatism* 2010; 62(1): 9-21.
111. Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, et al. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr Dir Autoimmun.* 2005;8:140–174.
112. Hagemester F. Rituximab for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs.* 2010;70:261–272.
113. Jaglowski SM, Alinari L, Lapalombella R, Muthusamy N, Byrd JC. The clinical application of monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2010; 116(19): 3705-14.
114. Huhn D, von Schilling C, Wilhelm M, et al. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2001;98:1326–1331.
115. O'Brien S, Kantarijan H, Thomas D, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Oncol.* 2001;19:2165–2170.
116. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28:1749–1755.
117. Patz M, Isaeva P, Forcob N, et al. Comparison of the in vitro effects of the anti-CD20 antibodies rituximab and GA101 on chronic lymphocytic leukaemia cells. *Br J Haematol.* 2011;152: 295–306.
118. Mossner E, Brunker P, Moser S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood.* 2010;115:4393–4402.

119. Cartron G, de Guibert S, Dilhuydy MS, et al. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study. *Blood*. 2014;124:2196–2202.
120. Österborg A, Dyer MJ, Bunjes D, et al. Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leucemia. European study group of CAMPATH-1H treatment in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 1997;15:1567–1574.
121. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab(Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*. 2002;99:3554–3561.
122. Rai KR, Freter CE, Mercier RJ, et al. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol*. 2002;20:3891–3897.
123. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood*. 2004;103:3278–3281.
124. Stilgenbauer S, Dohner H. Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. *N Engl J Med*. 2002;347:452– 453.
125. O'Brien SM, Kantarjian HM, Thomas DA, Cortes J, Giles FJ, Wierda WG *et al*. Alemtuzumab as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2003; 98(12): 2657-2663.
126. Lundin J, Kimby E, Bjorkholm M, Broliden PA, Celsing F, Hjalmar V *et al*. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood* 2002; 100(3): 768-73.
127. Stevenson FK, Krysov S, Davies AJ, et al. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011;118:4313–4320.
128. Wiestner A. Emerging role of kinase-targeted strategies in chronic lymphocytic leukemia. *Hematology*. 2012;2012:88–96.
129. Okkenhaug K, Vanhaesebroeck B. PI3K in lymphocyte development, differentiation and activation. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:317–330.

130. Hoellenriegel J, Meadows SA, Sivina M, et al. The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011;118:3603–3612.
131. Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110 delta, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;123:3390–3397.
132. Herman SE, Gordon AL, Hertlein E, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood*. 2011;117:6287–6296.
133. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol*. 2013; 31:88–94.
134. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369: 32–42.
135. Byrd JC, Harrington B, O'brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:323–332.
136. Chao DT, Korsmeyer SJ. BCL-2 family: regulators of cell death. *Annu Rev Immunol*. 1998;16:395–419.
137. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med*. 2013;19:202–208.
138. Seymour JF, Davids MS, Pagel JM, et al. ABT-199 (GDC-0199) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) and small lymphocytic lymphoma (SLL): high complete- response rate and durable disease control. *J Clin Oncol*. 2014;32:abstr 7015.
139. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17:768–778.
140. Sher T, Miller KC, Lawrence D, et al. Efficacy of lenalidomide in patients with chronic lymphocytic leukemia with high-risk cytogenetics. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:85–88.

141. Moutouh-de Parseval LA, Weiss L, DeLap RJ, et al. Tumor lysis syndrome/tumor flare reaction in lenalidomide-treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007;25:5047.
142. Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;111:5291–5297.
143. Chanan-Khan AA, Czuczman MS, Padmanabhan S, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia patients. *ASH Annu Meet Abstr*. 2007;110:3108.
144. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, Wierda WG, O'Brien SM, Faderl S *et al*. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31(5): 584-91.
145. Bellosillo B, Villamor N, Colomer D, et al. In vitro evaluation of fludarabine in combination with cyclophosphamide and/or mitoxantrone in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94: 2836–2843.
146. Hallek M, Eichhorst BF. Chemotherapy combination treatment regimens with fludarabine in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol J*. 2004;5(Suppl 1):S20–S30.
147. Schweighofer CD, Ritgen M, Eichhorst BF, et al. Consolidation with alemtuzumab improves progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in first remission: longterm follow-up of a randomized phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Br J Haematol*. 2009;144:95–98.
148. Montillo M, Tedeschi A, O'brien S, et al. Phase II study of cladribine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. *Cancer*. 2003;97:114–120.
149. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006; 107:885–891.

150. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:230–239.
151. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F *et al.* Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(18): 4079-88.
152. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J *et al.* Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1164-74.
153. Tam CS, O'brien S, Wierda W, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;112:975–980.
154. Thompson PA, Tam CS, O'brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016;127:303–309.
155. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127:208–215.
156. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2011; 29:3559–3566.
157. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2012; 30:3209–3216.
158. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an

- international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:928–942.
159. Parikh SA, Keating MJ, O’Brien S, et al. Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, alemtuzumab, and rituximab for high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2011; 118:2062–2068.
160. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014;370:1101–1110.
161. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet.* 2015;385:1873–1883.
162. Kennedy B, Rawstron A, Carter C, et al. Campath-1H and fludarabine in combination are highly active in refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2002;99:2245–2247.
163. Elter T, Borchmann P, Schulz H, et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:7024–7031.
164. Elter T, Gercheva-Kyuchukova L, Pylylpenko H, et al. Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:1204–1213.
165. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014;370: 997–1007.
166. Jones JA, Robak T, Brown JR, et al. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4:e114–e126.
167. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2014; 15:1090–1099.

168. Jain P, Keating MJ, Wierda WG, et al. Long-term follow-up of treatment with ibrutinib and rituximab in patients with high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2017;23:2154–2158.
169. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2016;17:200–211.
170. Seymour JF, Ma S, Brander DM, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2017;18:230–240.
171. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, et al. Comorbidity and functional status are independent in older patients. *J Clin Oncol.* 1998; 16:1582–1587.
172. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents?. *Blood.* 2014;124:3841–3849.
173. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2015;90:446–460.
174. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369:32–42.
175. Jain P, Keating M, Wierda W, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood.* 2015;125:2062–2067.
176. Toze CL, Dalal CB, Nevill TJ, Gillan TL, Abou Mourad YR, Barnett MJ, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukaemia: outcome in a 20-year cohort. *Br J Haematol.* 2012;158(2):174–85
177. Seymour JF, Cusack JD, Lerner SA, Pollock RE, Keating MJ. Case/control study of the role of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1997; 15(1): 52-60.
178. Johannsson J, Specht L, Mejer J, Jensen BA. Phase II study of palliative low-dose local radiotherapy in disseminated indolent non-Hodgkin's lymphoma and chronic

- lymphocytic leukemia. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2002; 54(5): 1466-70.
179. 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.
 180. Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2008: 450-6.
 181. 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.
 182. 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.
 183. 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.
 184. 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.
 185. 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.
 186. Jain P, O'Brien S. Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Oncology.* 2012;26(12):1146-1152
 187. Tsimberidou AM, O'Brien S, Kantarjian HM, Koller C, Hagemester FB, Fayad L *et al.* Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2006; 107(6): 1294-302.
 188. 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.

189. 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.
190. Pamuk GE, Dönmez S, Turgut B, et al. The Evaluation of Clinical Features of Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Followed up at Trakya University Medical Faculty. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26(6):611-6.
191. Shanafelt TD, Rabe KG, Kay NE et al. Age at diagnosis and the utility of prognostic testing in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2010 Oct 15;116(20):4777-87. doi: 10.1002/cncr.25292.
192. Demir V., Kahraman S. Kronik Lenfositik Lösemi Hastalarının Genel Klinik Değerlendirilmesi. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2012; 1: 9-19.
193. Gentile M, Mauro FR, Rossi D et al. Italian external and multicentric validation of the MD Anderson Cancer Center nomogram and prognostic index for chronic lymphocytic leukaemia patients: analysis of 1502 cases. *British Journal of Haematology*, 2014, 167, 224–232.
194. 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.
195. Çağlıyan Ga, Aslankarasoy N, Bilgir O. Kronik Lenfositik Lösemili Hastaların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi Itepecik Eğitim Hast Derg 2014; 24 (1): 43-48
196. 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.
197. Medeni ŞŞ, 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
198. 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.

199. Thurmes P, Call T, Slager S et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2008 Jan;49(1):49-56.
200. Kleinstern G, Rishi A, Achenbach SJ et al. Skin Cancers Among Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients - the Effect of UV Radiation and CLL Clinical Characteristics. *Blood* 2016 128:4772;
201. 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): 642-8.
202. 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
203. Visco C, Novella E, Peotta E et al. Autoimmune hemolytic anemia in patients with chronic lymphocytic leukemia is associated with IgVH status. *Haematologica*. 2010 Jul;95(7):1230-2.
204. Minuk GY, Lerner B, Gibson SB et al. Hepatitis B and hepatitis C viral infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Mar;28(3):131-4.
205. Abur Ü, Oğur G, Akar ÖS et al. Impact of Fluorescent In Situ Hybridization Aberrations and CLLU1 Expression on the Prognosis of Chronic Lymphocytic Leukemia: Presentation of 156 Patients from Turkey. *Turk J Haematol*. 2018 Mar 1;35(1):61-65.
206. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 2000; 343: 1910-1916.
207. Demir C, Kara E, Ekinci Ö et al. Clinical and Laboratory Features of CD5-Negative Chronic Lymphocytic Leukemia. *Med Sci Monit*. 2017 May 5;23:2137-2142.
208. 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.