



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ TANILI HASTALARDA
LENFOSİT MONOSİT ORANININ PROGNOZ İLE
İLİşKİSİ**

Dr. Esmā Nur SAğLAM

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ TANILI HASTALARDA
LENFOSİT MONOSİT ORANININ PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Esmā Nur SAĞLAM

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Osman YOKUŞ**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü bilgi ve tecrübesini bize aktarmaktan çekinmeyen, her konuda yardım ve desteğini hissettiren, her zaman hoşgörü ile yaklaşan değerli hocam sayın Uz. Dr. Fettah SAMETOĞLU'na, deneyimlerinden ve bilgilerinden yararlandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli tüm hocalarıma;

Tezimin fikir aşamasından son noktasına kadar yanımda olan geniş bilgi birikimi, deneyimi, hoşgörüsü ile desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Osman YOKUŞ'a;

Tezim için gerekli olan tüm bilgilere ve verilere ulaşmamda yardımlarını esirgemeyen sayın Uz. Dr. Abdulkadir KARIŞMAZ'a;

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli kıdemlilerim; Uz. Dr. Burcu GÜLBAĞCI ve Uz. Dr. Murat BAYRAK'a; ve klinikte beraber çalıştığım, güzel günler geçirmeme vesile olan kıymetli arkadaşlarım ve çömezlerim Dr. Banu Betül KOCAMAN, Dr. Burçak KARA, Dr. Ufuk Süleyman TANER, Dr. Melike KESKİN'e;

Asistanlığımın başlangıcından beri asistanlık sürecinde benden desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen çok kıymetli asistan ve uzman arkadaşlarım Dr. Aysel ÜNVER, Dr. Zahide ÖNAL, Dr. Merve POLAT, Uz. Dr. Rabia ABUL, Uz. Dr. Hülya Nur ÖZGE'ye ve başından beri hep yanımda hissettiğim eşkıdemim Dr. Ezgi TÜRKOĞLU'na;

Her zaman ve her koşulda yanımda olan, beni ve hekimlik mesleğini her daim el üstünde tutan, sevgilerini ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli annem, babam ve canım kardeşlerim Esra SAĞLAM, Faruk SAĞLAM, Elif Azra SAĞLAM, Zehra SAĞLAM'a

Sonsuz Sevgi, Saygı ve Teşekkürlerimle

Dr. Esmâ Nur SAĞLAM

İstanbul/2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	ix
SUMMARY	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ	4
2.1.1 Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	4
2.1.2 Etyoloji ve Fizyopatoloji.....	6
2.1.3 Klinik Bulgular	9
2.1.4 Laboratuvar Bulguları	10
2.1.5 Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	11
2.1.6 Risk Sınıflandırması ve Evreleme.....	16
2.1.7 Prognostik Faktörler.....	17
2.1.8 Tedavi.....	23
2.1.9 Tedavi Yanıtı Değerlendirilmesi.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1 Çalışma Grubunun Oluşturulması ve Veri Toplama.....	33
3.2 İstatistiksel Yöntem.....	34
3.3 Etik Kurul Onayı	34

4. BULGULAR	35
4.1 Hastaların Demografik Özellikleri ve Tanı Anındaki Klinik Özellikleri.....	35
4.2 LMR ile Klinik ve Laboratuvar Bulguların İlişkisi.....	37
4.3 LMR ile Tedavi Yanıtı İlişkisi	39
4.4 LMR ve Sağkalım İlişkisi	41
4.5 LMR ile Sitogenetik Prognostik Faktörlerin İlişkisi.....	43
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	50
7. KAYNAKLAR	51
8. ÖZGEÇMİŞ	61

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. WHO Sınıflandırmasına göre Lenfoid Maligniteler	5
Tablo 2. Lenfoproliferatif Hastalıklarda İmmünotip GÖRE Ayırıcı Tanı	14
Tablo 3. Rai ve Binet Evreleme Sistemi ile Toplam Sağkalım İlişkisi	17
Tablo 4. KLL'de Önemli Kromozomal Anomaliler ve Klinik Özellikler	22
Tablo 5. KLL'de Birinci Basamak Tedavi Algoritması	27
Tablo 6. KLL'de İkinci Basamak Tedavi Algoritması	29
Tablo 7. Hastaların Demografik ve Genel Klinik Özellikleri	36
Tablo 8. LMR ile cinsiyet ilişkisi	37
Tablo 9. LMR ile Klinik Özelliklerin Korelasyon Analizi.....	37
Tablo 10. LMR ile Rai Evreleri Arasındaki İlişki	38
Tablo 11. LMR ile Binet Evresi Arasındaki İlişki	39
Tablo 12. LMR ile tedavi yanıtı ilişkisi.....	40
Tablo 13. LMR ile Progresyon İlişkisi	41
Tablo 14. LMR ve Toplam Sağkalım (OS).....	41
Tablo 15. LMR ve Progresyonsuz Sağkalım (PFS)	42
Tablo 16. LMR ile Sitogenetik Prognostik Faktörlerin İlişkisi.....	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Periferik yaymada KLL hücreleri.....	12
Şekil 2. Richter Transformasyonu	15
Şekil 3. Sitogenetik anomalilerin toplam sağkalım ile ilişkisi.....	20
Şekil 4. LMR ile Rai Evresinin İlişkisi.....	38
Şekil 5. LMR ile Binet Evresinin ilişkisi.....	39
Şekil 6. LMR ile tedavi yanıtı ilişkisi	40
Şekil 7. LMR ile Toplam Sağkalım (OS) İlişkisi	42
Şekil 8. LMR ile Progresyonsuz Sağkalım (PFS) İlişkisi.....	43



KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADCC	: Antikor Bağımlı Selüler Sitotoksisite
AKİT	: Allojenik Kemik İliği Transplantasyonu
ALC	: Mutlak lenfosit sayısı
AMC	: Mutlak monosit sayısı
ATM	: Ataksia Telangiectasia Mutated
APO-1	: Apoptosis antigen-1
Bax	: Bcl-2 associated X
Bcl-2	: B hücre lösemi/lenfoma 2
BCR	: B hücre reseptörü
BR	: Bendamustin-Rituksimab
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTK	: Bruton Tirozin Kinaz
β2 MG	: Beta 2 mikroglobulin
CD	: Cluster of Differentiation (Farklılaşma Kümesi)
CDR	: Complementary Determining Region
CIRS	: Kümülatif Hastalık Değerlendirme Skoru
CLL-IPI	: KLL Uluslararası Prognostik İndeks
CMV	: Sitomegalovirus
CR	: Tam Yanıt
DAT	: Direkt Antiglobulin Testi
DBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
FBXW7	: F-box with 7 tandem WD40 protein
FC	: Fludarabin-Siklofosamid
FCR	: Fludarabin-Siklofosamid-Rituksimab
FDA	: United States Food and Drug Administration
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü

FISH	: Floresan In Situ Hibridizasyon
FL	: Folliküler Lenfoma
GCLLSG	: Alman KLL Çalışma Grubu
Hb	: Hemoglobin
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDMPZ	: Yüksek doz Metilprednizolon
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HL	: Hodgkin Lenfoma
HLA	: İnsan lökosit antijeni
Ig	: İmmüoglobulin
IgHV	: İmmüoglobulin ağır zincir değişken bölgesi
IL	: İnterlökin
ITP	: İmmün trombositopeni
IWCLL	: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
LAP	: Lenfadenopati
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDT	: Lenfosit ikilenme zamanı
LMR	: Lenfosit monosit oranı
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
MBL	: Monoklonal B lenfositoz
MRD	: Minimal Rezidüel Hastalık
MYD88	: Myeloid differentiation primary response 88
NCI-WG	: Ulusal Kanser Enstitüsü Çalışma Grubu
NFAT	: Nükleer faktör aktive edici T hücreleri
NFκB	: Nükleer faktör kappa B
NK	: Natural Killer hücreler
NOTCH	: Notch homolog 1, translocation-associated
OİHA	: Otoimmün Hemolitik Anemi
OKİT	: Otolog kemik iliği nakli

OS	: Overall Survival
PAX-5	: Paired box protein 5
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonları
PD	: İlerleyici hastalık
PET/CT	: Positron Emission Tomography/Computed Tomography
PFS	: Progression Free Survival
PI3K	: Fosfotidilinozitol-3 kinaz
PR	: Kısmi yanıt
PRCA	: Saf eritroid aplazi
RNA	: Ribonükleik asit
RT	: Radyoterapi
SEER	: The Surveillance, Epidemiology and End Results
SF3B1	: Splicing Factor 3b Subunit 1
SLL	: Küçük Lenfositik Lenfoma
SPSS 22	: Statistical Package Social Science 22
STAT3	: Sinyal transdüsör ve transkripsiyon aktivatör 3
Syk	: Spleen tirozin kinaz
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü - beta
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
TP53	: Tumor Protein p53
WBC	: Beyaz kan hücresi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ZAP-70	: Zeta zincir ilişkili protein kinaz

ÖZET

Giriş ve 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 daha kolay, ucuz, hızlı, uygulanabilir, prognozu ve sağkalımı daha iyi gösteren prognostik faktörler bulmak için çalışmalar yapılmaktadır. LMR çeşitli solid organ tümörleri ve hematolojik malignitelerde sağkalım ile anlamlı ilişkisi gösterilen inflamatuvar ve prognostik bir biyomarkırdır. Fakat KLL’de LMR değerinin prognostik önemi ile ilgili henüz bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızın amacı LMR’nin KLL hastalarında prognoz ve sağkalım ile ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği bölümünce takipli 173 KLL hastasının dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların tanı anındaki yaş, cinsiyet, laboratuvar verileri, Rai ve Binet evreleri, sitogenetik prognostik faktörler, ilk basamak tedaviye yanıtları, takip süreleri, progresyon, toplam ve progresyonsuz sağkalım durumları kaydedilmiştir. LMR cut-off değeri medyan LMR değerine göre 26 olarak belirlenmiştir.

Bulgular: LMR \leq 26 ve LMR $>$ 26 olan hastalar ile ilk basamak tedaviye yanıt, sitogenetik prognostik faktörler ve sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. LMR tedavi alan grupta, tedavi almayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek ($>$ 26) saptanmıştır. LMR $>$ 26 olan grup ile ileri evre (Rai ve Binet) ve eksitus durumu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: Lenfosit monosit oranı KLL tanılı hastalar için klinik evreleme sistemlerinin ötesinde ek prognostik bilgi sağlayabilir, fakat ilk basamak tedaviye yanıt ve sağkalım ile ilişkisi saptanmamıştır. Bu sonuçların genellenebilmesi ve desteklenmesi için daha fazla hasta sayısını içeren, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi, Prognoz, Lenfosit Monosit Oranı

SUMMARY

Objective: Chronic Lymphocytic Leukemia is a lymphoproliferative disease with variable clinical features that can be seen in young patients, although it occurs mostly in older ages. In addition to the traditional prognostic factors for the optimal determination of risk status and prognosis in CLL patients, studies have been conducted in recent years to find prognostic factors that are easier, cheaper, faster, applicable, and have better prognosis and survival. The lymphocyte-monocyte ratio (LMR) is an inflammatory biomarker, has been associated with poor prognosis and survival in various solid cancers and hematological malignancies. However, the prognostic value of the LMR in CLL has not been evaluated. The aim of this study is to investigate the prognostic value of the LMR in CLL patients.

Materials and Methods: In this study 174 CLL patients who were followed-up between January 2005 to March 2019 in Department of Hematology of Istanbul Training and Research Hospital were evaluated retrospectively. The age, sex, laboratory data, Rai and Binet stage, treatment demand, first-line treatment responses, follow-up periods, overall and progression-free survival status and cytogenetic prognostic factors of the patients at the time of diagnosis were recorded. The cut-off score for LMR was determined as 26 according to the median LMR level.

Results: There was no significant difference between $LMR \leq 26$ and $LMR > 26$ groups in first-line treatment responses, cytogenetic prognostic factors and survival. LMR were significantly higher (>26) in the treated group than the nontreated group. There was also a positive correlation between $LMR > 26$ group in advanced stage (Rai and Binet) and exitus status.

Conclusion: LMR at diagnosis, a simple biomarker, may provide additional prognostic information beyond clinical staging systems for patients with CLL, but has no significant correlation with treatment response and survival. In order to generalize and support these results, prospective and multicentre studies including more patients are needed.

Key Words: Chronic Lymphocytic Leukemia, Prognosis, Lymphocyte/Monocyte Ratio

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) monoklonal kökenli fonksiyonel olarak yetersiz lenfositlerin kan, kemik iliği, lenf düğümleri, dalak ve diğer lenfatik organ ve dokularda progresif birikimi ile karakterize kronik lenfoproliferatif bir hastalıktır. WHO sınıflandırmasında KLL, küçük lenfositik lenfoma (SLL) ile özdeş hastalık olarak kabul edilmekle birlikte KLL terimi, hastalık öncelikle kanda ortaya çıktığında kullanılırken, SLL terimi, tutulum esas olarak lenf nodunda olduğunda kullanılır. Batı toplumlarında tüm lösemilerin yaklaşık olarak %25-30'unu oluşturmakta olup erişkinlerde en sık görülen lösemi tipidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı 4.9/100000'dir. Erkeklerde kadınlara göre 1.7:1 oranında daha sık görülmektedir. Ortalama tanı yaşı 70 olmakla birlikte görülme sıklığı yaş ile artmaktadır (1). KLL'ye predispozan olabilecek belirli bir mesleki ve çevresel risk faktörü tanımlanmamıştır.

Hastaların büyük çoğunluğu tanı sırasında asemptomatiktir ve sadece rutin kan sayımlarında saptanan anormallikler nedeniyle dikkati çeker. Bazı hastalar, genellikle servikal bölgede ortaya çıkan ağrısız lenfadenopatiler ile başvururlar. Daha az yaygın olarak, lenfomanın "B" semptomları (ateş, terleme, kilo kaybı), edinilmiş immün yetmezlik ile ilgili semptomlar veya otoimmün komplikasyonlar ile başvuran hastalar vardır (2).

KLL'li hastaların çoğunda tanı sırasında periferik kan ve kemik iliğinde belirgin bir lenfositoz vardır. Nötropeni, anemi ve trombositopeni de ilk tanı anında görülebilir ve genellikle nispeten hafif derecededir. Bunlar otoimmün hemolitik anemi, saf kırmızı hücre aplazisi, otoimmün trombositopeni veya agranülositoz ile ilişkili olabilir (3). Başvuru sırasındaki diğer laboratuvar anormallikleri ise hipo ve hipergammaglobulinemidir (4). Tanı genellikle dolaşımdaki lenfositlerin akım sitometri ile immünofenotipinin belirlenmesi ile birlikte tam kan sayımı sonuçlarına dayanarak konulmaktadır.

KLL hastalarında tedavi kararı Uluslararası Kronik Lenfositik Lösemi Çalıştay'ında önerilen ölçütler ve Türk Hematoloji Derneği'nin literatür bilgilerine dayanarak yayınladığı klavuzlar baz alınarak verilmektedir. KLL prognozu oldukça değişken bir hastalıktır, hastaların sağkalım beklentisi 2 yıldan 20 yıla kadar çok geniş bir aralıkta değişmekte olup düşük ve yüksek riskli hastaları belirlemek için çeşitli evrelendirme sistemleri oluşturulmuştur. Bunlardan yaygın olarak kullanılan Rai ve Binet evreleme sistemleri lenfadenopati, hepatomegali/splenomegali, anemi ve trombositopeni gibi klinik parametrelerden oluşmakta olup hastaları prognostik gruplara ayırır. Modifiye Rai sınıflamasına göre orta riskli (Evre I ve II), Binet sınıflamasına göre evre B hastalar asemptomatik ise progresyon bulgusu oluşmadıkça tedavisiz izlenebilmekte, buna karşılık modifiye Rai sınıflamasına göre yüksek riskli (Evre III ve IV) ya da Binet sınıflamasına göre evre C hastalar genellikle tedaviden yarar görmektedir (5,6). Tedavi yanıtı değerlendirmesi 1996 yılında Ulusal Kanser Enstitüsü Çalışma Grubu (NCI/WG) tarafından belirlenerek 2018 yılında Uluslararası KLL Çalışma Grubu (IWCLL) tarafından revize edilen kriterlere göre yapılmaktadır. Tedavi yanıtı için kandaki lenfosit sayısı, lenf nodu ve dalak boyutu gibi tümör yükü bulguları, hemogloblin ve trombosit gibi diğer kemik iliği ürünlerinin düzeyi ve hastanın klinik durumu gibi parametreler baz alınmaktadır. Değerlendirme sonucu tam remisyon (CR), kısmi remisyon (PR) ve ilerleyici hastalık (PD) olarak kategorize edilmektedir (2).

Klinik evreleme sistemleri dışında prognostik önemi olan birçok farklı biyolojik ve genetik faktörler mevcuttur. Bunlardan kötü prognoz ile ilişkili olan belirteçler; LDH yüksekliği, kemik iliğinde diffüz lenfoid infiltrasyon, $\beta 2$ (beta 2) mikroglobulin yüksekliği, timidin kinaz yüksekliği, mutasyona uğramamış IgVh geni taşımak, ZAP (Zeta zincir ilişkili protein kinaz) 70 ekspresyonu, CD38 taşıyan lenfositlerin %30'dan fazla olması, 17p delesyonu ve 11q delesyonu olarak sıralanabilir (7). Fakat bu prognostik faktörlerden çoğunluğunu uygulanması nispeten pahalı ve zaman alıcı olup, bu ölçümler yalnızca belirli hastanelerde veya dış laboratuvarlarda yapılabilmektedir. Bu nedenle KLL'li hastaları tanı sırasında uygun risk gruplarına kolay ve doğru bir şekilde sınıflandırılabilen ek prognostik faktörlerin tanımlanması hastalık yönetimi için oldukça önemlidir.

Lenfosit monosit oranı (LMR), tanı anındaki mutlak lenfosit sayısının monosit sayısına bölünmesi ile hesaplanan konak immün sistemi (ALC) ve tümör mikroçevresi (AMC) arasındaki denge ile ilgili prognostik bilgi veren basit, maliyeti düşük, kolay uygulanabilen inflamatuvar bir biyomarkırdır. Yapılan çalışmalarda düşük LMR'nin çeşitli solid organ kanserlerinde (kolorektal kanser, baş-boyun kanserleri, hepatoselüler karsinom, pankreas adenokarsinom, meme ca) ve DBBHL, FL, HL başta olmak üzere hematolojik malignitelerde kötü prognoz ve düşük sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (95-114). Fakat literatürde henüz KLL ve LMR ilişkisi ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda KLL tanılı hastaların tanı anındaki LMR değeri ile hastalığın evresi, tedavi durumu, ilk basamak tedavi yanıtı, progresyon ve sağkalım arasındaki ilişkiyi göstererek LMR'nin tedavi yanıtının öngörülmesinde tedavi direnci, progresyon ve sağkalım hakkında tanı anında erken bir prognostik belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ

2.1.1 Tanımı ve Epidemiyolojisi

Kronik lenfositik lösemi (KLL), olgun CD5(+) B lenfositlerin periferik kanda, kemik iliğinde, lenf bezlerinde ve dalakta monoklonal proliferasyonu ve birikimi ile karakterize olgun B hücresi neoplazmidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasında KLL, bir non-Hodgkin lenfoma tipi olan küçük lenfositik lenfoma (SLL) ile bir arada olgun B hücreli neoplaziler grubunda yer almaktadır (8). Kronik lenfositik lösemi ve küçük lenfositik lenfoma (SLL) ortak patolojik ve immünofenotipik özelliklere sahip hücre grubundan köken aldığından aynı hastalık gibi değerlendirilmesi ile birlikte klinik davranış şekilleri ile birbirinden ayrılır. SLL klinik olarak lenf bezi tutulumunun ön planda olduğu, buna karşılık çevresel kan tutulumunun geri planda kaldığı yavaş seyirli bir lenfoma gibi davrandığından tedavi yaklaşımında da bu özelliği dikkate alınmaktadır. WHO sınıflandırmasına göre KLL her zaman neoplastik B hücrelerinin hastalığıdır, daha önce T-KLL olarak tanımlanan tipi ise günümüzde T-hücreli prolenfositik lösemi olarak adlandırılmıştır (Tablo 1) (9)

Kronik lenfositik lösemi batı toplumlarında erişkinlerde en sık görülen lösemi tipidir. Tüm dünyada görülen lösemilerin %25-30'unu oluşturmaktadır. Avustralya, ABD, İrlanda ve İtalya en yüksek insidansa sahip ülkelerdir (10). Çin ve Japonya gibi Asya ülkelerinde insidansı batı ülkelerinin %10'u kadar olup oldukça düşüktür (11). Hastaların önemli bir kısmının asemptomatik olması nedeniyle gerçek sıklığını saptamak zordur. SEER (The Surveillance, Epidemiology and End Results) veri programınının 2012-2016 yılları arasındaki verilerine göre ABD'de yıllık insidansı 4.9/100.000'dir. 2019 yılında, 20.720 yeni kronik lenfositik lösemi vakası olacağı (12.880 erkek, 7840 kadın) ve yaklaşık 3.930 kişinin bu hastalık nedeniyle öleceği tahmin edilmektedir. Erkeklerde kadınlara göre 1.7:1 oranında daha sık görülmektedir (1). Tüm dünyada her yıl yaklaşık 191.000 vaka yeni tanı almakta ve 61.000 kişi KLL ile ilişkili olarak hayatını kaybetmektedir (11).

Tablo 1. WHO Sınıflandırmasına göre Lenfoid Maligniteler

B Hücreli Neoplazmlar	T Hücreli Neoplazmlar
Matür B Hücreli Neoplazmlar Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma Monoklonal B lenfositoz B hücreli prolenfositik lösemi Splenik marjinal zon lenfoma Saçlı Hücreli Lösemi Splenik B hücreli lenfoma/lösemi (sınıflandırılmayan) Lenfoplazmositik lenfoma (Waldenström Makroglobulinemisi) Önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) μ ağır zincir hastalığı γ ağır zincir hastalığı α ağır zincir hastalığı Plazma hücreli myelom Soliter plazmositom Ekstranodal marjinal zon lenfoma (MALT tipi) Nodal marjinal zon lenfoma Foliküler lenfoma Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) Mantle hücreli lenfoma Primer effüzyon lenfoması Burkitt lenfoma Lenfomatoid granülomatozis Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma Plazmoblastik lenfoma ALK(+) büyük B hücreli lenfoma HHV8(+) DBBHL ALK(+) DBBHL	Matür T ve NK hücreli Neoplazmlar T hücreli prolenfositik lösemi T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi Agresif NK hücreli lösemi Erişkin T hücreli lösemi/lenfoma Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma Hepatosplenik T hücreli lenfoma Mukozis fungoides / Sezary sendromu Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma Anaplastik büyük hücreli lenfoma Foliküler T hücreli lenfoma Periferel T hücreli lenfoma Primer kutanöz $\gamma\delta$ T hücreli lenfoma
HTLV, human T-cell lymphotropic virus; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; NK, natural killer; WHO, World Health Organization.	
Kaynak: SH Swerdlow et al: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 5th ed. IARC, 2016.	

KLL genellikle ileri yaşta görülen bir hastalıktır. Tanı anındaki ortanca yaş 70'tir, fakat 30-39 yaş arası genç erişkinlerde görülmesi de nadir değildir. Yaş ile birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Vakaların yaklaşık %55'i 65-74 yaş arasında görülürken, %33'ü 55 yaş altında görülmektedir (1,12). Ülkemizde ise ortanca yaş 63 iken hastaların %24'ünün 55 yaşın altında olduğu bildirilmiştir (13,14). Erken evre KLL tanısı alan ve minimal semptomları olan genç hastaların oranı daha sık kan testi yapılması nedeniyle artmaktadır.

2.1.2 Etyoloji ve Fizyopatoloji

KLL etyolojisinde kanıtlanmış belirli bir mesleki veya çevresel risk faktörü yoktur. Radyasyona maruziyet sonrasında diğer tüm lösemilerde artış olmasına rağmen, KLL insidansında artış olmamıştır (15). Ek olarak, çiftçilerde risk artışı olduğu belirtilmesine rağmen benzen ve ağır solvent maruziyeti, tekrarlayan pnömoni öyküsü olanlar arasında bu ilişki gösterilememiştir (16-18).

KLL en yüksek genetik yatkınlığa sahip olan hematolojik malignitedir (8). KLL hastalarının %5-10'unda aynı ailede iki veya daha fazla vaka görülmesi bir ailesel yatkınlık olduğunu göstermektedir. KLL hastalarının 1. derece akrabalarında genel risk 2-7 kat artmıştır (19,20). KLL hastalarının akrabalarında özellikle 40 yaş altında monoklonal B hücreli lenfositöz insidansında artış görülmektedir (21). Yapılan bir çalışmada KLL hastalarının 1. derece akrabalarının %17'sinde monoklonal B lenfositozu olduğu gösterilmiştir (22). Genetik geçiş mekanizması henüz anlaşılacakla birlikte baskın olarak pleiotropik etkileri olan genler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yüksek riskli KLL ailelerinde duyarlılık lokusları için tüm genomun taranması için çalışmalar yapılmıştır, ancak henüz hiçbir gen mutasyonu tanımlanmamıştır (17,18). Familial KLL hastaları sporadik KLL hastalarından daha erken tanı almaktadır, ancak klinik veya genetik olarak fark saptanmamıştır (25).

Kronik lenfositik lösemi morfolojik olarak olgun, fonksiyonel olarak olgunlaşmamış bir klonal B hücresi neoplazmidir. Genellikle, çeşitli mekanizmalar tarafından programlanmış hücre ölümünden kaçan düşük proliferatif aktiviteye sahip malign B hücrelerinin birikmesi ile karakterizedir. Bilinmeyen bir mekanizma ile

moleküler defektler, B hücrelerinin farklılaşmasını, hücre döngüsünü ve apoptozisini düzenleyen transmembran sinyal yollarının aktivasyonunu indüklemektedir.

KLL vakalarının neredeyse tümünde öncül olarak monoklonal B lenfositöz (MBL) oluşmaktadır. Genetik mutasyonlar, sitogenetik anormallikler, mikroçevresel değişiklikler ve antijenik stimülasyona anormal yanıt gibi çoklu faktörler MBL'nin gelişimine katkıda bulunmaktadır. Sonuç olarak KLL fenotipinde bir B hücre klonu oluşmaktadır. İkinci aşama ise MBL'den KLL'ye progresyon meydana gelmesidir. Bu dönüşüm MBL olan insanların çok az bir kısmında olmaktadır. Bu KLL fenotipindeki B hücre klonuna ek bozukluklar MBL'nin KLL'ye progresyonu ile sonuçlanmaktadır. KLL fenotip MBL 60 yaş üstü popülasyonun %5.1'inde görülmekte olup KLL-fenotip MBL'si olan hastaların %1-2'sinde KLL'ye dönüşüm izlenmiştir (26,27)

Kronik lenfositik lösemi, olgun B lenfositlerin nonproliferatif G0 / G1 hücre döngüsü fazında kalması ve klonal proliferasyonu ile karakterize malign bir hastalıktır. KLL hücrelerinin proliferasyonunu arttıran başlıca sitokinler IL-2, IL-7 ve IL-15, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve CD40 iken, apoptozu önleyen başlıca sitokinler ise interlökin (IL)- 4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, FGF (Fibroblast büyüme faktörü), interferon- γ , CD-6 antijeni ve TGF- β (Transforme edici büyüme faktörü - beta) olarak sıralanabilir (28). CD6 antijeni, bir membran glikoproteini olarak olgun T hücrelerinde, timositlerde ve normal B hücrelerinin küçük bir alt grubunda bulunur. Buna karşılık, çoğu KLL hücresinde CD6 pozitifdir. Anti-CD6 stimülasyonu, anti-IgM kaynaklı apoptozu karşı koruyucudur (29). APO-1/Fas (CD95) antijeni, normal B hücreleri de dahil olmak üzere birçok miyeloid ve lenfoid hücrelerde apoptotik sinyalleri ileten bir yüzey molekülüdür. KLL hücrelerinde Fas antijen ekspresyonu azdır veya yoktur (30). Böylece KLL hücreleri, Fas ligandının uyardığı apoptotik yola karşı direnç kazanabilmektedir. Bu sitokinlerin uyarıları sonucunda intraselüler sinyal iletim sisteminin aktivasyonu ile fosfotidilinozitol-3 kinaz ve protein kinaz C gibi enzimlerin aktivasyonu meydana gelir. Bu kinazlar ise antiapoptotik proteinleri etkileyerek KLL hücrelerinin canlılığını idame ettiren transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Bu transkripsiyon faktörleri, en önemlisi nükleer faktör kappa B (NFkB) olmak üzere, nükleer faktör aktive edici T hücreleri

(NFAT) ve sinyal transdüsör ve transkripsiyon aktivatör 3 (STAT3) gibi faktörlerdir. KLL'de lösemik hücrelerin bir kısmında hem CD40 hem de CD40 ligandı olan CD154 ekspresyonu olmaktadır. CD40 ve CD154 etkileşimi ile NFkB çekirdek dışına transloke olarak hedef genlerin transkripsiyonunu gerçekleştirmektedir. NFkB aktivasyonu sonucunda hücreler iyonize radyasyon, kemoterapi ve TNF- α gibi stimulanların sebep olduğu apoptoz sürecinden korunmaktadır. Bu nedenle KLL tedavisinde NFkB'yi hedefleyen ajanların kullanılabilirliği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (31,32).

KLL hücreleri, CD5 antijeni ile membran immünoglobulin (Ig) M veya kombine IgM ve IgD subtipinin ekspresyonu ile karakterizedir. Membran immünoglobulinleri Ig α /Ig β (C79a/C79b) heterodimeri ile birleştirilerek fonksiyonel B hücre reseptörü (BCR) oluşturulur (33). KLL biyolojisinde en önemli gelişmelerden biri, BCR sinyalinin hastalığıdaki rolünün anlaşılmasıdır. KLL hücreleri, normal B hücrelerine kıyasla belirgin BCR uyarımına sahiptir. BCR'nin uyarılmasıyla aktive olan Syk ve Lyn, Fyn gibi protein tirozin kinazların (PTK) aşırı üretimi düşük IgM ekspresyonu ve tümör sağkalımını destekleyen antiapoptotik sinyal yollarının aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır.

Bir protoonkogen olan Bcl-2'nin aşırı ekspresyonu, apoptoza direnç ile ilişkililiken, Bax, Bad, Bid ve Bcl-x'ler gibi Bcl-2 antagonistlerinin aşırı ekspresyonu, apoptozun indüklenmesinde rol oynar. KLL hücreleri, t (14; 18) translokasyonu olmasa bile yüksek miktarda Bcl-2'ye sahip olabilir, bu da kortikosteroid kaynaklı apoptoza karşı güçlü bir direnç sağlar. KLL'li hastaların %95'inde Bcl-2 ekspresyonu artmıştır ve bu yalnızca CD5(+) neoplastik B hücrelerinde gerçekleşmektedir. (34–36).

KLL, malign immün hücrelere ek olarak normal immün sistemin disregülasyonu ile karakterizedir. Kompleman proteinlerinin azalmış aktivitesi, kalitatif nötrofil defektleri ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin fonksiyonel bozukluğu KLL ile ilişkili doğuştan gelen immün sistem bozukluklarıdır. KLL'de adaptif immün sistem bozukluklarına daha çok odaklanılmıştır. Hepatit gibi kronik viral enfeksiyonlarda görülen ve T hücre fonksiyon bozukluğuna neden olan kronik

antijen uyarımına benzer CD4+ T hücrelerde niteliksel bir kusur ortaya çıkmaktadır. Bunun ise sitotoksik T hücre kapasitesinde bozulmaya ve azalmış proliferasyona yol açtığı gösterilmiştir. Patojenlere cevap verme kapasitesinin eksikliğine ek olarak, KLL'deki T-hücresi defekti ayrıca tümör hücresi toleransına yol açmaktadır. Hastalığın seyri sırasında CD4 + T hücreleri Th1 (sitotoksik) fenotipinden Th2 fenotipine kayar, bu da IL-10 gibi immünsupresif sitokinlerin ekspansiyonuna yol açar.

KLL'de çok az miktarda normal B hücresi ile sonuçlanan bir malignite olması sebebiyle humoral immün sistem bozukluğu kaçınılmazdır. Hastalık seyrinde hastaların yaklaşık %85'inde hipogamaglobülinemi ortaya çıkar ve immüoglobülinlerin tüm alt sınıflarını ekiler. Düşük IgG ve IgA ile enfeksiyon riski arasında bir korelasyon sağlanmıştır, ancak izole IgM düşüklüğü artmış enfeksiyon riski ile ilişkili görünmemektedir. Ayrıca KLL hücreleri nadiren monoklonal IgM salgılayabilir ve bu durumun hastalığın progresyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (37).

2.1.3 Klinik Bulgular

Hastaların çoğu tanı anında asemptomatiktir ve rutin laboratuvar incelemeleri sırasında mutlak lenfositöz saptanması sonucu tanı alırlar. Daha az bir kısmı da genellikle servikal bölgede ağrısız lenf bezi şişliği nedeniyle bir doktora başvurarak tanı almaktadır.

Hastaların %5-10'u ise lenfomanın tipik B semptomları ile başvurur (2):

1. Son altı ay içinde vücut ağırlığının %10'unun kaybedildiği istenmeyen kilo kaybı
2. Enfeksiyon bulgusu olmaksızın 2 haftadan uzun süren $>38^{\circ}\text{C}$ ateş
3. Enfeksiyon bulgusu olmaksızın gece terlemesi
4. Aşırı yorgunluk (ECOG performans durumu ≥ 2 ; iş göremezlik veya günlük aktiviteleri yerine getirememe

Bazı hastalar ise edinsel immün yetmezliğe bağlı sık solunum sistemi enfeksiyonları veya hemolitik anemi, trombositopeni, saf eritroid aplazisi, böcek ısırığına karşı aşırı reaksiyon gibi otoimmün komplikasyonlar ile başvurabilir (3).

Fizik muayenede en sık saptanan bulgu lenfadenopatidir ve hastaların yaklaşık %50-90'ında görülmektedir. Lenfadenopati jeneralize veya lokalize olarak görülebilir. En sık tutulan bölgeler servikal, supraklavikular ve aksiller bölgelerdir. Lenf nodları karakteristik olarak palpasyonla sert, ağrısız ve mobil kitlelerdir. Nadiren sakrum ve toraks gibi atipik yerleşimli olabilir. Splenomegali ikinci sıklıkta saptanan bulgu olup vakaların %25-55'inde görülür. Tutulan dalak genellikle palpasyonla ağrısız, keskin sınırlı ve düzgün yüzeylidir. Ağrı olması splenik enfarktı düşündürür ve bu başvuruda beklenen bir bulgu değildir. Hepatomegali ise tanı anında vakaların %15-25'inde görülebilir. Hepatomegali genellikle hafif düzeyde olup kosta sınırını 2-6 cm geçer ve palpasyonla ağrısızdır (5,6). Cilt, tanı anında en sık tutulan lenfoid olmayan dokudur. Deri lezyonları en sık yüz bölgesinde makül, papül, plak, nodül, ülser veya bül şeklinde ortaya çıkar (38).

2.1.4 Laboratuvar Bulguları

KLL'de görülen en önemli laboratuvar anormalliği periferik kan ve kemik iliğinde lenfositoz olmasıdır. Tanı için mutlak lenfosit sayısı 5000/ μ L ve üzerinde olmalıdır, ancak hastaların önemli bir kısmı 100.000/ μ L'den daha yüksek lenfositoz ile başvurmaktadır (2).

Anemi, trombositopeni ve nötropeni ilk tanı anında görülebilir ve genellikle şiddetli değildir. Genellikle otoimmün hemolitik anemi (OİHA), saf kırmızı hücre aplazisi, immün trombositopeni (ITP) veya agranülositoz ile ilişkilidir. KLL hastalarında OİHA görülme sıklığı yüksektir. Direkt antiglobulin (Coombs) testi (DAT), hastalığın seyri sırasında vakaların %35'ine kadar pozitif olabilir; bu vakaların yaklaşık %10'unda, genellikle daha sonra OİHA ortaya çıkar (39). Saf eritroid aplazi (PRCA) nadirdir ve hastaların yaklaşık %0,5'inde görülmektedir, fakat özellikle mutlak retikülosit sayısı ve kemik iliği aspirasyonu yapılarak aranırsa bu oran %6'ya kadar çıkabilmektedir. OİHA'dan farklı olarak hastalık seyrinde erken dönemde de görülebilmektedir (39). İmmün trombositopeni (İT) KLL hastalarının yaklaşık %2-3'ünde görülmekte olup başlangıçta hastanın hastaneye başvuru şikayeti olabilmektedir (40). Nadiren hastaların %0,5'inde agranülositoz görülebilmektedir.

Hipogamaglobulinemi, tanı anında hastaların yaklaşık %25'inde mevcutken daha sonra hastalık seyrinde hastaların %85'ine kadar gelişebilmektedir (4). Genellikle üç immunglobulin tipi birlikte (IgG, IgA, IgM) azalır, bazı hastalarda biri veya ikisi düşük olabilir. Hipogamaglobulinemi ve nötropeni tablosu hastaları majör bakteriyel enfeksiyonlara savunmasız hale getirmektedir. Poliklonal hipergamaglobulinemi hastaların %15'inde görülmekte olup, hastaların %5'inde ise monoklonal M-proteini artışı görülebilmektedir (41,42).

Kan biyokimyasında karakteristik bir anormallik olmamakla birlikte ileri evre veya progresif KLL'de serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve β 2 mikroglobulin düzeylerinde artış görülebilir (43). Ayrıca hiperürisemi, hepatik enzimlerde artış (ALT, AST) ve nadiren hiperkalsemi görülebilir.

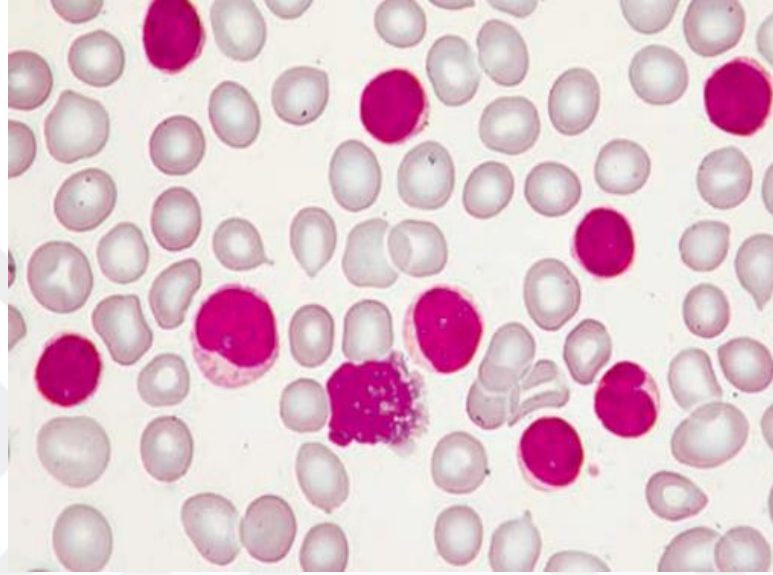
2.1.5 Tanı ve Ayırıcı Tanı

Erişkin hastalarda periferik kanda mutlak lenfositöz saptanması durumunda KLL tanısı akla gelmelidir. KLL tanısında ilk olarak tam kan sayımı, periferik yayma incelemesi ve dolaşımında bulunan lenfositlerin immünfenotiplendirmesi için akım sitometrik inceleme gerekmektedir. Bu özellikle lenfositöz ile seyreden saçlı hücreli lösemi, mantle hücreli lenfomanın lösemik formu, marjinal zon lenfoma, foliküler lenfoma gibi lenfoproliferatif hastalıklar ile ayırımının yapılabilmesi açısından gereklidir.

KLL tanısı için Ulusal Kanser Enstitüsü'nün 2018'de güncellediği iwCLL kılavuzunda belirtilen aşağıdaki kriterlerden her ikisinin de karşılanması gerekmektedir (2):

1. Periferik kandaki mutlak lenfosit sayısının $\geq 5000/\mu\text{L}$ [$5 \times 10^9/\text{L}$] olması ve çoğunluğun morfolojik olarak olgun görünümlü küçük lenfositler olması
2. Periferik kandaki B lenfositlerin klonalitesinin akım sitometri ile ortaya konulması: Hücre populasyonunun çoğunluğunda B hücre ilişkili antijenlerden CD19, CD20 ve CD23 ekspresyonu, çok düşük miktarlarda kappa veya lambda hafif zincir immunglobulin varlığı (her ikisi birlikte değil) ve T hücre ilişkili antijen olan CD5 ekspresyonu olması gereklidir.

Periferik yaymada görülen lösemik hücreler kısmen kümelenmiş kromatin yumağı içeren nükleolus ayrımı yapılamayan yoğun bir nükleus ve dar sitoplazması olan karakteristik olarak olgun, küçük lenfositlerdir. Bu lenfositler daha geniş veya atipik lenfositler, çentikli hücreler veya prolenfositler ile karışık bir şekilde görülebilir (Şekil 1). Prolenfosit oranının %55'ten fazla olması ise prolenfositik lösemi (B hücreli PLL) tanısını desteklemektedir (44).



Şekil 1. Periferik yaymada KLL hücreleri

Kaynak: Williams Hematology, 7th ed, in M Lichtman et al [eds]: New York, McGraw-Hill, 2005

Mutlak lenfosit sayısı (ALC) $<5000/\mu\text{L}$ olup klonal B lenfositleri olan hastalar lenfadenopati, hepatosplenomegali, sitopeni veya hastalık ile ilişkili semptomların varlığına göre sınıflandırılır. Lenfadenopati, organomegali, sitopeni ve klinik semptomların yokluğunda periferik kanda $<5000/\mu\text{L}$ monoklonal B lenfosit olması monoklonal B lenfositozu (MBL) olarak tanımlanır (45). Tipik KLL hücreleri ile kemik iliği infiltrasyonuna bağlı bir veya daha fazla sitopenisi olan hastalara periferik kandaki ALC veya lenfadenopati varlığına bakılmaksızın KLL teşhisi konur. MBL'nin yılda %1-2 oranında KLL'ye ilerlediği gözlenmiştir (27).

SLL tanısı için ise lenfadenopati ve/veya splenomegali ile birlikte periferik kanda klonal B lenfosit sayısının $<5000/\mu\text{L}$ olması ve kemik iliği infiltrasyonuna

bağlı sitopeninin olmaması gerekmektedir. SLL’de mümkün ise bir lenf nodu biyopsisi ile tanı histopatolojik olarak doğrulanmalıdır. WHO sınıflandırmasına göre SLL ile KLL özdeş bir hastalık olarak kabul edilmektedir. SLL hücreleri, KLL ile aynı immünofenotipik özellikleri göstermektedir (8).

KLL hücreleri, T hücre antijeni olan CD5 ile B hücre antijenlerinden CD19, CD20 ve CD23’ü birlikte eksprese eder. Yüzey Ig seviyeleri, CD20 ve CD79b normal B lenfositlere göre karakteristik olarak daha düşüktür (27,46). Her bir lösemi hücresi klonu, kappa veya lambda immünooglobulin hafif zincirlerini eksprese eder.

KLL ile ayırıcı tanıya giren B hücreli PLL hastalarının yarısında CD5 ekspresyonu yoktur ve tipik olarak yüksek seviyelerde CD20 ve yüzey Ig eksprese ederler. Ayrıca, mantle hücreli lenfoma hücreleri, B hücre yüzey antijenlerini ve CD5’i eksprese etmesine rağmen, genellikle CD23’ü eksprese etmez (47).

KLL ile ayrımının yapılması gereken diğer lenfoma tipleri ise lösemik marjinal zon lenfoma, lenfoplazmositik lenfoma ve mantle hücreli lenfomadır (Tablo-2). Bu tümör hücreleri de B hücresi yüzey antijenlerini eksprese eder. MCL ayrıca CD5’i eksprese ederken genellikle CD23’ü eksprese etmez. MCL’de farklı olarak siklin D1 veya SOX11 ile kuvvetli pozitif boyanma olur ve FISH (fluorescence in situ hybridisation) ile yapılan sitogenetik incelemede t(11;14) pozitifliği mevcuttur. FMC7 ayrıca KLL’yi MCL’den ayırmaya yardımcı olabilir, ancak FMC7 pozitif (atipik) KLL vakaları da vardır. Marjinal zon lenfoma veya lenfoplazmositik lenfoma da negatif veya daha düşük bir CD43 ekspresyonu ile KLL’den ayrılabilir (45)

Saçlı hücreli lösemi (HCL) ve KLL/SLL’de periferik kanda lenfositöz görülür, ancak HCL’de vakaların yalnızca yaklaşık %10-20’sinde lökositoz görülür. HCL sıklıkla splenomegali ve sitopeni ile kendini gösterir. Bununla birlikte, HCL’de neredeyse hiç lenfadenopati görülmezken, KLL/SLL’de çoğunlukla bulunur. HCL klasik formu, CD20 ve yüzey immünooglobulin, CD25, CD11c, annexin A1 ve CD103 için pozitiflik gösterirken, CD5 eksprese etmemesi ile KLL’den ayrılır (Tablo 2).

Foliküler lenfoma (FL)'da KLL hastalarına benzer şekilde diffüz ağrısız periferik lenfadenopati ile başvurabilir. Her ikisi de küçük boyutlu tümör hücrelerine sahiptir. Lenf nodu biyopsisinde FL, KLL'de görülmeyen nodüler bir büyüme paternine sahiptir. FL ve KLL immünofenotip ile ayırt edilebilir. FL'nin aksine, KLL'deki tümör hücreleri CD10'u eksprese etmez; tersine, KLL'den farklı olarak, FL'deki tümör hücreleri CD5'i eksprese etmez (Tablo 2).

Prolenfositik lösemi (PLL) de KLL gibi lenfositöz ve splenomegali ile ortaya çıkabilir ve periferik kanda lenfositöz görülebilir. Lenfositler tipik KLL hücrelerinden farklı olarak orta ila büyük boyutlu hücreler olup veziküler nükleer kromatin, belirgin bir nükleolus ve orta miktarda sitoplazmaya sahiptir. B hücreli PLL'de, lenfositler B hücre kaynaklı olduğundan, "parlak" yüzey immünooglobulini (sIg) eksprese ederken genellikle CD5 eksprese etmez. Buna karşılık tipik KLL hücreleri "loş" sIg ve CD5'i eksprese eder.

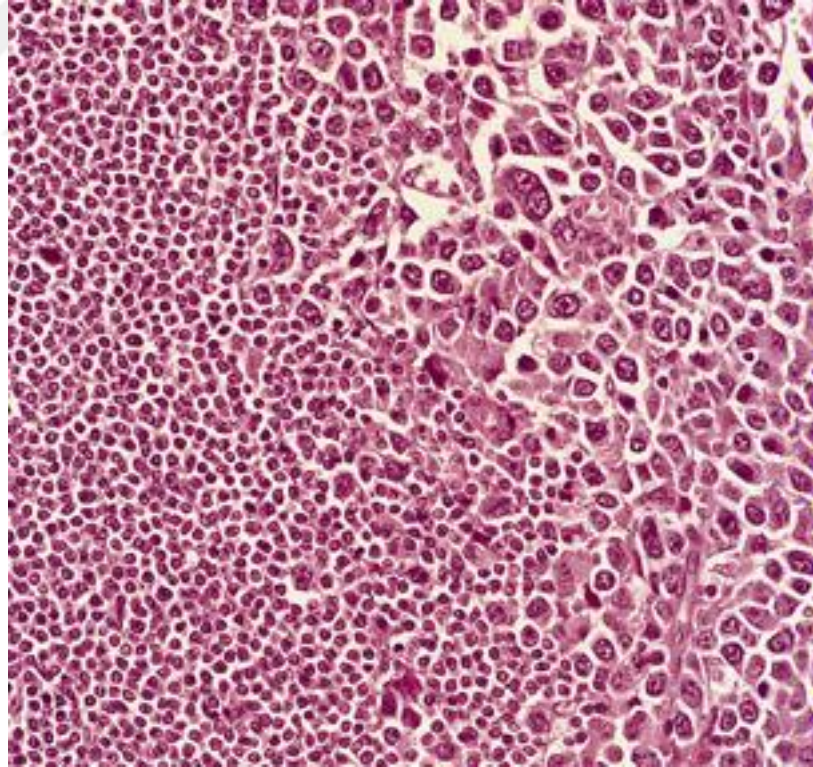
Tablo 2. Lenfoproliferatif Hastalıklarda İmmünofenotipe Göre Ayırıcı Tanı

	KLL	MHL	MZL	FL	HCL	B-PLL
CD5	+	+	-/+	-	-	-
CD10	-	-	-	+	-	-
CD19	+	+	+	+	+	+
CD20	+	+	+	+	+	+
CD23	+	-	-/+	+/-	-	-/+
Siklin D1	+	+	-	-	+	-/+
Yüzey Ig	+ (dim)	+	+	+	+	+ (bright)

CD: cluster of differentiation; sIg: surface immunoglobulin; KLL: kronik lenfositik lösemi; MHL: mantle hücreli lenfoma; FL: folliküler lenfoma; MZL: marjinal zon lenfoma; HCL: hairy cell lösemi; B-PLL: B hücreli prolenfositik lösemi. Tanımlayıcıların sırası baskın ifade örüntüsünü yansıtır (+/- çoğu vakada antijeni ifade ettiği anlamına gelir) 'Bright' (parlak) ve 'Dim'(loş) normal B lenfositlere göre ekspresyon seviyeleridir.

Kaynaklar: 1) Fujiwara S, Tataru R, Okazuka K, et al. Profiles Of De Novo CD25-Positive Mature B-Cell Lymphomas. Blood 2013; 122:4308. 2) Mason EF, Pozdnyakova O, Li B, et al. Flow Cytometric Patterns of CD200 and CD1d Expression Distinguish CD10-Negative, CD5-Negative Mature B-Cell Lymphoproliferative Disorders. Am J Clin Pathol 2017; 148:33.

KLL'nin diffüz büyük B hücreli lenfoma veya Hodgkin lenfoma gibi daha agresif bir histolojiye dönüşmesi Richter transformasyonu (RT) olarak tanımlanır (Şekil 2). KLL'den DBBHL'ya dönüşüm diğer düşük gradeli matür B hücre malignitelerine göre daha yaygındır ve insidansı %2-9 olarak tahmin edilmektedir. RT dönüşümü ile ilişkili risk faktörleri net tanımlanmamış olmakla birlikte hastalığın evresi, süresi, verilen tedavi ve tedavi yanıtından bağımsız olduğu düşünülmektedir. Transformasyona kadar geçen süre ortalama 2-4 yıldır. Kliniği genellikle bir veya daha fazla bölgede hızlı gelişen lenfadenopati, splenomegali ve ani gelişen "B" semptomları (ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı) ile karakterizedir. Hastaların %82'sinde artmış serum LDH seviyesi, %44'ünde monoklonal gamopati görülebilir. Tanıyı doğrulamak için biyopsi gereklidir. Biyopsi için en uygun lenf nodunun seçimi amacıyla PET/CT incelemesi önerilmektedir. RT'nin klinik seyri hızlı progresyon göstermekte olup ortalama sağkalım yaklaşık 5-8 aydır (48-51).



Şekil 2. Richter Transformasyonu

Kaynak: Warnke RA, Weiss LM, Chan JK, et al. Tumors of the lymph nodes and spleen. Atlas of tumor pathology (electronic fascicle), Third series, fascicle 14, 1995, Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology.

2.1.6 Risk Sınıflandırması ve Evreleme

Orijinal yayınların ilk yazarlarından Rai ve Binet adını taşıyan iki yaygın kabul görmüş klinik evreleme sistemi mevcuttur. Rai sınıflandırması sonradan modifiye edilerek prognostik grup sayısı 5'ten 3'e indirilmiştir. Her iki evreleme sistemi de standart laboratuvar testleri ve fizik muayeneye göre tanımlanmış basit, maliyeti düşük ve kolayca uygulanabilecek sistemlerdir.

Rai evreleme sistemi KLL'nin kan ve kemik iliği bulguları, lenf nodu tutulumu, organ tutulumu (hepatomegali-splenomegali) ve kemik iliği fonksiyon bozukluğu (anemi, trombositopeni) bulgularına dayanmaktadır. Rai evre 0'da yalnızca periferik kan veya kemik iliğinde lenfositöz vardır. Rai evre I'de lenfositöze ek olarak herhangi bir bölgede LAP (lenfadenopati) mevcuttur. Rai evre II'de lenfositöz ile birlikte splenomegali veya hepatomegali (lenfadenopati olsun veya olmasın) mevcuttur. Rai evre III'te hastalıkla ilişkili anemi (hemoglobün <11 g/dl) mevcutken evre IV'te hastalıkla ilişkili trombositopeni (<100.000/ μ L) beklenmektedir. Modifiye Rai sisteminde ise prognostik grupların sayısı 5'ten 3'e düşürülerek hastalar düşük, orta ve yüksek risk grubu olarak sınıflandırılmıştır. Evre 0, düşük risk; evre I ve II orta risk; evre III ve IV ise yüksek risk grubu hastaları oluşturmaktadır (Tablo 3) (5).

Binet evreleme sistemi, çapı 1 cm'den büyük lenf nodu varlığı, organomegali ve anemi veya trombositopeni varlığına dayanmaktadır. Hastalık tutulumunun olabileceği potansiyel 5 bölge mevcut olup (baş-boyun, aksilla, inguinal, dalak, karaciğer) bu bölgelerin herhangi birinde tek veya iki taraflı bir veya daha fazla çapı 1 cm'den büyük lenf nodu saptanması o bölgenin tutulumunu göstermektedir. Waldeyer halkası tutulumu da baş-boyun lenf nodları tutulumu olarak kabul edilmektedir. Fizik muayenede splenomegali veya hepatomegalinin saptanması o organın tutulumu olarak kabul edilir. Binet sistemine göre Hb \geq 10 g/dl ve trombosit $>$ 100.000/ μ L iken en fazla 2 bölgenin tutulumu evre A (düşük riskli); 3 ve üzeri bölgede nodal tutulum veya organomegali olması evre B (orta riskli); anemi (Hb <10 g/dl) ve/veya trombositopeni (<100.000/ μ L) varlığı ise evre C (yüksek riskli) olarak tanımlanmıştır (Tablo 3) (6).

Tablo 3. Rai ve Binet Evreleme Sistemi ile Toplam Sağkalım İlişkisi

Evre	Klinik Özellikler	Risk Grubu	Toplam Sağkalım (yıl)
Rai			
Evre 0	Yalnızca lenfositöz	Düşük	>10
Evre I	+ LAP	Orta	>8
Evre II	+ Hepatomegali/Splenomegali		
Evre III	+ Anemi (Hb <11 g/dL)	Yüksek	6.5
Evre IV	+ Trombositopeni (<100x10 ⁹ /µL)		
Binet			
Evre A	Lenfositöz + LAP <3 bölge	Düşük	>10
Evre B	Lenfositöz + LAP ≥ 3 bölge	Orta	>8
Evre C	Lenfositöz + Anemi ve/veya Trombositopeni	Yüksek	6.5
LAP:Lenfadenopati, Hb:Hemoglobin Binet'in lenfoid bölgeleri: lenfadenopati tek ya da iki taraflı (1)servikal, (2)aksiller, (3) inguinal bölgeler, (4) dalak, (5) karaciğer			

2.1.7 Prognostik Faktörler

Rai ve Binet evreleme sistemlerinin hasta takibinde ve hastalığın seyrini tahmin etmede yetersiz kalması nedeniyle farklı klinik ve biyolojik prognostik faktörler tanımlanması için çalışmalar yapılmıştır. 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 tanı anında yüksek $\beta 2$ mikroglobulin, LDH, timidin kinaz ve CD23 düzeyleri ve akım sitometride yüksek CD38, CD49, CD305 ve ZAP-70 ekspresyonu olarak sıralanabilir. Klinik pratikte ise tedavi kararını ve prognozu belirlemede bunlardan yalnızca LDT ve $\beta 2$ mikroglobulin yüksekliği kullanılmaktadır (7).

Lenfosit ikilenme zamanı (LDT) ay olarak mutlak lenfosit sayısının iki katına çıkma süresidir. LDT bağımsız prognostik öneme sahip bir belirteçtir, klinik evre ve kemik iliği infiltrasyonunun yaygınlığı ile korelasyon gösterir. LDT ölçümü zaman aldığı için; lenfosit sayısında ikiye katlanma olmasa bile lenfosit sayısındaki artışa bakılarak hesaplanabilir. 6 aydan kısa LDT yüksek proliferasyon hızı ve daha agresif hastalık ile ilişkilidir ve tedavi endikasyonlarından biridir (45). Ancak klinik olarak asemptomatik hastalarda yalnızca LDT kısalığı ile tedaviye başlama kararı

verilmemelidir. 12 aydan uzun LDT ise daha yavaş seyirli bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (52).

β 2 mikroglobulin HLA sınıf 1 kompleksinin parçası olan hücre dışı bir proteindir ve en önemli prognostik faktörlerden biridir. KLL'de antiapoptotik sitokinlerden olan IL-6 ve IL-10 seviyelerinin artışı; β 2 mikroglobulin artışı ile ilişkilidir (53). β 2 mikroglobulin düzeyi hastalık evresi ve tümör yükü ile korelasyon gösterir, artmış β 2 mikroglobulin seviyeleri kötü prognozla ilişkilidir (54,55).

Laktat dehidrogenaz (LDH) diğer hematolojik malignitelere de yaygın olarak kullanılan bir belirteçtir. Serumda artmış düzeyleri KLL'de kötü prognozu gösterir ve Richter transformasyonu ile ilişkilidir (49).

Timidin kinaz (TK); DNA kurtarma yolağının enzimlerinden biridir ve proliferatif aktiviteyle 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 (56,57).

Kemik iliği histolojisinde lenfositlerin infiltrasyon tipi ise bağımsız bir prognostik belirteçtir. Diffüz tip tutulum ilerleyici hastalık göstergesi iken nodüler tutulum veya interstisyel tutulum daha yavaş seyirli bir hastalığın göstergesidir (58,59).

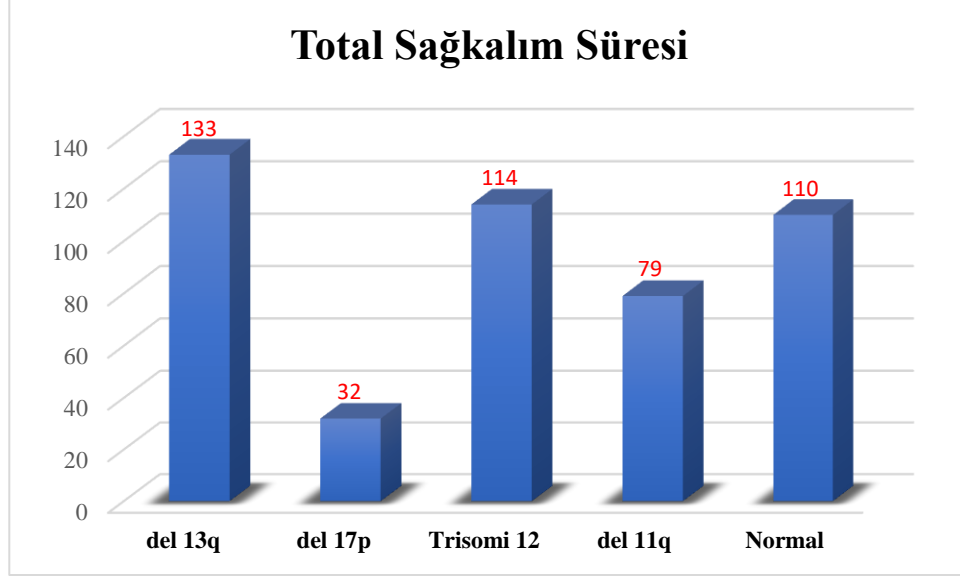
KLL'nin neoplastik hücreleri morfolojik olarak olgun B lenfositlerine benzemekle birlikte immünolojik, genetik ve fenotipik çalışmalarla bu hücrelerin pregerminal veya postgerminal B hücrelerinden kaynaklandığı gösterilmiştir (60). Normal B hücresinin olgunlaşması sırasında, immünoglobulin ağır zincirinin değişken bölgeleri somatik mutasyona uğrar. IgHV geninin kompleman belirleyici bölge (CDR)1 ve CDR2'de oluşan somatik mutasyonları germinal merkezde gerçekleşmektedir. KLL'de hastaların yaklaşık %60'ında $\geq 2\%$ oranında IgHV mutasyonu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda mutasyona uğramamış IgHV taşıyan B hücrelerinden gelişen KLL'nin daha hızlı seyirli olduğu, bu hastalarda tedaviye başlama süresinin daha kısa olup tedavi sonrası relaps riskinin daha yüksek olduğu

saptanmıştır. Gelişmiş telomeraz aktivitesi, sitidin deaminaz enziminin aşırı ekspresyonu, artan nükleer faktör- κ B (NF- κ B) aktivitesi, yüksek riskli genomik özellikler ve olumsuz biyolojik özellikler de mutasyona uğramamış IgHV ile ilişkilidir (31,37,61,62). Bununla birlikte, IgHV mutasyon durumunu saptamak teknik açıdan zahmetli olduğundan genellikle klinik çalışmalar için kullanılmaktadır.

ZAP-70 (zeta zincir ilişkili protein kinaz 70) NK ve T hücreleri tarafından eksprese edilen normal T hücre sinyalizasyonu için gerekli bir sinyal protein kinazdır. Normalde B hücrelerinde eksprese edilmemesine rağmen mutasyona uğramamış IgHV içeren KLL hücrelerinde aşırı eksprese edilir ve kötü prognoz göstergesidir (63–65). Ancak ZAP-70 için henüz belirli bir sınır değer tanımlanmamıştır.

CD38 de benzer şekilde KLL hücrelerinin yüzeyinde fazla eksprese edilen bir markırdır ve KLL hücrelerinde bulunan CD31, CD100 ve plexin B1 ile CD38'in etkileşimi ve upregülasyonu sonucu fibroblastlar aktifleşerek KLL hücrelerinin büyümesine olanak sağlamaktadır (31). CD38 pozitifliği KLL'de mutasyonsuz IgHV geni varlığı ile ilişkilidir ve kötü prognozu göstermesi açısından bağımsız bir risk faktörüdür (62,66,67). Bu iki prognostik faktör de yaygın olarak kullanılmakla birlikte uygulanabilirlikleri sınırlıdır. ZAP-70 proteinini akım sitometri ile ölçmek zordur ve tekrarlanabilme ihtimali düşüktür. ZAP-70 metilasyon durumunun ölçümü çok daha kesindir ancak yaygın olarak kullanılmaz. CD38 ekspresyonunu akım sitometri ile ölçmek daha kolaydır, ancak prediktif değeri yüksek değildir ve hastalık seyri boyunca değişebilmektedir (37).

KLL'de, IgHV mutasyon durumu dışında klinik olarak en güçlü prognostik faktör tekrarlayan sitogenetik anomalilerdir. FISH (fluorescent in situ hybridization) analizi ile tanımlanan bu anomaliler arasında en iyi karakterize edilenler 13q14.3 delesyonu, trizomi 12, 11q22.3 delesyonu ve 17p13.1 delesyonudur. 11q veya 17p delesyonu saptanan hastaların, normal karyotipe sahip olan veya 13q delesyonu olan hastalara göre daha düşük sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir (Şekil 3) (68).



Şekil 3. Sitogenetik anomalilerin toplam sağkalım ile ilişkisi

Açıklama: 17p delesyonu, 11q delesyonu, trisomi 12, normal karyotip ve 13q delesyonu olanlarda ortalama total sağkalım süresi; sırasıyla 32, 79, 114, 110, 133 ay olarak saptanmıştır (68).

Kaynak: Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 2000; 343: 1910-1916

13q delesyonu KLL'li hastaların yaklaşık %55'inde görülmekte olup en sık gözlenen sitogenetik anomalidir. İzole 13q delesyonu iyi prognoz ile ilişkilidir ve bu hastalarda tedaviye kadar geçen süre ve total sağkalımın daha uzun olduğu gösterilmiştir (68).

11q delesyonu ileri evre ve kemoterapi almayan KLL hastaların yaklaşık %25'inde, erken evre hastaların %10'unda saptanmıştır (69). Bu delesyonlar sıklıkla ATM genini barındıran 11q23 bandını kapsar. Ek olarak, 11 q delesyonu taşıyan hastalarda bulky lenfadenopati, hızlı progresyon ve azalmış toplam sağkalım (OS) görülmektedir (70). 11q delesyonunun kötü prognostik özelliklerinden bazılarının kemoimmünoterapi ile ortadan kalktığı görülmektedir (71).

Trisomi 12 KLL hastalarının %10-20'sinde saptanmıştır. KLL patogenezinde rol alan trizomi 12 taşıyan genler büyük ölçüde bilinmemektedir. Trisomi 12 saptanan KLL hastaları ve normal karyotipli KLL hastaları karşılaştırıldığında toplam sağkalım ve tedavisiz sağkalım sürelerinin benzer olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (72). Bununla birlikte Trizomi 12'nin prognostik önemi halen bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir (71).

17p delesyonu KLL hastalarında saptanan en kötü prognostik belirteçtir. Çoğunlukla (>%80) önemli bir tümör baskılayıcı gen olan TP53 mutasyonu ile birlikte görülmektedir. Kemoterapi almayan KLL hastalarının %5-8'inde saptanan 17p delesyonunun hızlı progresyon, standart tedavilere zayıf yanıt ve daha kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 17p delesyonu taşıyan KLL hastaları anti-CD20 antikorlarını da içeren kemoteraplere karşı belirgin bir direnç göstermektedir (73). TP53 mutasyonu KLL hastalarının %4-37'sinde saptanmış olup bazı çalışmalarda çok kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (74). 17p delesyonu olmayan vakalarda, TP53 mutasyonları çok daha nadir görülür, ancak kemoterapi cevabı ve OS üzerinde benzer şekilde zararlı bir etkiye sahiptir (Tablo 4) (71).

KLL'de tüm ekzom sekansını kullanarak yapılan son çalışmalar, bu hastalığın genomik haritasının karakterize edilmesini sağlamıştır. Yukarıda tarif edilen kromozomal değişikliklere ek olarak, toplam 44 tekrarlayan mutasyona uğramış gen ve 11 tekrarlayan somatik kopya numarası varyasyonu tanımlanmıştır (75). Bunlar NOTCH1, MYD88, TP53, ATM, SF3B1, FBXW7, POT1, CHD2, RPS15, IKZF3, ZNF292, ZMYM3, ARID1A ve PTPN11 genlerini içermektedir (76–78). Bu analizler toplu olarak RNA işlenmesi ve dışa aktarılması, MYC aktivitesi ve MAPK sinyalini KLL patogenezinde yer alan merkezi yollar olarak tanımlar (75). Ek olarak, DNA hasarında ve tamirinde sinyalin aktarılmasında kritik görevi olan proteinler sıklıkla rol oynar. İlginç olarak, hem del(17p) hem del (11q) ve TP53 ve ATM'de somatik mutasyonların inaktive edilmesi, DNA hasarı oluşturan kemoteraplere ikincil direnç gösteren hastalara destek sağlar (77,78). Ek olarak, 9p13 kromozomundaki mutasyonlar, B-lenfositte spesifik transkripsiyon faktörü PAX5'in ekspresyonunu azaltabilir (76).

Tablo 4. KLL'de Önemli Kromozomal Anomaliler ve Klinik Özellikler

Kromozomal Bozukluk	Klinik Özellik	Görülme Sıklığı (%)
Trisomi 12	Atipik morfoloji, orta düzey sonlanım	16
13q delesyonu	İzole bozukluk ise iyi sonlanım	55
11q delesyonu	Tedavisiz sağ kalım ve total sağkalım kısa, yaygın LAP	18
17p delesyonu	Tedavisiz sağ kalım ve total sağkalım kısa, Fludarabine dirençli	7
Normal Karyotip	İyi sonlanım	18

LAP: Lenfadenopati

Kaynak: Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. New England Journal of Medicine 2000; 343: 1910-1916

Uluslararası çalışma konsoryumu tarafından klinik, biyolojik ve genetik prognostik bilgilerin birleştirilmesi sonucu KLL Uluslararası Prognostik İndeks (CLL-IPI) olarak adlandırılan bir prognostik skora sistemi geliştirilmiştir. CLL-IPI için 5 bağımsız prognostik faktör belirlenmiştir. Bu faktörler TP53 disfonksiyonu (delesyon ve/veya mutasyonu), IgHV mutasyonel durumu, serum β 2 mikroglobulin düzeyi, klinik evre ve yaştır. Birinci basamak tedavi ajanları ve del(17p) ve TP53 mutasyonlarında kullanılan yeni ajanlar (idelalisib, ibrutinib, venetoclax vs) skorlamaya dahil edilmemiştir. Skora ve risk skalası şu şekildedir:

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

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

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

2.1.8 Tedavi

Tedavi öncesi hastalara yapılması gereken testler ve klinik değerlendirmeler aşağıda belirtilmiştir (45);

1. Fizik muayene: LAP boyutları ve lokalizasyonları, splenomegali ve hepatomegali varlığı ve boyutları
2. Performans durumu değerlendirmesi
3. Tam kan sayımı: Lökosit sayısı, mutlak lenfosit sayısı, hemoglobin, trombosit sayısı, retikülosit sayısı
4. Lenfosit immünofenotiplendirmesi (akım sitometri)
5. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi
6. Serum biyokimyasal testleri: Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, LDH, β 2 mikroglobulin, elektrolitler
7. Serum immünglobulin düzeyleri
8. Direk antiglobulin (Coombs) testi
9. Akciğer grafisi,
10. İnsan immün yetmezlik virusü (HIV) tespiti: Antilösemik tedavinin potansiyel immünsüpresif etkisi nedeniyle yapılması önerilmektedir.

11. Sitomegalovirus (CMV) viral yük: Alemtuzumab ve allojenik kök hücre nakli ile CMV enfeksiyonunun reaktivasyonu gerçekleşeceğinden tedavi süresince CMV viral yük monitorizasyonu ve gerektiğinde anti-CMV tedavisi önerilmektedir (79).
12. Hepatit B ve Hepatit C virüsü (HBV ve HCV) serolojisi: İmmünsüpresif ve myelosüpresif ajanlarla HBV ve HCV enfeksiyonunun reaktivasyonu olabileceğinden tedaviye başlamadan önce hastalar HBV ve HCV enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif olan kronik HBV taşıyıcılarına kemoterapiye başlamadan önce lamivudin gibi nükleozid analogları ile profilaksi tedavisi başlanmalıdır (80).
13. Klinik çalışmalar ve özel durumlarda tedavi öncesi yapılması önerilen ek testler ise:
 - a. Sitogenetik değerlendirme: periferik kan lenfositlerinden FISH ile del (13q), del (17p), del (11q), trisomi 12 ve del (6q) tayini
 - b. IgVH, CD38 ve ZAP-70 tayini
 - c. Tüm abdomen, pelvis ve toraks BT görüntülemesi: İlk değerlendirme ve sonrasındaki takip için kesinlikle yapılması gerekmez ancak klinik araştırmalarda yanıt değerlendirmesinin parçası olarak ve klinik pratikte açıklanamayan semptomları değerlendirmek amacıyla yapılır.

IWCLL kriterlerine göre KLL'de tedavi endikasyonları şunlardır (2):

1. Kemik iliği yetmezliğine bağlı gelişen ya da derinleşen anemi ve/veya trombositopeni
2. Masif (en az kosta altında 6 cm) ya da gittikçe artan ve semptomatik splenomegali
3. Masif (en az 10 cm çapında) ya da gittikçe artan ve semptomatik lenfadenopati
4. Lenfosit katlanma zamanı <6 ay olması ya da 2 ay içinde lenfosit sayısında %50'den fazla artış olması
5. Steroid veya diğer standart tedavilere iyi yanıt vermeyen OİHA ve İTP

6. Hastalığa bağlı semptomlar (6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı, ciddi yorgunluk, enfeksiyon olmadan 2 haftadan uzun süren 38°C üzerinde ateş veya 1 aydan uzun süren enfeksiyon olmadan gelişen gece terlemesi).

Mutlak lenfosit sayısı tek başına tedavi endikasyonu değildir. Lenfosit sayısı 30.000/ μ L'nin altında olan hastalarda LDT tek başına tedavi endikasyonu olarak kullanılmamalıdır. Hafif düzeyde stabil ve asemptomatik sitopenileri olan hastalar tedavisiz yakından izlenebilir. Ayrıca hipogammaglobulinemi ve/veya bir monoklonal gamopati varlığı, ve/veya sık enfeksiyon komplikasyonları tedavi endikasyonunun tanımlanmasında önemlidir.

KLL hastalarında uygun tedavi seçimi hastanın kemoterapi veya immünokemoterapi toleransına bağlıdır. Bu toleransın ölçütleri şunlardır;

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

Komorbid durumların varlığında, Alman KLL Çalışma Grubu (GCLLSG) tarafından CIRS (Kümülatif Hastalık Değerlendirme Skoru) skalası kullanılarak hastaların fiziksel performans durumuna göre tedavi modalitesi "go go", "slow go" veya "no go" olarak gruplandırılabilir (81). 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 kriterler sorgulanmalıdır:

- 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 olması) (82)

Komorbid hastalığı olmayan veya az olup CIRS skoru 6 veya daha düşük saptanan, kreatinin klirensi 70 mL/ dakika üzerinde olan, performansı iyi olan hasta grubu ‘uygun veya koş’ (fit or go-go) hastaları olarak değerlendirilir (Tablo 5). Bu grup hastalarda 1. basamakta fludarabin, sikfosfamid, rituksimab (FCR) kombinasyon tedavisi tercih edilmektedir. FC tedavisi ile kıyaslandığında tedaviye yüksek yanıt oranı (%90), progresyonsuz ve genel sağkalım süresinde elde edilen avantaj nedeniyle FCR kombinasyonu son dönemlerde standart tedavi haline almaktadır (83,84). Genç hasta grubunda FCR, R-bendamustine göre daha iyi yanıt oranları gösterirken 65 yaş üstü hasta grubunda yüksek toksisite nedeniyle R-bendamustin tercih edilebilmektedir (85).

Komorbidite yükü (CIRS skoru > 6) yüksek ve/veya kreatinin klirensi 70 ml/dakika altında olan ve KLL hastalarının büyük çoğunluğunu oluşturan diğer grup ise ‘uygun olmayan veya yürü’ (unfit or slow) şeklinde gruplandırılır (Tablo 5). Bu grupta yer alan KLL hastalarında alkileyici bir ajan olan klorambusil sık kullanılmaktadır. İyi oral kullanım, tolere edilebilirlik, düşük maliyet gibi avantajlarının yanında düşük tam yanıt oranı, progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım açısından yeni tedavi seçeneklerinin gerisinde olması, uzamış myelodisplazi ve akut myeloid lösemi riski nedeniyle 65 yaş altı hastalarda pek tercih edilmemektedir.

Tablo 5. KLL’de Birinci Basamak Tedavi Algoritması

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+Rituksimab (Allojenik KİT)
	"Slow go"	Yok	Klorambusil+ Obinutuzumab veya + Rituksimab veya + Ofatumumab veya İbrutinib
		Var	İbrutinib, Alemtuzumab,Rituksimab veya Ofatumumab

FCR: Fludarabin-Siklofosfamid-Rituksimab, BR: Bendamustin-Rituksimab, KİT: Kemik iliği transplantasyonu

Yüksek riskli olarak değerlendirdiğimiz, genellikle 17p delesyonu/TP53 mutasyonu olan hastalardan oluşan bir diğer grup için standart tedavi protokolü uygulanmamaktadır. Bu mutasyonu taşıyor olmak tek başına tedavi endikasyonu olmasa da progresif hastalık, tedaviye direnç, yüksek relaps oranı ile ilişkili olduğundan bu hastaların daha sık takip edilmesi ve endikasyon olduğu anda daha agresif tedavi edilmesi gerekir. Ek olarak bu hasta grubunda erken evrede allojenik kök hücre transplantasyonu düşünülüp, kısa sürede yanıt alınabilme becerisi en iyi olan yeni nesil ilaçlar tercih edilmelidir. Bu grup hastalarda FCR tedavisi verildiğinde kısmi yanıt alınsa da erken relaps görülmüştür. Anti CD52 monoklonal antikoru olan alemtuzumab, kemik iliği infiltrasyonu gerçekleşmiş hastalarda oldukça etkili olmakla birlikte büyük lenfadenopati (>5cm) varlığında yararı kısıtlıdır. Yüksek doz steroidlerle alemtuzumab kombinasyonu verildiğinde hastalarda genel yanıt oranında %90, tam yanıtta ise %65'lere kadar artış görülmüştür (86,87).

KLL’de relaps olan hastalarda yeniden sitogenetik analiz yapılarak 17p delesyonuna bakılması önerilmektedir. Genel olarak <70 yaşında olan ve başlangıç tedavisi sonrası 24 aydan fazla remisyonda kalan hastalara 2. basamak tedavide FCR veya BR rejiminin (araştırma aşamasında olan ilaçlarla kombine de edilebilir), klinik

çalışmalar dahilinde verilmesi önerilmektedir (31,88). Hastalar bu rejimlerle remisyona giriyorsa takipte gözlem yeterlidir, ancak 17p delesyonu olan veya 2. basamak tedavi sonrası CR elde edilemeyen hastalarda allojenik kök hücre nakli (AKİT) önerilmektedir (89). 70 yaş ve üzeri olan hastalarda relaps gelişmesi durumunda ise birinci basamakta kullanılan tedaviler veya BR ve diğer monoklonal antikor bazlı tedaviler denenebilir ancak toksisitesinden dolayı FCR önerilmemektedir (Tablo 6) (31).

Ofatumumab: İnsan tip 1 anti-CD20 monoklonal antikorudur. CD20'ye rituksimabdan farklı bir epitopla bağlanır. Rituksimaba dirençli KLL hücrelerini kompleman yoluyla sitotoksisiteyi indükleyerek öldürme özelliği vardır (90) Tek ajan olarak rituksimaba göre 17p delesyonu olan hastalarda daha etkilidir ancak bu etki alemtuzumaba göre daha düşüktür. 2009 yılında FDA tarafından relaps refrakter KLL tedavisi için onay almıştır (91).

Obinutuzumab: Humanize edilmiş 3. jenerasyon tip 2 CD20 IgG1 antikorudur. Antikor bağımlı sellüler sitotoksisite (ADCC) ve kaspaz bağımsız apoptoz indüksiyonu açısından rituksimaba göre daha üstündür (90). Ancak henüz KLL'de etkinliği ve güvenirliliği konusunda yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Yüksek Doz Metilprednisolon (HDMPZ): Relaps refraktör KLL'de kullanılan ve kötü sitogenetik profili olan hastalarda da etkili olduğu gösterilmiş bir tedavi rejimidir (92).

BCR Sinyal Sistemi Yolağı Kinaz İnhibitörleri: Fosfotidilinozitol-3 kinaz inhibitörleri (PI3K, idelasilib), bruton tirozin kinaz inhibitörleri (ibrutinib), dalak tirozin kinaz (Syk) inhibitörleri (fosfamatınib), Lyn tirozin kinaz inhibitörleri (dasatinib, befetinib) KLL tedavisinde etkinliği araştırılmakta olan ajanlardır. İbrutinib yüksek riskli, refrakter, relaps KLL tanılı hastalarda kullanımı için onaylanmıştır. İdelasilib ise 17p delesyonu taşıyan olgularda rituksimabla kombine şekilde 1.basamak tedavide ve refrakter/relaps tanılı hastalarda kullanılmaktadır (93).

Hematopoetik Kök Hücre Nakli: Hem otolog hem allojenik KİT relaps/refrakter KLL’de tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Ancak otolog KİT (OKİT)’in KLL’de kemoterapiye göre üstünlüğü gösterilememiştir. Allojenik KİT ise 17p delesyonu olan veya fludarabine dirençli relaps KLL’de tek potansiyel küratif tedavi olarak görünmektedir (89).

Radyoterapi: Büyük masif LAP ile seyreden, bası semptomlarına yol açan ve kemoterapiye yanıtız olgularda palyatif amaçlı kullanılmaktadır. KLL lenfositleri RT’ye hassastır ve düşük doz RT’ye LAP’lerin hızlı bir şekilde küçülmesi ile cevap verir. Ancak etkisi geçici olduğundan çoğu vakada sadece palyatif tedavi amaçlı kullanılmaktadır (94).

Tablo 6. KLL'de İkinci Basamak Tedavi Algoritması

1. Basamak Tedaviye Yanıt	Performans Durumu	Tedavi	
		Standart	Alternatif
Refrakter veya 2 yıl içinde progresyon	"Go go"	FCR, BR, İbrutinib, A-Deks,FA, Allo-KİT	Lenalidomid, BR
	"Slow go"	Tedaviyi değiştir	İbrutinib, İdelalisib, düşük doz FCR, A, BR, Lenalidomid, Ofatumumab
2 yıldan sonra progresyon	Hepsi	1. sıra tedavi ile devam	
A: Alemtuzumab, F: Fludarabin, R: Rituksimab, C: Siklofosfamid, B: Bendamustin, Deks: Deksametazon, KİT: Kemik iliği transplantasyonu			

2.1.9 Tedavi Yanıtı Değerlendirilmesi

Her kemoterapi siklusu öncesi hastalar hastalıklarının tedavi yanıtı için değerlendirilmelidir. Yanıt değerlendirmesi 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 değiştirmedeğinden her zaman önerilmemektedir. Sebebi bilinmeyen sitopenilerin varlığında kemik iliği değerlendirmesi endikedir.

Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI-WG) KLL çalışma grubu tarafından 1996'da yayınlanan tedaviye yanıt kriterleri ve yanıt değerlendirmesi 2008 ve daha sonra 2018 yılında uluslararası KLL çalışma grubu (IWCLL) tarafından revize edilmiştir (2).

1. Tam yanıt (CR): Tedavi bitiminden sonra en az 2 ay sürmek kaydıyla aşağıdaki kriterlerin tamamının karşılanması gereklidir;

- a. Periferik kandaki lenfosit sayısının $<4000/\mu\text{L}$ olması
- b. Fizik muayenede $>1,5$ cm boyutunda lenfadenopati saptanmaması
- c. Fizik muayenede hepatomegali veya splenomegali saptanmaması
- d. Konstitüsyonel semptomların olmaması
- e. Tam kan sayımında; dışarıdan büyüme faktörü verilmeden mutlak nötrofil sayısının (ANC) $>1500/\mu\text{L}$, trombosit sayısının $>100.000/\mu\text{L}$ ve transfüzyon veya eritropoietin vermeden Hb >11 g/dl olması

Yukarıdaki kriterlerin karşılanması durumunda klinik araştırmalarda CR diyebilmek için kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde çekirdekli hücrelerin en fazla $<30\%$ 'u lenfosit olmalı, lenfoid nodül bulunmamalı ve yaşa göre normosellüler olmalıdır. Lenfoid nodül bulunması durumunda rezidüel hastalık olarak kabul edilmelidir. Bu durumda hastanın cevabı nodüler kısmi yanıt (nodüler PR) olarak değerlendirilmektedir. Kemik iliği hiposellüler ise 4 hafta sonra veya tam kan sayımı normale dönünce tekrar yapılması gerekmektedir.

2. Kısmi Yanıt (PR): Kısmi yanıt diyebilmek için a, b, c kriterlerinin hepsini karşılamalı ve d kriterlerinden en az biri olmalıdır. Bu parameterlerin en az 2 ay

boyunca normal olması gerekmektedir. 1 aydan uzun süren konstitüsyonel semptomlar ise kaydedilmelidir;

- a. Lenfosit sayısının tedaviye başlamadan önceki değerinden \geq %50 azalması,
- b. Lenf nodu boyutlarının başlangıca göre \geq %50 azalması (başlangıçtaki en büyük lenf noduna göre veya en fazla 6 lenf nodunun toplam boyutuna göre), herhangi bir lenf nodunda büyüme olmaması veya yeni LAP ortaya çıkmaması,
- c. Hepatomegali ve splenomegalide başlangıç boyutlarına göre \geq %50 azalma olması,
- d. Tam kan sayımında dışardan büyüme faktörü verilmeksizin ANC>1500/ μ L, trombosit sayısı > 100.000/ μ L ya da başlangıç değerine göre % 50 artış, transfüzyon yapmadan ve dışarıdan eritropoietin verilmeksizin Hb >11 g/dl veya başlangıç değerine göre %50 artış olması (bu parametrelerden en az biri gereklidir).

3. Progresif Hastalık (PD): Aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması PD kararı için yeterlidir;

- a. Yeni LAP (<1,5 cm), yeni gelişen splenomegali, hepatomegali ve organ infiltrasyonu veya herhangi bir bölgenin başlangıç boyutlarına göre (uzun aksta) \geq %50 artış göstermesi
- b. Lenfosit sayısının başlangıç değerine göre en az %50 artması (\geq 5000 B lenfosit/ μ L olmak şartıyla)
- c. Daha agresif bir histolojiye dönüşüm (Richter sendromu gibi)
- d. KLL'ye bağlı sitopeni (anemi, trombositopeni, nötropeni) gelişmesi (tedavi sırasında gelişen sitopeniler hastalık progresyonu olarak değil tedavi yan etkisi olarak değerlendirilir). Tedavi bitiminden 3 ay sonra otoimmün sitopeniden bağımsız olarak Hb <10 g/dl veya başlangıç değerinden <2 g/dl, ve/veya trombosit sayısının başlangıç değerinden <%50 olması veya <100.000/ μ L olması durumunda hastalık progresyonu olarak değerlendirilmeli ve kemik iliği biyopsisi ile doğrulanmalıdır.

Stabil hastalık, CR ve PR kriterlerini karşılamayan ve progresif hastalık olarak değerlendirilemeyen hastalar için kullanılır ve yanıtız hastalık olarak kabul edilmektedir.

Tedavi başarısızlığı yanıtız kabul edilen her durum için kullanılır. Hasta CR ve PR olarak değerlendirilmediyse tedavi başarısız kabul edilmelidir.

Relaps hastalık terimi, öncesinde PR veya CR kriterlerine uyan ancak ≥ 6 ay sonra hastalık progresyon bulguları gösteren hastalar için kullanılır. Refrakter hastalık terimi ise tedaviye yanıtız olan veya tedavi bitiminden sonra 6 ay içinde hastalık progresyonu gösteren hastalar için kullanılır.

Minimal rezidüel hastalık (MRD) ise klinik çalışmalara dahil olan KLL hastaları için kullanılan bir terim olup klinik pratikte yeri yoktur. Kemoterapi sonrası tam remisyona giren hastalarda çok renkli akım sitometri ve kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile küçük malign klonlar taranabilmektedir. Klinik çalışmalar sonucunda yüksek miktarda MRD saptanan hastalarda progresyonsuz sağkalım ve total sağkalımın daha kısa olduğu gösterilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubunun Oluşturulması ve Veri Toplama

Çalışmaya 01.01.2005 – 01.03.2019 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği tarafından KLL tanısı almış veya takibe girmiş, tanı anındaki bilgileri hastane sistemimizde mevcut olan, tedavisi ve takibi hastanemizde yapılan hastalar alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri retrospektif, kesitsel olarak hastane elektronik bilgi yönetim sisteminden ve hasta dosyalarının taranması yoluyla elde edildi. KLL tanısı IWCLL kriterlerine göre tekrar değerlendirildi.

Hastaların KLL tanısının konulduğu ilk poliklinik başvurusunda yaş, cinsiyet, başvuruda hastalardan gönderilmiş olan tam kan sayımı parametrelerinden lökosit sayısı (WBC), mutlak lenfosit sayısı (ALC), mutlak monosit sayısı (AMC) değerleri kaydedildi.

Hastaların evrelendirilmesi Rai ve Binet evrelendirme sistemlerine göre yapılarak risk grupları belirlendi (Bkz. Tablo 3). Hastaların büyük bir kısmında yapılmış olan akım sitometri ile immünofenotipik değerlendirme sonuçları incelenerek prognostik önemi olan yüzey belirteçleri ve eğer yapılmışsa sitogenetik inceleme ve kromozom analizi sonuçları kaydedildi. Sitogenetik inceleme sonuçları da kendi arasında düşük (del13q), orta (trisomi 12) ve yüksek (del17p, del11q) olmak üzere risk gruplarına ayrıldı.

Hastalar tedavi alanlar ve almayanlar olarak gruplandırıldı. Birden fazla tedavi alan hastalar da aldıkları tedavi sayısına göre gruplandırılarak her basamak için hangi tedaviyi aldıkları, tedavi endikasyonları ve yanıt durumları değerlendirildi. Her hastanın tedaviye yanıtı IWCLL (uluslararası KLL çalışma grubu) kriterlerine göre tam remisyon (CR), kısmi remisyon (PR) ve progresif hastalık (PD) olarak sınıflandırılarak kaydedildi. Tüm hasta gruplarında ALC değeri AMC'ye bölünerek LMR değeri hesaplandı. LMR cut-off değeri medyan değer baz alınarak belirlendi.

Hasta kayıt sisteminden hastaların son başvuru tarihi ve dosyalarından klinik izlemleri 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.

Sağ kalım analizi yapılırken bazı kavramlar şu şekilde tanımlandı:

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

2. Progresyonsuz Sağkalım (PFS): Tanı tarihinden hastalık progresyonuna veya relapsa kadar geçen süre, hiç tedavi almayanlarda ise son kontrol tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen süre.

3.2 İstatistiksel Yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile ölçülmüştür. Nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Sağkalım analizinde Kaplan Meier (Log-rank) metodu kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.3 Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 1706 karar no ile 15/02/2019 tarihinde onaylanmıştır (Ek-1).

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik Özellikleri ve Tanı Anındaki Klinik Özellikleri

Çalışmaya alınan toplam 173 hastanın 109'u (%63) erkek, 64'ü (%37) kadındı. Erkek/ kadın oranı 1.7/1 olarak hesaplandı. Yaşları 35-85 arasında değişen hastaların ortanca yaşı 66 olarak hesaplandı. Hastaların %46'sının 65 yaş ve öncesinde tanı almış olduğu görüldü. Hasta popülasyonunun %19,6'sı ise 55 yaş altındaki bireylerden oluşmaktaydı (Tablo 7).

Rai evrelemesine göre hastaların 44'ü (%25.4) evre 0; 52'si (%30.1) evre I; 32'si (%18.5) evre II; 28'i(%16.2) evre III ve 17'si (%9.8) evre IV grubundaydı. Hastaların modifiye Rai evrelemesine göre risk grupları incelendiğinde 44 (%25.4) hasta düşük risk, 84 (%48.6) hasta orta risk, 45 (%26) hasta ise yüksek risk olarak değerlendirildi. Binet evrelemesine göre ise hastaların 100'ü (%57.8) evre A, 53'ü (%30.6) evre B, 20'si (%11.6) evre C olarak görüldü (Tablo 7).

Tedavi (kemoterapi) alan ve almayan hastalar iki gruba ayrıldı. 173 hastadan %57.8'i (100) tedavisiz izlenmekte; %42,2'si (32) ise tedavi almaktaydı. Tedavi alan hastalar ise aldığı tedavi basamak sayısına göre sınıflandırıldı. Buna göre hastalardan %76.7'si 1 veya 2 basamak tedavi almışken, %23.3'ü 3 veya daha fazla tedavi almış olarak saptandı. Tedavi alan hastalar arasında tedaviye yanıt verenlerin oranı %57.8 (100) iken, ilk tedaviye yanıt verenlerin oranı %28.8 (21) olarak görüldü. Tüm hastalar arasında (tedavi alan veya almayan) progresyon görülme oranı ise %25.4 (44) olarak saptandı (Tablo 7).

Çalışmaya alınan hastaların ortanca periferik kan lenfosit sayısı 27.600/ μ L, minimum lenfosit sayısı 3.930/ μ L, maksimum lenfosit sayısı 315.000/ μ L olarak hesaplandı. Tanı anında ortanca mutlak lenfosit sayısı (ALC) 21.540/ μ L (1.500-282.000/ μ L), ortanca mutlak monosit sayısı (AMC) 790/ μ L (10-19.000/ μ L) olarak hesaplandı. Tüm hastalarda ALC/AMC formülü kullanılarak lenfosit monosit oranı (LMR) hesaplandı. LMR ortanca değeri 26,7 (0,66-2466,5) olarak hesaplandı ve çalışmamızın cuttoff değeri 26 olarak belirlendi (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların Demografik ve Genel Klinik Özellikleri

Kategori		Aralık	Medyan	Ort.±s.s./n-%	
Yaş (yıl)		35 - 85	66	65,5 ±	10,3
Cinsiyet	Erkek			109	63,0%
	Kadın			64	37,0%
WBC x 10 ⁹ /L		3,93 - 315,0	27,6	46,4 ±	54,1
ALC x 10 ⁹ /L		1,5 - 282,1	21,54	37,9 ±	49,0
AMC x 10 ⁹ /L		0,01 - 19,0	0,79	1,5 ±	2,4
LMR		0,66 - 2464,5	26,7	121,5 ±	344,5
Rai	0			44	25,4%
	I			52	30,1%
	II			32	18,5%
	III			28	16,2%
	IV			17	9,8%
Binet	A			100	57,8%
	B			53	30,6%
	C			20	11,6%
Sitogenetik analiz	(+)			123	71,1%
	(-)			50	28,9%
Del (13q14)	(-)			68	64,8%
	(+)			37	35,2%
Del (11q)	(-)			90	88,2%
	(+)			12	11,8%
Del (17p)	(-)			108	90,8%
	(+)			11	9,2%
Trizomi 12	(-)			78	80,4%
	(+)			19	19,6%
Tedavi durumu	(-)			100	57,8%
	(+)			73	42,2%
Tedavi sayısı	1 veya 2			56	76,7%
	≥3			17	23,3%
Takip Süresi (ay)		0,03 - 166,2	35,50	39,12 ±	30,9
Tedaviye yanıt	(-)			100	57,8%
	(+)			73	42,2%
İlk Tedaviye Yanıt	(-)			21	28,8%
	(+)			52	71,2%
Progresyon	(-)			129	74,6%
	(+)			44	25,4%
Son Durum	Yaşıyor			146	84,4%
	Exitus			27	15,6%

Hastalarımızdan 123'üne (%71,1) FISH yöntemiyle yapılan sitogenetik analiz sonuçları incelendiğinde 11 (%9,2) hastada 17p delesyonu, 37 (%35,2) hastada 13q14 delesyonu, 12 (%11,8) hastada 11q delesyonu ve 19 (%19,6) hastada trisomi 12 anomalisi saptandı. Ayrıca sitogenetik analiz yapılan hastalar arasında tümünde negatif olarak sonuçlanan t(11;14) ve 13q34 delesyonu istatistik olarak anlamlı olmadığından çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların medyan takip süresi 35,5 ay (0,03-166,2) olarak bulundu. Çalışma sürecinde hastaların %84,4'ü (146) hayatta iken %26'sı (27) exitus ile sonuçlandı (Tablo 7).

4.2 LMR ile Klinik ve Laboratuvar Bulguların İlişkisi

Çalışmamızda LMR cut-off değeri medyan LMR değerine göre 26 olarak belirlendi. Seksen altı (86) hastada LMR \leq 26 iken, 87 hastada LMR $>$ 26 saptandı. Hasta grupları cinsiyete göre karşılaştırıldığında kadın ve erkeklerde LMR değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. LMR ile cinsiyet ilişkisi

		LMR			P
		Min - Max	Medyan	Ort.±s.s.	
Cinsiyet	Erkek	1,4 - 1925,0	28,1	127,7 ± 294,9	0,359 ^m
	Kadın	0,7 - 2464,5	25,6	112,8 ± 419,5	

^m Mann-whitney u test

Korelasyon analizi sonucunda LMR ile yaş arasında anlamlı ($p > 0,05$) korelasyon gözlenmezken WBC değeri ve lenfosit sayısı arasında anlamlı ($p < 0,05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir. LMR ile monosit sayısı arasında anlamlı ($p < 0,05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. LMR ile Rai evreleri arasında anlamlı ($p < 0,05$) pozitif korelasyon gözlenmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. LMR ile Klinik Özelliklerin Korelasyon Analizi

		Yaş	WBC	Lenfosit	Monosit	Rai
LMR	r	0,030	0,474	0,525	-0,438	0,312
	p	0,694	0,000	0,000	0,000	0,000

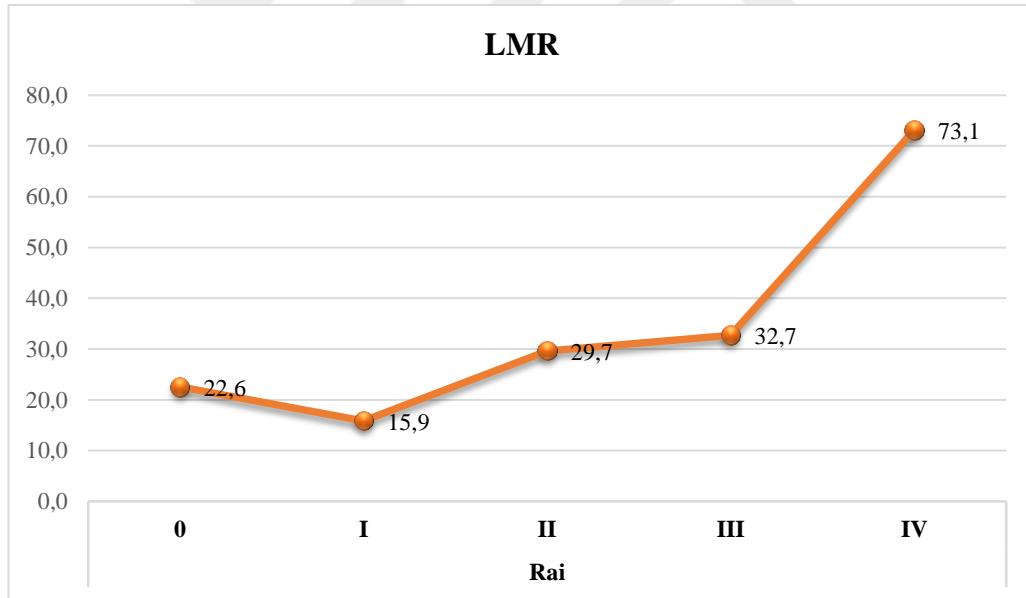
Spearman Korelasyon

LMR ile Rai evreleri arasındaki ilişki incelendiğinde Rai evre 0 olan hastalarda medyan LMR 22,6; evre I'de 15,9; evre II'de 29,7; evre III'de 32,7, evre IV'te 73,1 olarak hesaplandı ve Rai evresi arttıkça LMR'nin anlamlı ($p < 0.05$) artış gösterdiği görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. LMR ile Rai Evreleri Arasındaki İlişki

	LMR			P
	Min - Max	Medyan	Ort.±s.s.	
0	4,9 - 950,0	22,6	48,3 ± 141,3	0,000 ^K
I	0,7 - 734,0	15,9	63,3 ± 125,3	
II	1,4 - 567,9	29,7	62,2 ± 101,6	
III	5,4 - 2464,5	32,7	325,8 ± 707,3	
IV	10,9 - 1519,3	73,1	264,3 ± 424,2	

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)



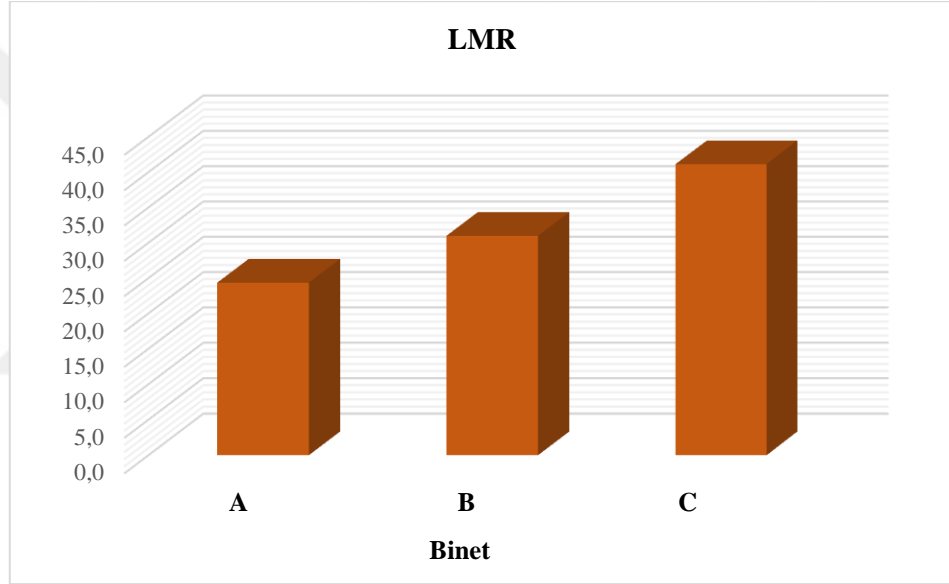
Şekil 4. LMR ile Rai Evresinin İlişkisi

LMR ile Binet evreleri arasındaki ilişki incelendiğinde evre A'da medyan LMR 24,4; evre B'de 31,0; evre C'de 41,1 olarak saptandı. Binet evre C'de LMR'nin evre A'dan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek olarak görüldü. Binet evre B'de ise LMR evre A ve C'den anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklı bulunmamıştır (Tablo 11) (Şekil 5).

Tablo 11. LMR ile Binet Evresi Arasındaki İlişki

		LMR			P
		Min-Max	Medyan	Ort.±s.s.	
Binet	A	0,7 - 950,0	24,4	57,7 ± 130,0	0,008 ^K
	B	1,4 - 2326,0	31,0	161,4 ± 404,4	
	C	10,9 - 2464,5	41,1	334,7 ± 681,7	

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)



Şekil 5. LMR ile Binet Evresinin ilişkisi

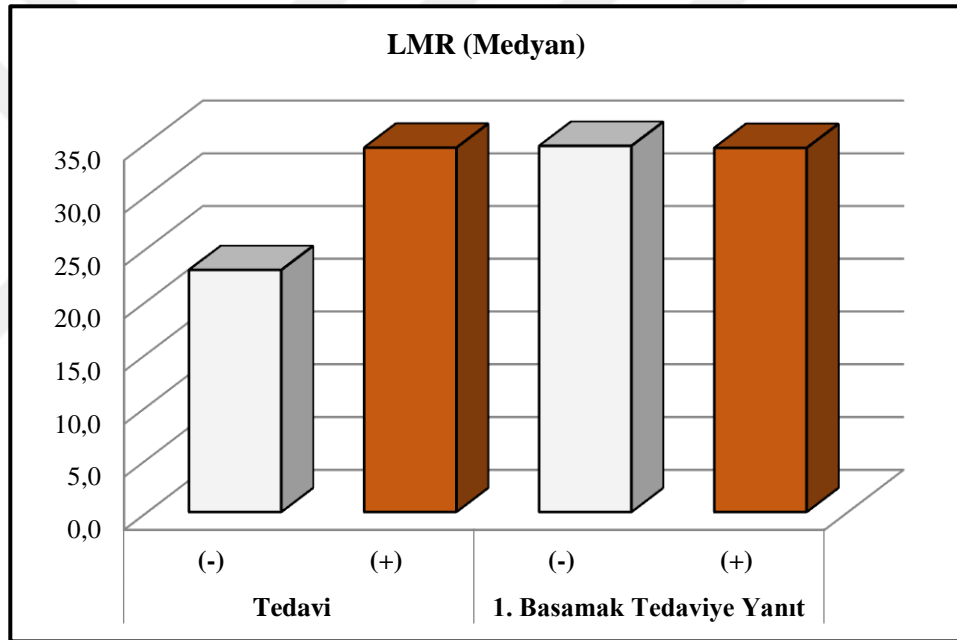
4.3 LMR ile Tedavi Yanıtı İlişkisi

Tedavi alan grupta LMR değeri tedavi almayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek bulunmuşken birinci basamak tedaviye yanıt olan ve olmayan grupta LMR değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 12) (Şekil 6).

Tablo 12. LMR ile tedavi yanıtı ilişkisi

		LMR			P
		Min - Max	Medyan	Ort.±s.s.	
Tedavi	(-)	0,7 - 2326,0	22,9	111,6 ± 351,5	0,028 ^m
	(+)	1,4 - 2464,5	34,5	135,1 ± 336,5	
1. Basamak Tedaviye Yanıt	(-)	1,4 - 811,0	34,7	102,5 ± 183,5	0,893 ^m
	(+)	2,4 - 2464,5	34,5	148,3 ± 382,1	

^mMann-whitney u test



Şekil 6. LMR ile tedavi yanıtı ilişkisi

Takibi sırasında herhangi bir dönemde hastalık progresyonu görülen grupta LMR değeri progresyon görülmeyen gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Buna ek olarak eksitus ile sonuçlanan olgularda da LMR değeri yaşayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksek saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. LMR ile Progresyon İlişkisi

		LMR			P
		Min - Max	Medyan	Ort.±s.s.	
Progresyon	(-)	0,7 - 2464,5	24,6	102,1 ± 321,4	0,022 ^m
	(+)	1,4 - 2326,0	43,2	178,3 ± 403,3	
Son Durum	Yaşıyor	0,7 - 2464,5	25,0	110,1 ± 320,8	0,049 ^m
	Eksitus	2,4 - 2326,0	57,4	183,2 ± 454,1	

^mMann-whitney u test

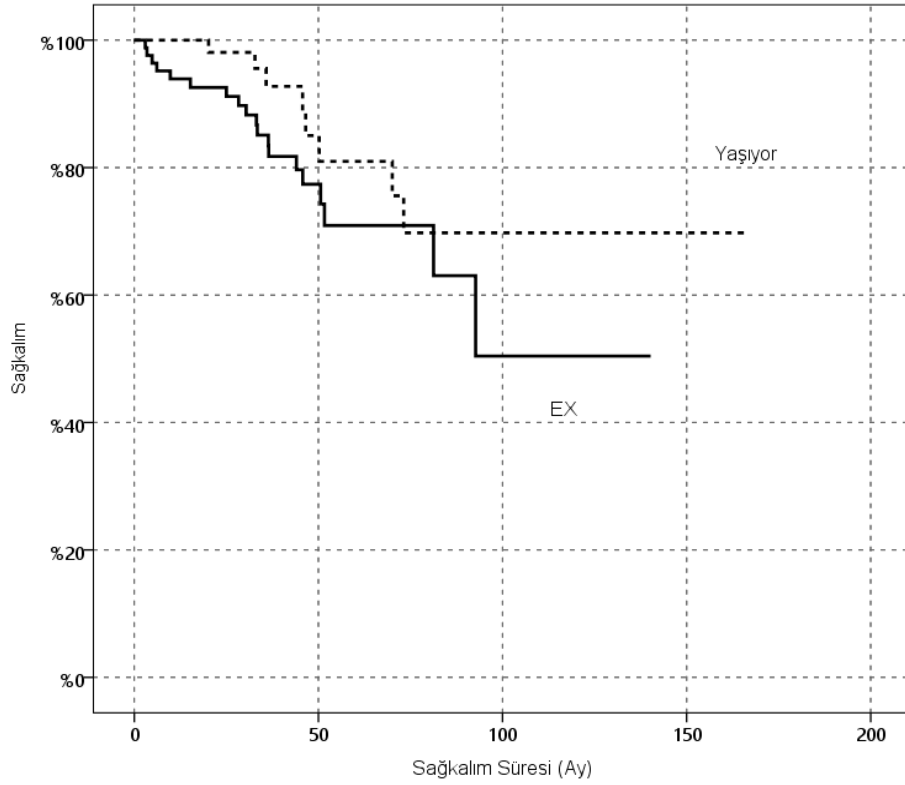
4.4 LMR ve Sağkalım İlişkisi

LMR ile toplam sağkalım (OS) ilişkisi incelendiğinde LMR \leq 26 olanlarda OS 131,8 (%95 CI:110,9-152,7, $p>0,05$), LMR $>$ 26 olan grupta OS 98,1 ay (%95 CI:81,0-115,2, $p>0,05$) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızda toplam sağkalım (OS) süresi tüm hastalarda 120,6 ay olarak hesaplandı (Tablo 14) (Şekil 7).

Tablo 14. LMR ve Toplam Sağkalım (OS)

	Toplam Sağkalım (OS) (Ay)	%95 Güven Aralığı	p
LMR \leq 26	131,8	110,9 - 152,7	0,111
LMR $>$ 26	98,1	81,0 - 115,2	
Toplam	120,6	104,6 - 136,5	

Kaplan-Meier (Log-Rank)



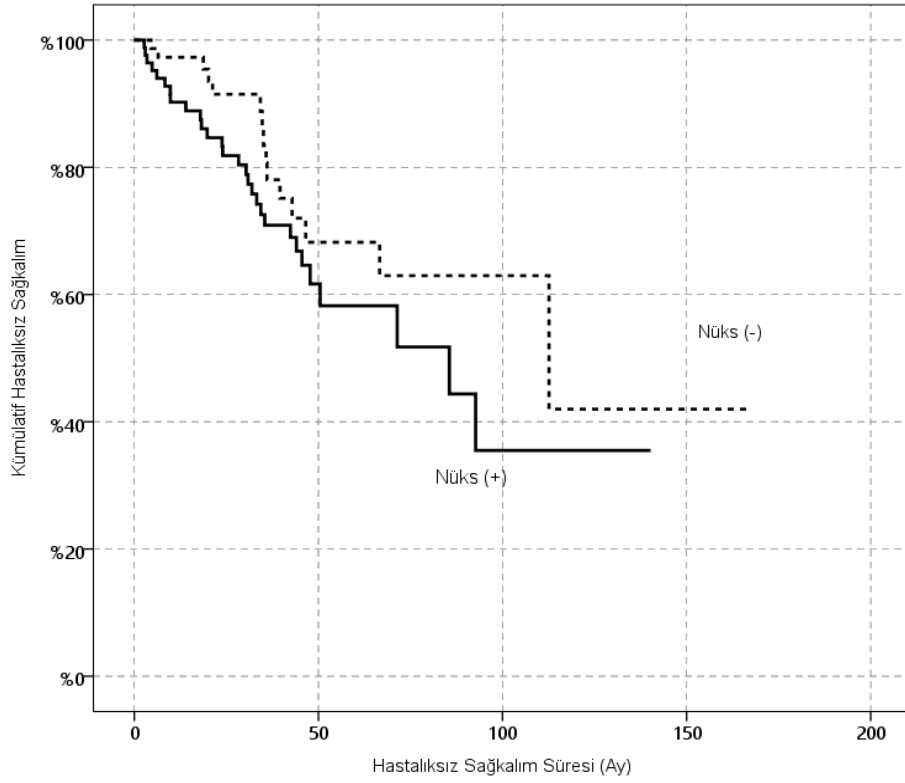
Şekil 7. LMR ile Toplam Sağkalım (OS) İlişkisi

LMR ile progresyonsuz sağkalım (PFS) ilişkisi incelendiğinde LMR \leq 26 olanlarda PFS 107,2 ay (%95 CI:81,6-132,8, $p>0,05$), LMR $>$ 26 olan grupta ise PFS 80,6 ay (%95 CI:64,2-97,0, $p>0,05$) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızın ortanca progresyonsuz sağkalım (PFS) değeri 96,5 ay olarak hesaplandı (Tablo 15) (Şekil 8).

Tablo 15. LMR ve Progresyonsuz Sağkalım (PFS)

	Progresyonsuz Sağkalım (PFS) (Ay)	% 95 Güven Aralığı	p
LMR \leq 26	107,2	81,6 - 132,8	0,110
LMR $>$ 26	80,6	64,2 - 97,0	
Toplam	96,5	78,8 - 114,1	

Kaplan-Meier (Log-Rank)



Şekil 8. LMR ile Progresyonsuz Sağkalım (PFS) İlişkisi

4.5 LMR ile Sitogenetik Prognostik Faktörlerin İlişkisi

FISH ile sitogenetik analiz yapılan hastalarda saptanan 13q14 delesyonu, 17p delesyonu, 11q delesyonu ve Trisomi 12 pozitifliği ile LMR ilişkisi incelendiğinde 13q14 delesyonu olanlarda medyan LMR 27,9 iken 13q14 delesyonu saptanmayanlarda 25,8 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). 11q delesyonu olanlarda medyan LMR 27,3 iken 11q delesyonu olmayanlarda 26,5 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). 17p delesyonu, olanlarda medyan LMR 27,1 iken 17p delesyonu saptanmayanlarda 26,3 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Trisomi 12 anomalisi olanlarda medyan LMR 34,5 iken olmayanlarda 24,2 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Sitogenetik analiz yapılan grupta medyan LMR 24,6 iken yapılmayan grupta 31,7 saptandı ve LMR değeri ile sitogenetik analiz arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. LMR ile Sitogenetik Prognostik Faktörlerin İlişkisi

		LMR			P
		Min - Max	Medyan	Ort.±s.s.	
Sitogenetik analiz	(+)	1,4 - 2464,5	24,6	132,9 ± 366,0	0,739 ^m
	(-)	0,7 - 1925,0	31,7	93,5 ± 286,1	
Del (13q14)	(-)	2,5 - 2326,0	25,8	95,3 ± 299,8	0,763 ^m
	(+)	2,4 - 950,0	27,9	71,5 ± 163,2	
Del (11q)	(-)	2,5 - 2326,0	26,5	94,7 ± 279,1	0,611 ^m
	(+)	10,9 - 156,7	27,3	46,1 ± 45,7	
Del (17p)	(-)	1,4 - 2464,5	26,3	118,1 ± 351,2	0,971 ^m
	(+)	3,7 - 110,7	27,1	48,4 ± 43,7	
Trizomi 12	(-)	2,4 - 2326,0	24,2	87,9 ± 283,1	0,413 ^m
	(+)	4,3 - 151,6	34,5	45,2 ± 39,5	

^mMann-whitney u test

5. TARTIŞMA

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) genellikle monoklonal orjinli olan fonksiyonel olarak yetersiz lenfositlerin kan, kemik iliği, lenf düğümleri, dalak ve diğer lenfatik organ ve dokularda progresif birikimi ile karakterize kronik lenfoproliferatif bir hastalıktır. Batı toplumlarında tüm lösemilerin yaklaşık %25-30'unu oluşturmakta olup erişkinlerde en sık görülen lösemi tipidir (1,12).

Kronik Lenfositik Lösemi değişken klinik özelliklere sahip bir hastalık olup daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkmakla birlikte sık yapılan kan tetkikleri ile erken evre ve minimal semptomları olan genç hastaların oranı da artmaktadır. KLL prognozu oldukça değişken bir hastalıktır ve hastaların klinik davranışlarındaki bu heterojenite, hekimlerin hangi hastaların erken veya daha agresif bir tedavi stratejisinden faydalanabileceğini doğru bir şekilde tanımlamasını ve hastalara ilgili prognostik bilgileri vermesini zorlaştırır. Yeni tedavi rejimlerinin potansiyel etkinliği ve hastaları doğru zamanlarda tedavi etmek amacıyla, kötü prognozu olan hastaları tanımlamak için parametreler geliştirilmiştir. Oluşturulan yeni tedavi protokolleri ve tedaviye erken başlamayı gerektiren kötü prognostik faktörlerin belirlenmesi ile KLL'li hastalarda sağkalım süresi uzamaktadır.

Risk sınıflandırması modelleri, klinik evrelemeden (Rai ve Binet), biyolojik ve genetik özellikleri (kanda lökosit sayısı, LDT, timidin kinaz, LDH, IgHV, CD38, ZAP-70, β 2 mikroglobulin, del17p, del11q, del13q gibi kromozomal anomaliler) içerecek şekilde temel parametrelerin kullanılmasına doğru ilerleme göstermiştir. Fakat bu prognostik faktörlerin uygulanması nispeten pahalı ve zaman alıcı olup, bu ölçümler yalnızca belirli hastanelerde veya dış laboratuvarlarda yapılabilmektedir. Bu nedenle KLL'li hastaları tanı sırasında uygun risk gruplarına kolay ve doğru bir şekilde sınıflandırılabilen ek prognostik faktörlerin tanımlanması hastalık yönetimi için oldukça önemlidir.

Lenfosit sayısının monosit sayısına bölünmesiyle hesaplanan lenfosit / monosit oranı (LMR) inflamatuvar bir biyomarkerdir. LMR konak immün sistemi (ALC) ve tümör mikroçevresi (AMC) arasındaki denge ile ilgili prognostik bilgi vermektedir. ve basit, ucuz ve kolay uygulanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda düşük LMR düzeyi meme kanseri (95), pankreas adenokarsinomu (96,97), epitelyal over kanseri (98), özefageal skuamöz hücreli kanser (99), nazofarengeal kanser (100), kolorektal kanser (101,102) ve hepatosellüler karsinom (103) olmak üzere çeşitli kanserlerde düşük sağkalım ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte düşük LMR'nin hodgkin lenfoma (104–106), diffüz büyük B hücreli lenfoma (107–109), folliküler lenfoma (110,111), ektranodal NK/T hücreli lenfoma (112), anaplastik büyük B hücreli lenfoma (113) ve multiple myeloma (114) hastalarında düşük OS, düşük PFS ve kötü prognoz ile ilişkili bağımsız bir prognostik faktör olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Ancak literatürde KLL hastalarında LMR ile ilgili yapılmış bir çalışma olmayıp çalışmamız literatürdeki ilk çalışmadır. KLL lenfositözün ön planda olduğu yüksek lenfosit sayıları ile prezente olan bir lenfoproliferatif hastalık olduğu için biz bu çalışmalardan farklı olarak KLL hastalarında LMR arttıkça sağkalım süresinin kısılacacağı ve kötü prognoz görüleceği tezi ile çalışmamızı gerçekleştirdik.

KLL tanılı 173 hasta incelendiğinde hastaların %63'ünün erkek, %37'sinin kadın olduğu görüldü. Erkek/kadın oranı 1.7/1 olarak saptandı. ABD'nin yıllık sağlık verilerini yayınladığı SEER (The Surveillance, Epidemiology and End Results) veri programında bizim çalışmamızla benzer olarak KLL'de erkek/kadın oranı 1.9/1 saptanmıştır (1). Pamuk ve arkadaşlarının 2004 yılında yapmış olduğu Trakya Üniversitesi'nde takip edilen KLL hastalarının özelliklerinin incelendiği çalışmanın sonuçlarına göre de erkek/kadın oranının 1,5/1 olarak saptanmıştır (13). 2012'de Dokuz Eylül Üniversitesi'nde takip edilen KLL'li hastalarının klinik özelliklerinin incelendiği Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre ise hastaların %52,6'sının erkek ve %47,4'ünün kadın olduğu görülmüştür (115). Çalışmamız bu yönden Avrupa ve ABD ülkeleri ve ülkemizdeki sonuçlar ile benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 66 olarak hesaplandı. ABD ülkelerinde ortalama yaş 70 bulunurken Avrupa ülkelerinde 72 olarak belirtilmiştir(1,116). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise ortalama yaş 63 olarak saptanmıştır (13,115). Hasta popülasyonumuzun %19,6'sı 55 yaş altındaki bireylerden oluşmaktayken, ülkemizde yapılan başka bir çalışmada bu oran %24 ve Avrupa ülkelerinde ise yaklaşık %10 olarak saptanmıştır (115,116). Bu durum gözönünde bulundurulduğunda ortalama yaşın ABD ve Avrupa'ya göre düşük olmasının sebeplerinden biri ülkemizin genç nüfus oranının daha yüksek olması olabilir.

Tadmor ve arkadaşlarının 2015'de yaptığı bir çalışmada İtalya ve İsrail'de 1458 yeni tanıli klasik HL'lı hasta retrospektif olarak incelenerek AMC ve LMR'nin prognostik bir parametre olarak etkisi araştırılmış. LMR cut-off değeri 2.1 olarak alınmış. Multivaryatif analiz sonucu hem AMC'nin hem de LMR'nin PFS için prognostik değeri olduğu görülmüş, fakat OS için sadece nodüler sklerozan tip ve AMC >750/mm³ olan hastaların ilişkisi doğrulanmış (106).

Zhou ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı bir çalışmada 173 DBBHL tanıli hastada tanı sırasında ve birinci basamak tedavi tamamlandıktan sonra tanı anındaki LMR değerleri retrospektif olarak incelendiğinde LMR <3.2 olan hastaların, LMR ≥ 3.2 olanlara göre anlamlı derecede daha düşük PFS ve OS ile ilişkili olduğu saptanmış. Birinci basamak tedavi tamamlandıktan sonra artmayan LMR değerleri kısa OS için bağımsız bir belirleyici faktör olarak tamamlanmış (108).

Wang ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı çalışmada DBBHL tanıli 355 hastanın klinikopatolojik verileri ve sağkalım bilgileri retrospektif olarak incelenmiş. Düşük LMR (<2.71) olumsuz OS ve PFS ile ilişkili bulunmuş. Sonuçta düşük LMR'nin zayıf bir immün sistem yanıtına yol açtığı ve DBBHL için bir kötü prognoz belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmüş (109).

Belotti ve arkadaşlarının 2015'te yaptığı bir çalışmada ise Rituksimab içerikli tedavi alan 137 DBBHL tanılı, 132 FL tanılı hasta retrospektif olarak incelenerek tanı anındaki LMR'nin prognostik parametre olarak etkisi incelenmiş. LMR cut-off değeri DBBHL için 2.4, FL için 2 olarak belirlenmiş. DBBHL hastalarında LMR <2.4 olanlarda daha kısa 2 yıllık PFS görülmüş, fakat OS ve tam tedavi yanıtı ile anlamlı ilişki saptanmamış. FL hastalarında ise LMR >2 olanlarda tedaviye başlama süresi daha uzun bulunmuş. Sonuç olarak LMR, DBBHL ve FL hastalarının uzun dönem klinik sonuçlarını daha iyi tanımlamak için kullanılabilecek basit bir araç olarak değerlendirilmiş (111).

Çalışmamızda ise LMR cut-off değeri medyan değer baz alınarak 26 olarak kabul edildi. DBBHL ve HL başta olmak üzere diğer hematolojik malignitelere yapılan çalışmalar incelendiğinde LMR cut-off değerinin 2-6 arasında değişmekte olduğu görüldü (97-106). Bizim çalışmamızda ise cut-off değerinin daha yüksek olmasının KLL hastalarının başvuru anındaki lenfosit sayısı aralığının diğer hematolojik malignitelere göre daha geniş (3.930-315.000/ μ L) olması ile ilişkili olduğu düşünüldü (Bkz. Tablo 6).

Çalışmamızda LMR ile yaş, cinsiyet, WBC, mutlak lenfosit ve monosit sayısı, Rai ve Binet evreleri gibi klinik parametreler arasında yapılan korelasyon analizinde yaş, lenfosit sayısı, Rai evresi, Binet evre A ve C'de pozitif korelasyon izlenmişken monosit sayısı ile beklendiği gibi negatif korelasyon izlenmiştir. Tedavi alan grupta almayanlara göre, progresyon olan hastalarda olmayanlara göre, eksitus olan olgularda yaşayan hastalara göre daha yüksek LMR (>26) görülmesi diğer çalışmaların aksine KLL'de yüksek LMR'nin kötü prognostik bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Eksitus ile sonuçlanan olgularda mortalite sebeplerine ölüm bildirim sistemi üzerinden ulaşamaması ve dosya kayıtlarının yetersiz olması nedeniyle bu açıdan yeterli analiz yapılamamıştır. Çalışmamızda ek olarak KLL'de prognostik belirteç olarak en sık kullanılan kromozomal anomaliler (del13q14, del11q, del17p ve trizomi 12) ile LMR ilişkisi ayrı ayrı incelenmiş fakat hiçbirinde anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bunun nedeni rutin olarak her hastada kromozomal analiz yapılmaması nedeniyle çalışmaya alınan hastaların sadece

%71.1'inde bu anomalilerin incelenmesi ve hasta sayısı yetersizliği olabilir. Çalışmanın daha gcl sonuç vermesi için daha geniş kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızı sınırlayan birkaç önemli faktör vardır. Literatürde KLL hastalarında yapılmış ilk çalışma olduğu için LMR için belirli bir eşik değerinin olmaması nedeniyle medyan LMR'yi eşik değer olarak kabul etmemiz ve hastaların tanı sırasındaki lenfosit sayısı aralığının geniş olması nedeniyle diğer çalışmalardan daha yüksek bir eşik değere göre ulaşmamız çalışma sonucumuzu etkilemiş olabilir. Uygun eşik değer bulmak için KLL hastalarında LMR ile ilgili daha çok çalışma yapılması gerekmektedir. Diğer hematolojik malignitelerde düşük LMR ile kısa sağkalım ilişkisi gösterilmişken bizim çalışmamızda hasta popülasyonumuzun özelliği nedeniyle tam tersine yüksek LMR ile kısa sağkalım arasında ilişki olabileceği düşüncesi ile yola çıkılmıştır, bu nedenle beklendiği gibi farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bununla birlikte çalışmamızın retrospektif olması gücünü düşürmektedir. LMR'nin KLL'de prognostik gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için daha fazla hasta sayısını içeren, çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Lenfosit monosit oranı arttıkça KLL hastalarında kötü prognoz, azalmış tedavi yanıtı, artmış nüks ve azalmış sağkalım görülebileceği teziyle yaptığımız çalışmada $LMR \leq 26$ ve $LMR > 26$ grupları arasında; ilk basamak tedavi yanıtı ve sağkalım açısından fark saptanmamıştır. Bununla birlikte tedavi alan, progresyon görülen ve eksitus ile sonuçlanan olgularda ve Rai ile Binet evresi yüksek olanlarda yüksek LMR saptanması LMR'nin prognostik bir gösterge olarak kullanılabilceğini düşündürmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Chronic Lymphocytic Leukemia - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [cited 2019 Oct 31]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2745–60.
3. 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 Dec 2;116(23):4771–6.
4. Parikh SA, Leis JF, Chaffee KG, Call TG, Hanson CA, Ding W, et al. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia: Natural history, clinical correlates, and outcomes. *Cancer*. 2015 Sep 1;121(17):2883–91.
5. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975 Aug;46(2):219–34.
6. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981 Jul 1;48(1):198–206.
7. Shanafelt TD, Geyer SM, Kay NE. Prognosis at diagnosis: integrating molecular biologic insights into clinical practice for patients with CLL. *Blood*. 2004 Feb 15;103(4):1202–10.
8. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5019–32.
9. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375–90.
10. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2004 Jul;13(3):279–87.
11. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, 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 Apr 1;3(4):524–48.
12. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7–34.
13. 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 Mar;97(3):240–5.

14. Pamuk GE, Pamuk ON, Soysal T, Ongören S, Başlar Z, Ferhanoglu B, et al. An overview of young CLL patients: a single-centre experience from Turkey. *Haematologia (Budap)*. 2002;31(4):303–11.
15. Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Fleming DA, Markey AM, Couch JR, Ahrenholz SH, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and radiation: findings among workers at five US nuclear facilities and a review of the recent literature. *Br J Haematol*. 2007 Dec;139(5):799–808.
16. Burmeister LF, Van Lier SF, Isacson P. Leukemia and farm practices in Iowa. *Am J Epidemiol*. 1982 May;115(5):720–8.
17. Arp EW, Wolf PH, Checkoway H. Lymphocytic leukemia and exposures to benzene and other solvents in the rubber industry. *J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc*. 1983 Aug;25(8):598–602.
18. Landgren O, Rapkin JS, Caporaso NE, Mellekjaer L, Gridley G, Goldin LR, et al. Respiratory tract infections and subsequent risk of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007 Mar 1;109(5):2198–201.
19. Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X, Hemminki K. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish Family-Cancer Database. *Blood*. 2004 Sep 15;104(6):1850–4.
20. Sellick GS, Lubbe SJ, Matutes E, Catovsky D, Houlston RS. Microsatellite instability indicative of defects in the major mismatch repair genes is rare in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: Evaluation with disease stage and family history. *Leuk Lymphoma*. 2007 Jul;48(7):1320–2.
21. de Tute R, Yuille M, Catovsky D, Houlston RS, Hillmen P, Rawstron AC. Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL) in CLL families: substantial increase in relative risk for young adults. *Leukemia*. 2006 Apr;20(4):728–9.
22. Goldin LR, Lanasa MC, Slager SL, Cerhan JR, Vachon CM, Strom SS, et al. Common occurrence of monoclonal B-cell lymphocytosis among members of high-risk CLL families. *Br J Haematol*. 2010 Oct;151(2):152–8.
23. Goldin LR, Slager SL, Caporaso NE. Familial Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2010 Jul;17(4):350–5.
24. Sud A, Chattopadhyay S, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, Houlston RS, et al. Analysis of 153 115 patients with hematological malignancies refines the spectrum of familial risk. *Blood*. 2019 Sep 19;134(12):960–9.
25. Jones SJ, Voong J, Thomas R, English A, Schuetz J, Slack GW, et al. Nonrandom occurrence of lymphoid cancer types in 140 families. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(9):1–10.
26. Rawstron AC, Green MJ, Kuzmicki A, Kennedy B, Fenton JAL, Evans PAS, et al. Monoclonal B lymphocytes with the characteristics of “indolent” chronic lymphocytic leukemia are present in 3.5% of adults with normal blood counts. *Blood*. 2002 Jul 15;100(2):635–9.

27. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJM, Kwok M, Fenton JAL, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008 Aug 7;359(6):575–83.
28. Meinhardt G, Wendtner CM, Hallek M. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia: factors and signaling pathways regulating cell growth and survival. *J Mol Med Berl Ger*. 1999 Feb;77(2):282–93.
29. Osorio LM, De Santiago A, Aguilar-Santelises M, Mellstedt H, Jondal M. CD6 ligation modulates the Bcl-2/Bax ratio and protects chronic lymphocytic leukemia B cells from apoptosis induced by anti-IgM. *Blood*. 1997 Apr 15;89(8):2833–41.
30. Robertson MJ, Manley TJ, Pichert G, Cameron C, Cochran KJ, Levine H, et al. Functional consequences of APO-1/Fas (CD95) antigen expression by normal and neoplastic hematopoietic cells. *Leuk Lymphoma*. 1995 Mar;17(1–2):51–61.
31. Hoffman R, Jr EJB, Silberstein LE, Heslop H, Anastasi J, Weitz J. *Hematology: Basic Principles and Practice*. Elsevier Health Sciences; 2013. 2789 p.
32. Barragán M, Bellosillo B, Campàs 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 Apr 15;99(8):2969–76.
33. Van Noesel CJ, Brouns GS, van Schijndel GM, Bende RJ, Mason DY, Borst J, et al. Comparison of human B cell antigen receptor complexes: membrane-expressed forms of immunoglobulin (Ig)M, IgD, and IgG are associated with structurally related heterodimers. *J Exp Med*. 1992 Jun 1;175(6):1511–9.
34. Boise LH, González-García M, Postema CE, Ding L, Lindsten T, Turka LA, et al. bcl-x, a bcl-2-related gene that functions as a dominant regulator of apoptotic cell death. *Cell*. 1993 Aug 27;74(4):597–608.
35. Hanada M, Delia D, Aiello A, Stadtmauer E, Reed JC. bcl-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1993 Sep 15;82(6):1820–8.
36. Yang E, Zha J, Jockel J, Boise LH, Thompson CB, Korsmeyer SJ. Bad, a heterodimeric partner for Bcl-XL and Bcl-2, displaces Bax and promotes cell death. *Cell*. 1995 Jan 27;80(2):285–91.
37. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. McGraw Hill Professional; 2018. 763–769 p.
38. Agnew KL, Ruchlemer R, Catovsky D, Matutes E, Bunker CB. Cutaneous findings in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol*. 2004 Jun;150(6):1129–35.
39. Diehl LF, Ketchum LH. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol*. 1998 Feb;25(1):80–97.

40. Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, Stasi R, Zanotti R, Giaretta I, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008 Feb 1;111(3):1110–6.
41. Tsai H-T, Caporaso NE, Kyle RA, Katzmann JA, Dispenzieri A, Hayes RB, et al. Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. *Blood*. 2009 Dec 3;114(24):4928–32.
42. Maurer MJ, Cerhan JR, Katzmann JA, Link BK, Allmer C, Zent CS, et al. Monoclonal and polyclonal serum free light chains and clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011 Sep 8;118(10):2821–6.
43. 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 Aug 15;92(4):1165–71.
44. Melo JV, Catovsky D, Gregory WM, Galton DA. The relationship between chronic lymphocytic leukaemia and prolymphocytic leukaemia. IV. Analysis of survival and prognostic features. *Br J Haematol*. 1987 Jan;65(1):23–9.
45. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5446–56.
46. Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, Morilla AM, Morilla RM, Owusu-Ankomah KA, et al. Improvement of the Chronic Lymphocytic Leukemia Scoring System With the Monoclonal Antibody SN8(CD79b). *Am J Clin Pathol*. 1997 Oct 1;108(4):378–82.
47. Catovsky D, Müller-Hermelink H, Montserrat E. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2007. 131–132 p.
48. Parikh SA, Rabe KG, Call TG, Zent CS, Habermann TM, Ding W, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a cohort study of newly diagnosed patients. *Br J Haematol*. 2013 Sep;162(6):774–82.
49. 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. *Br J Haematol*. 2008 Jun;142(2):202–15.
50. Tsimberidou A-M, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer*. 2005 Jan 15;103(2):216–28.
51. Robertson LE, Pugh W, O'Brien S, Kantarjian H, Hirsch-Ginsberg C, Cork A, et al. Richter's syndrome: a report on 39 patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1993 Oct;11(10):1985–9.
52. Molica S, Alberti A. Prognostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1987 Dec 1;60(11):2712–6.
53. 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 Jan 1;97(1):256–63.
54. 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. *Leuk Lymphoma*. 1996 Aug;22(5–6):439–47.
 55. Gentile M, Cutrona G, Neri A, Molica S, Ferrarini M, Morabito F. Predictive value of beta2-microglobulin (beta2-m) levels in chronic lymphocytic leukemia since Binet A stages. *Haematologica*. 2009 Jun;94(6):887–8.
 56. Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, Knauf W, Dietzfelbinger H, Adorf D, et al. Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonmoldering chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Mar 1;93(5):1732–7.
 57. 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 Jan;17(1):133–7.
 58. Rozman C, Montserrat E, Rodríguez-Fernández 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 Sep;64(3):642–8.
 59. Montserrat E, Rozman C. Bone marrow biopsy in chronic lymphocytic leukemia: a review of its prognostic importance. *Blood Cells*. 1987;12(2):315–26.
 60. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2005 Feb 24;352(8):804–15.
 61. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):1848–54.
 62. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):1840–7.
 63. Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, Wright G, Davis RE, Henrickson SE, 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 Jun 15;101(12):4944–51.
 64. Chen L, Widhopf G, Huynh L, Rassenti L, Rai KR, Weiss A, et al. Expression of ZAP-70 is associated with increased B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002 Dec 15;100(13):4609–14.
 65. Dürig J, Nüchel H, Cremer M, Führer A, Halfmeyer K, Fandrey J, et al. ZAP-70 expression is a prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2003 Dec;17(12):2426–34.
 66. Ibrahim S, Keating M, Do KA, O'Brien S, Huh YO, Jilani I, et al. CD38 expression as an

- important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001 Jul 1;98(1):181–6.
67. Boonstra JG, van Lom K, Langerak AW, Graveland WJ, Valk PJM, Kraan J, et al. CD38 as a prognostic factor in B cell chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL): comparison of three approaches to analyze its expression. *Cytometry B Clin Cytom*. 2006 May;70(3):136–41.
 68. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000 Dec 28;343(26):1910–6.
 69. Zenz T, Mertens D, Küppers R, Döhner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2010 Jan;10(1):37–50.
 70. Döhner H, Stilgenbauer S, James MR, Benner A, Weilguni T, Bentz M, et al. 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. *Blood*. 1997 Apr 1;89(7):2516–22.
 71. Seiffert M, Dietrich S, Jethwa A, Glimm H, Lichter P, Zenz T. Exploiting biological diversity and genomic aberrations in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012 Jun;53(6):1023–31.
 72. Auer RL, Bienz N, Neilson J, Cai M, Waters JJ, Milligan DW, et al. The sequential analysis of trisomy 12 in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1999 Mar;104(4):742–4.
 73. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2010 Oct 2;376(9747):1164–74.
 74. Zenz T, Vollmer D, Trbusek M, Smardova J, Benner A, Soussi T, et al. TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. *Leukemia*. 2010 Dec;24(12):2072–9.
 75. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, Stewart C, Reiter JG, Bahlo J, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature*. 2015 Oct 22;526(7574):525–30.
 76. Puente XS, Beà S, Valdés-Mas R, Villamor N, Gutiérrez-Abril J, Martín-Subero JI, et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*. 2015 Oct 22;526(7574):519–24.
 77. Puente XS, Pinyol M, Quesada V, Conde L, Ordóñez GR, Villamor N, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*. 2011 Jun 5;475(7354):101–5.
 78. Quesada V, Conde L, Villamor N, Ordóñez GR, Jares P, Bassaganyas L, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet*. 2011 Dec 11;44(1):47–52.
 79. O'Brien SM, Keating MJ, MocarSKI ES. Updated guidelines on the management of

- cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006 Sep;7(2):125–30.
80. Yağci M, Yağci M, Acar K, Acar K, Sucak GT, Aki Z, et al. A prospective study on chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in chronic HBs Ag carriers with hematologic malignancies and pre-emptive therapy with nucleoside analogues. *Leuk Lymphoma*. 2006 Aug;47(8):1608–12.
 81. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998 Apr;16(4):1582–7.
 82. Ghilmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, et al. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013 Mar;24(3):561–76.
 83. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, et al. Early results of a chemoinmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4079–88.
 84. Ghia P, Hallek M. Management of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2014 Jun;99(6):965–72.
 85. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, et al. Frontline Chemoinmunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Shows Superior Efficacy in Comparison to Bendamustine (B) and Rituximab (BR) in Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final Analysis of an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). *Blood*. 2014 Dec 6;124(21):19–19.
 86. Pettitt AR, Matutes E, Oscier D. Alemtuzumab in combination with high-dose methylprednisolone is a logical, feasible and highly active therapeutic regimen in chronic lymphocytic leukaemia patients with p53 defects. *Leukemia*. 2006 Aug;20(8):1441–5.
 87. Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, Dodd J, Dodd S, Oates M, et al. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 May 10;30(14):1647–55.
 88. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1756–65.
 89. Böttcher S, Ritgen M, Dreger P. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: lessons to be learned from minimal residual disease studies. *Blood Rev*. 2011

- Mar;25(2):91–6.
90. Bauer K, Rancea M, Roloff V, Elter T, Hallek M, Engert A, et al. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD008079.
 91. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1749–55.
 92. Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, Zent CS, Schwager SM, Van Dyke DL, et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leuk Lymphoma*. 2007 Dec;48(12):2412–7.
 93. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):997–1007.
 94. Jóhannsson 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Dec 1;54(5):1466–70.
 95. Marín Hernández C, Piñero Madrona A, Gil Vázquez PJ, Galindo Fernández PJ, Ruiz Merino G, Alonso Romero JL, et al. Usefulness of lymphocyte-to-monocyte, neutrophil-to-monocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios as prognostic markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2018 Apr;20(4):476–83.
 96. Singh G, Nassri A, Kim D, Zhu H, Ramzan Z. Lymphocyte-to-monocyte ratio can predict mortality in pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017 Feb 6;8(1):60–6.
 97. Hu R-J, Ma J-Y, Hu G. Lymphocyte-to-monocyte ratio in pancreatic cancer: Prognostic significance and meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2018 Jun;481:142–6.
 98. Zhu J-Y, Liu C-C, Wang L, Zhong M, Tang H-L, Wang H. Peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio as a prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study. *J Cancer*. 2017;8(5):737–43.
 99. Hu G, Liu G, Ma J-Y, Hu R-J. Lymphocyte-to-monocyte ratio in esophageal squamous cell carcinoma prognosis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2018 Nov;486:44–8.
 100. Lu A, Li H, Zheng Y, Tang M, Li J, Wu H, et al. Prognostic Significance of Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Lymphocyte to Monocyte Ratio, and Platelet to Lymphocyte Ratio in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *BioMed Res Int*. 2017;2017:3047802.
 101. Wu Q, Hu T, Zheng E, Deng X, Wang Z. Prognostic role of the lymphocyte-to-monocyte ratio in colorectal cancer: An up-to-date meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(22):e7051.
 102. Tan D, Fu Y, Tong W, Li F. Prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in

- colorectal cancer: A meta-analysis. *Int J Surg Lond Engl*. 2018 Jul;55:128–38.
103. Yang T, Zhu J, Zhao L, Mai K, Ye J, Huang S, et al. Lymphocyte to monocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio are superior inflammation-based predictors of recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *J Surg Oncol*. 2017 May;115(6):718–28.
 104. Porrata LF, Ristow KM, Habermann TM, Macon WR, Witzig TE, Colgan JP, et al. Peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte ratio recovery during ABVD treatment cycles predicts clinical outcomes in classical Hodgkin lymphoma. *Blood Cancer J*. 2013 Apr 19;3:e110.
 105. Romano A, Parrinello NL, Vetro C, Chiarenza A, Cerchione C, Ippolito M, et al. Prognostic meaning of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and lymphocyte to monocyte ration (LMR) in newly diagnosed Hodgkin lymphoma patients treated upfront with a PET-2 based strategy. *Ann Hematol*. 2018 Jun;97(6):1009–18.
 106. Tadmor T, Bari A, Marcheselli L, Sacchi S, Aviv A, Baldini L, et al. Absolute Monocyte Count and Lymphocyte-Monocyte Ratio Predict Outcome in Nodular Sclerosis Hodgkin Lymphoma: Evaluation Based on Data From 1450 Patients. *Mayo Clin Proc*. 2015 Jun;90(6):756–64.
 107. Katoh D, Ochi Y, Yabushita T, Ono Y, Hiramoto N, Yoshioka S, et al. Peripheral Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio at Relapse Predicts Outcome for Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Rituximab Era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Dec;17(12):e91–7.
 108. Zhou S, Xu L, Ma Y, Tang L, Zhang Y, Shi Y, et al. Peripheral blood lymphocyte to monocyte ratio recovery from low levels at diagnosis after completion of first line therapy predicts good clinical outcomes in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2017 Mar 21;8(12):19556–65.
 109. Wang J, Gao K, Lei W, Dong L, Xuan Q, Feng M, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio is associated with prognosis of diffuse large B-cell lymphoma: correlation with CD163 positive M2 type tumor-associated macrophages, not PD-1 positive tumor-infiltrating lymphocytes. *Oncotarget*. 2017 Jan 17;8(3):5414–25.
 110. Lee SF, Luque-Fernandez MA. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in follicular lymphoma: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2017 Nov 3;7(11):e017904.
 111. Belotti A, Doni E, Bolis S, Rossini F, Casaroli I, Pezzatti S, et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio predicts outcome in follicular lymphoma and in diffuse large B-cell lymphoma patients in the rituximab era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015 Apr;15(4):208–13.
 112. Li N, Zhang L, Song H-L, Zhang J, Weng H-W, Zou L-Q. Prognostic impact of absolute lymphocyte count/absolute monocyte count ratio and prognostic score in patients with nasal-type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental*

- Biol Med. 2017 May;39(5):1010428317705503.
113. Jia T, Zhang R, Zhu H-Y, Liang J-H, Wang L, Wu W, et al. Prognostic significance of peripheral blood absolute monocyte count and lymphocyte to monocyte ratio in anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Biomark Sect Dis Markers*. 2018;22(4):807–13.
 114. Tian Y, Zhang Y, Zhu W-Q, Chen X-L, Zhou H-B, Chen W-M. Peripheral Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio as a Useful Prognostic Factor in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *BioMed Res Int*. 2018;2018:9434637.
 115. Demir V, Kahraman S, Katgı A, Pişkin Ö, Özsan GH, Demirkan F, et al. Kronik Lenfositik Lösemi Hastalarının Genel Klinik Değerlendirilmesi,. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 2012 Apr 1;26(1):9–19.
 116. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v78-84.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Esmâ Nur SAĞLAM

Doğum Yeri ve Tarihi: Bayburt / 09.12.1990

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu: dresmanursaglam@gmail.com Tel: 05052885588

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği (2015-halen)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2013)

Özel Samanyolu Keçiören Fen Lisesi (2004-2007)

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Pratisyen Hekim (2013-2014)

Asistan Hekim (2015-halen)

IV- Mesleki Deneyimi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Asistan Hekim (2015-halen)

Ağrı Eleşkirt Toplum Sağlığı Merkezi Sorumlu Hekim (2013-2014)

V- Bilimsel Etkinlikleri

Poster Bildiri

Esmâ Nur Sağlam, Banu Betül Kocaman, Ufuk Süleyman Taner, Burçak Kara, Burcu Gülbağcı, Fettah Sametoğlu. ANCA negatif Granülomatöz Polianjitis: Bir Olgu Sunumu. İstanbul Tıp Fakültesi Geleneksel İç Hastalıkları Günleri İnteraktif Güncelleştirme. 15-18 Mart 2018, Sapanca

Esmâ Nur Sağlam, Banu Betül Kocaman, Ufuk Süleyman Taner, Burçak Kara, Burcu Gülbağcı, Fettah Sametoğlu. Membranöz Glomerulonefrit ve Otoimmün Hepatit Birlikteliği: Bir Olgu Sunumu. 19. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. 11-15 Ekim 2017, Antalya

Banu Betül Kocaman, Fettah Sametoğlu, Esmâ Nur Sağlam, Melike Keskin, Mesut Akçakaya, Işın Kılıçaslan. Akut tübülointerstisyel nefrit ve Kontrast nefropatisi birlikteliği: Bir olgu sunumu. Sağlık Bilimleri Üniversitesi 2. İç Hastalıkları Kongresi. 19-22 Haziran 2019, İstanbul

Banu Betül Kocaman, Könül Ahmedova, Esmâ Nur Sağlam, Burcu Gülbağcı, Ufuk Süleyman Taner, Burçak Kara, Burcu Gülbağcı, Fettah Sametoğlu. Homozigot Tip Faktör V Leiden Mutasyonuna Bağlı Gelişen Budd Chiari Sendromu: Olgu Sunumu. İstanbul Tıp Fakültesi Geleneksel İç Hastalıkları Günleri İnteraktif Güncelleştirme. 15-18 Mart 2018, Sapanca

Banu Betül Kocaman, Fettah Sametoğlu, Esmâ Nur Sağlam, Burcu Gülbağcı, Murat Bayrak, Ufuk Süleyman Taner, Burçak Kara, Ayten Isgenderova. Pnömoni ile birlikte seyreden bir Erişkin Still Hastalığı Olgusu. 19. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. 11-15 Ekim 2017, Antalya

Banu Betül Kocaman, Fettah Sametoğlu, Esmâ Nur Sağlam, Ufuk Süleyman Taner, Burçak Kara, Murat Bayrak, Burcu Gülbağcı. Bir artrit nedeni olarak Sarkoidoz. 19. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. 11-15 Ekim 2017, Antalya

Banu Betül Kocaman, Esmâ Nur Sağlam, Burcu İşler, Fettah Sametoğlu. Sebebi bilinmeyen ateş ile prezente Takayasu Arteriti olgusu. İstanbul Tıp Fakültesi Geleneksel İç Hastalıkları Günleri İnteraktif Güncelleştirme. 14-17 Mart 2019, Sapanca

Eğitim Programı Haricinde Aldığı Kurslar ve Katıldığı Eğitim Seminerleri

13. Ulusal İç Hastalıkları Güncelleme Kursu. 14-15 Eylül 2019, İstanbul

Sağlık Bilimleri Üniversitesi 2. Romatizmal Hastalıklar Sempozyumu. 22-23 Mart 2019, İstanbul

20. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. 10-14 Ekim 2018, Antalya

İstanbul Tıp Fakültesi Geleneksel İç Hastalıkları Günleri İnteraktif Güncelleştirme. 15-18 Mart 2018, Sapanca

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi 6. İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. 12-13 Ocak 2018, İstanbul

2. Ulusal Diyabet Akademisi. 3-5 Kasım 2017, Kıbrıs

Teoriden Pratiğe Avrupa Toplantısı. 7 Ekim 2017, İstanbul

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Endokrin Aciller Kursu. 5 Mart 2016, İstanbul

The 5th World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension. 5-7 Kasım 2015, İstanbul

Ek-1

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Kronik Lenfositik Lösemi Hastalarında Lenfosit Monosit Oranı Ve Nötrofil Lenfosit Oranının Prognoz İle İlişkisi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B.Ü.İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili:(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Osman YOKUŞ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Hematoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	S.B.Ü. İstanbulEğitim ve Araştırma Hastanesi		
	DESTEKLEYİCİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİVEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1 <input type="checkbox"/>	FAZ 2 <input type="checkbox"/>	FAZ 3 <input type="checkbox"/>
	Gözlemsel ilaç çalışması <input type="checkbox"/>	İlaç dışı klinik araştırma <input type="checkbox"/>	Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIY. MAT.TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	ILAN	<input type="checkbox"/>		

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PIŞKINPAŞA
İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması esastir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Kronik Lenfositik Lösemi Hastalarında Lenfosit Monosit Oranı Ve Nötrofil Lenfosit Oranının Prognoz İle İlişkisi”
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 1706	Tarih: 15.02.2019	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Uz.Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA	İç Hastalıkları	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ufuk EMRE	Nöroloji	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Hale ARAL	Tıbbi Biyokimya	İstanbul EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Feyzullah ERSÖZ	Genel Cerrahi	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yard.Doç.Dr.Nihan ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İst. Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz.Dr.Özgü KESMEZACAR	Halk Sağlığı	İl Sağlık Müd.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Mozerehi
Müh.Hüseyin DEMİR	Biyomedikal	İstanbul EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av.Derya ÖZYURT	Avukat	İstanbul Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Şinasi TAKAK	Sağlık Mensubu Olmayan Kişi	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Mehmet Emin PİŞKİNPASA

İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir