



T.C.
ONDOKUZMAYISÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİLİ HASTALARDA GÖRÜLEN SEKONDER
MALİGNENSİLERİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. CELAL ARIK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA GÖRÜLEN
SEKONDER MALİGNENSİLERİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. CELAL ARIK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. DÜZGÜN ÖZATLI

SAMSUN-2023

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca ve tez hazırlama sürecimde her aşamada desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren değerli hocam sayın Prof. Dr. Düzgün ÖZATLI'ya,

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana katkı sağlayan başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ramis ÇOLAK olmak üzere tüm değerli hocalarıma, asistanlık süresince beraber çalışma şansını yakaladığım başta Uzm. Dr. Uğur HATİPOĞLU olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, değerli hemşirelerimiz ve diğer tüm sağlık çalışanlarına,

İstatistik kısmında tüm bilgi ve birikimlerini benden esirgemeyen, arkadaştaan öte kendisini kardeşim gibi gördüğüm Halk Sağlığı Uzmanı Dr. Atalay AKTUNA'ya,

Bugünlere gelmemde belki de en büyük emek sahibi olan, desteklerini bir an olsun benden esirgemeyen başta babam Mehmet ARIK, annem Fatma ARIK olmak üzere tüm aileme,

En içten dileklerle teşekkür ederim.

Celal ARIK

20/01/2023

BEYAN

“Kronik Lenfositik Lösemili hastalarda görülen sekonder malignansilerin retrospektif incelenmesi ” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



ÖZET

Amaç

Çalışmamızda Kronik Lenfositör Lösemide en sık eşlik eden malignansileri saptamayı, kliniğimizde takip edilen hastaların epidemiyolojik ve laboratuvar özelliklerini incelemeyi ve prognostik göstergeleri taramayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından 01.01.2006-01.06.2022 yılları arasında tanı konulan ve takip edilen 107 KLL tanılı hasta dahil edilmiştir. Hasta verileri hastane bilgi yönetim sisteminden ve hasta dosyalarından alınmıştır. Hastaların tanı tarihleri, tanı yaşları, takip süreleri, tanı anındaki hematolojik ve biyokimyasal profiller ile genotipik ve kemik iliği aspirasyon biyopsi sonuçları, akım sitometrik bulguları, görüntüleme bulguları taranmıştır. Hastalar uluslararası kılavuzlarca kronik lenfositör lösemi için kullanılması önerilen sistemlerle evrelenmiştir. Hastaların eşlik eden malignansileri bunların tanı tarihleri, epidemiyolojik ve laboratuvar özellikleri taranmıştır. KLL ve eşlik eden malignansiler için alınan tedaviler de taranan veriler arasındadır.

Bulgular

Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalında takip edilip tedavileri düzenlenen KLL tanılı toplam 107 hastanın verileri incelendi. Hastaların %63,55'i (n=68) erkek, %36,45'i (n=39) kadın olarak saptandı. Çalışmamızda erkek/kadın oranı 1,74 olarak bulundu. Ortalama tanı yaşı erkeklerde 62,65±10,26 iken kadınlarda 60,5±13,15 olarak bulundu.

Çalışmamıza alınan hastaların %23,3'ünde (n=25) anemi saptanmıştır. Ortalama hemoglobin (hgb) değeri 12,96±1,82 g/dl olup en düşük hgb değeri 9,20 g/dl, en yüksek hgb değeri ise 16,90 g/dl olarak bulunmuştur. Çalışmamıza alınan hastaların %11,2'sinde (n=12) trombositopeni olup ortalama trombosit değerleri 206,77±104,66 bin/ul olarak hesaplanmıştır, en düşük trombosit değeri 10 bin/ul iken en yüksek trombosit değeri 811 bin/ul'dir.

Hastaların %19,63'ünde (n=21) eşlik eden ikincil bir malignansi mevcuttur. Sıklıklarına bakıldığında ise en sık rastlanılan ikincil kanserin lenfoma ve akciğer kanserleri olduğu görüldü. İkincil kanseri olan hastaların %14,29'unda (n=3) non-

hodgkin lenfoma, %14,29’unda ise akciğer kanseri (n=3) %9,52’sinde (n=2) hodgkin lenfoma eşlik etmiştir. İkincil kanseri olmayan hastaların tanı yaşı ortalaması $61,41 \pm 11,27$ iken ikincil kanser gelişen hastaların tanı yaş ortalaması ise $63,76 \pm 12,01$ olarak bulundu.

İkincil kanseri olan hastaların %38,1’inde (n=8) bir kanser var iken KLL tanısı sonradan konulmuştur. Hastaların %61,9’unda (n=13) ise KLL tanısı var iken ikinci bir kanser ortaya çıkmıştır. Hastaların KLL tanısı aldıktan sonra ikincil kanser tanısı alması arasında geçen süre $57,8 \pm 87,1$ ay iken bir kanser tanısı aldıktan sonra KLL tanısı alması arasında geçen süre $49,4 \pm 31$ aydır.

Çalışmamızda incelediğimiz hastaların %42,06’sı (n=45) KLL tanısını RAİ evrelemesine göre 2.evrede almıştır. En sık tanı alınan evre, RAİ evre-2 olarak bulunmuştur. RAİ Evre 0 ‘da tanı alan hastaların tüm hasta sayısına oranı ise %10,28 (n=10) olarak bulunmuştur ve RAİ evre 0 hastalar çalışmada bu açıdan en küçük grup olarak bulunmuştur. Hem eşlik eden kanseri olmayanlarda hem de olanlarda en sık tanı alınan evre RAİ evre-2’dir.

Hastalar erken evre (RAİ evre 0-2) ve ileri evre (RAİ evre 3,4) hastalar olarak incelendi. Hastaların %76,6’sı (n=82) erken evrede tanı alırken %24,4’ünün (n=25) geç evrede tanı aldıkları saptandı. Hastalar erken evre (RAİ evre 0-2) ve ileri evre (RAİ evre 3,4) hastalık olarak sekonder malignitesi olanlar ve olmayanlar şeklinde incelendi. Erken evre hastaların %20,73’ünde (n=17), geç evre hastaların %16 ‘sında (n=4) sekonder malignite saptandı. Erken evre ve geç evre hastalar sekonder malignite ilişkisine göre Fisher’in ki-kare testi ve Pearson-ki kare testi ile incelendiğinde gruplar arası istatistiki anlamlı farklılık saptanmadı. (p değeri 0,776)

Sekonder malignitesi olan hastaların %61,9’u erkek (n=13), %38,1’i kadın (n=8) olarak saptandı. Erkek/ kadın oranı 1,62 bulundu. Sekonder malignitesi olan hastalar cinsiyete göre Pearson ki-kare testi ile karşılaştırıldığında cinsiyet ile sekonder malignite açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (p=0,861)

Hastalar aldıkları tedaviler ve sekonder malignensi ilişkisi açısından incelendi. Hastaların %52,34’ü (n=56) tanıdan sonra izleme alınırken %47,66’sı (n=51) tedavi almış olarak saptandı. İlk sıra tedavide en sık FCR rejimi verildiği görüldü. FCR rejimi hastaların %26,17’sine (n=28) verilmişti. İkincil malignensisi olanlarda da ilk sıra tedavi alanlar içinde en çok verilen tedavi rejimi FCR olarak bulunmuştur. İkinci

sıra tedavi alan hastaların %38,89'unda (n=11) sekonder malignite bulunurken üçüncü sıra tedavi alan hastaların %50'sinde (n=5) sekonder malignite saptandı. İzleme alınan hastaların %21,4'ünde (n=12) sekonder malignite mevcut iken tedavi alan hastaların %17,6'sında (n=9) sekonder bir malignite mevcut idi. İzlemde kalınanlar ile tedavi alanlar sekonder malignite gelişimi açısından Pearson ki-kare testi ile değerlendirildiğinde anlamlı istatistiki veri elde edilemedi. (p değeri 0,623)

Tartışma Ve Sonuç:

Dünyanın çeşitli yerlerinden gelen verilerde, KLL'ye en sık eşlik eden malignensi tiplerinde farklı sonuçlar izlenmiştir. Bizim çalışmamızda KLL'ye en sık eşlik eden sekonder maligniteler lenfoma ve akciğer kanserleri olarak saptanmıştır. Yabancı ülkelere KLL'ye en sık eşlik eden maligniteler cilt kanserleri iken bizim çalışmamız ile yabancı ülkelerde yapılan çalışmaların bu açıdan benzememesinin nedeni örneklem boyutumuz ile ilişkili olabilir, bu açıdan daha fazla hasta ile yapılan araştırmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Aim

In our study, we aimed to detect the most common accompanying malignancies in chronic lymphocytic leukemia, to examine the epidemiological and laboratory characteristics of the patients followed in our clinic, and to screen for prognostic indicators.

Materials and methods

107 CLL patients diagnosed and followed up between 01.01.2006 and 01.06.2022 by Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Hematology Department were included in our study. Patient data were obtained from the hospital information management operation and patient files. Diagnostic data of the patients, age at diagnosis, follow-up period, hematological and biochemical profiles at the time of diagnosis, genotypic and bone marrow aspiration run results, flow cytometric part, imaging part were scanned. Patients are universed with systems recommended by national guidelines for use for chronic lymphocytic leukemia. The malignancies that gave the cells of the patients, their diagnosis history, epidemiological and laboratory features were screened. Treatments for CLL and cell-forming malignancies also include scanned values.

Results

In our study, the data of a total of 107 patients with CLL who were followed up and treated in Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital Hematology Department were analyzed. Of the patients, 63.55% (n=68) were male and 36.45% (n=39) were female. In our study, the male/female ratio was found to be 1.74. The mean age at diagnosis was 62.65 ± 10.26 in males and 60.5 ± 13.15 in females.

Anemia was found in 23.3% (n=25) of the patients included in our study. The mean hemoglobin (hgb) value was 12.96 ± 1.82 g/dl, the lowest hgb value was 9.20 g/dl, and the highest hgb value was 16.90 g/dl. 11.2% (n=12) of the patients included in our study had thrombocytopenia and the mean platelet values were calculated as 206.77 ± 104.66 thousand/ul. The lowest platelet value was 10 thousand/ul while the highest platelet value was 811 thousand/ul. Is 19.63% (n=21) of the patients have a concomitant secondary malignancy. Looking at their frequency, the most common

secondary cancers were lymphoma and lung cancer. A non-Hodgkin lymphoma was associated in 14.29% (n=3) of the patients with secondary cancer, and lung cancer in 14.29% (n=3) was accompanied by hodgkin lymphoma in 9.52% (n=2) While the mean age of diagnosis of patients without secondary cancer was 61.41 ± 11.27 , the mean age of diagnosis of patients with secondary cancer was 63.76 ± 12.01 .

While 38.1% (n=8) of patients with secondary cancer had a cancer, the diagnosis of CLL was made later. While a diagnosis of CLL was present in 61.9% (n=13) of the patients, a second cancer occurred. While the time elapsed between the diagnosis of CLL and the diagnosis of secondary cancer was 57.8 ± 87.1 months, the time between the diagnosis of CLL after the diagnosis of cancer was 49.4 ± 31 months.

In our study, 42.06% (n=45) of the patients we examined were diagnosed with CLL at stage 2 according to the RAI staging. The most commonly diagnosed stage was RAI stage-2. The ratio of patients diagnosed in RAI Stage 0 to the total number of patients was found to be 10.28% (n=10), and RAI stage 0 patients were found to be the smallest group in this regard in the study. The most commonly diagnosed stage is RAI stage-2, both in those without and with concomitant cancer.

The patients were analyzed as early stage (RAI stage 0-2) and advanced stage (RAI stage 3,4). While 76.6% (n=82) of the patients were diagnosed at early stage, 24.4% (n=25) were diagnosed at late stage. Patients were diagnosed at early stage (RAI stage 0-2) and advanced stage (RAI stage 3). ,4) were analyzed as diseases with and without secondary malignancy. Secondary malignancy was detected in 20.73% (n=17) of the early stage patients and 16% (n=4) of the late stage patients. When the early stage and late stage patients were examined according to the secondary malignancy relationship with Fisher's chi-square test and Pearson-chi-square test, no statistically significant difference was found between the groups. (p value 0.776)

Of the patients with secondary malignancy, 61.9% were male (n=13) and 38.1% were female (n=8). The male/female ratio was found to be 1.62. When patients with secondary malignancies were compared with the Pearson chi-square test according to gender, no significant relationship was found between gender and secondary malignancy. (p=0.861)

The patients were examined in terms of the treatment they received and their relationship with secondary malignancy. While 52.34% (n=56) of the patients were followed up after diagnosis, 47.66% (n=51) were found to have received treatment. It was observed that FCR regimen was given most frequently in first-line treatment. The FCR regimen was given to 26.17% (n=28) of the patients. FCR was the most commonly prescribed treatment regimen among those receiving first-line therapy in patients with secondary malignancies. Secondary malignancy was found in 38.89% (n=11) of patients receiving second-line therapy, while 50% of patients receiving third-line therapy (n=5) had secondary malignancies.) secondary malignancy was detected. While 21.4% (n=12) of the patients who were followed up had secondary malignancy, 17.6% (n=9) of the patients who received treatment had a secondary malignancy. When the patients who were followed up and those who received treatment were evaluated with the Pearson chi-square test in terms of the development of secondary malignancy, no significant statistical data could be obtained. (p value 0.623)

Discussion and Conclusion

Different outcomes have been observed in the types of malignancies most frequently home to CLL, of origin from various parts of the world. In our study, the secondary malignancies that most frequently nested in CLL can be removed as lymphoma and cancer cancers. While skin cancers are the most common malignancies nesting in CLL in foreign countries, this may be related to the extent to which our study and studies conducted in foreign countries did not differ in this coverage. This expansion needs a volume with more patients

Keywords: malignancy, leukemia

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Tanım ve Epidemiyoloji	2
2.2. Risk Faktörleri	2
2.3.Klinik Özellikler	2
2.3.1. Semptomlar	2
2.3.2. Fizik Muayene Bulguları.....	3
2.3.3.Laboratuar Özellikleri	3
2.4. Histopatolojik Özellikler	4
2.4.1. Periferik yayma bulguları	4
2.5. İmmünofenotiplendirme	6
2.6. Kemik İliği Bulguları.....	7
2.7. Lenf Nodu Ve Dalak Bulguları.....	7
2.8.Tedavi	8
2.8.1.Tedavi endikasyonları	8
2.8.2. Uygun Tedavinin Belirlenmesi	9
2.8.2.1.Tedavi öncesi risk değerlendirmesi.....	9
2.5.2.2.Tedavide Kullanılan Ajanlar	11
2.9.Komplikasyonlar.....	12
2.9.1. Enfeksiyonlar.....	12
2.9.2. Anemi	12
2.9.3. Pnömonitis.....	12
2.9.4. Trombositopeni	13

2.9.5.Lökostaz	13
2.9.6. Tümör lizis sendromu.....	13
2.10. KLL Ve Eşlik Eden Kanserler	13
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. Araştırma Tasarımı	14
3.2. İstatistiksel Analiz	14
4.BULGULAR.....	15
4.1. Demografik Veriler.....	15
4.2. Tanı Anında Ortalama Laboratuvar Değerleri.....	15
4.3. Laboratuvar Değerlerinin Cinsiyete Göre Farkları.....	16
4.4. Tanıdan Sonra Verilen Tedavilerin Sıklıkları.....	18
4.5. KLL İle Sekonder Malignite Arasında Geçen Ortalama Zaman	18
4.6. İkincil Maligniteli Hasta Sayısı	19
4.7. Hastalarda Görülen İkincil Malignensilerin Sıklıkları	19
4.8. İkincil Malignensisi Olanlar ve Olmayanların Ortalama Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması	20
4.9. Tanı Evresi Ve İkincil Malignensi İlişkisinin İncelenmesi	22
4.10. İleri Evre Ve Geç Evre Hastalık İle Sekonder Malignite İlişkisi	22
4.11. Sekonder Malignite Ve Cinsiyet ilişkisi	23
4.12. Tedavi Rejimi Ve Sekonder Malignite İlişkisi	23
4.13. Tedavi Rejimi Mortalite İlişkisi.....	24
4.14. Tedavinin Prognoza Etkisi.....	24
5.TARTIŞMA	25
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	31
7.KAYNAKLAR	34
8. EKLER.....	43
Ek1. Etik Kurul.....	43
Ek2. Orjinalik Raporu	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

KLL	:Kronik lenfositler lösemi
CLL	:Kronik lenfositler lösemi
MZL	:Marjinal zon lenfoması
Ca	:Kanser
Sekonder	:ikincil
Ex-exitus	:Ölüm
Minimum	:En küçük
Maximum	: En büyük
SS	: Standart sapma
KT	: Kemoterapi
ECOG	:Eastern Cooperative Oncology Group
ALK	:Anaplastik lenfoma kinaz
ZAP 70	:Zeta zinciri ile ilişkili proteinkinaz
LAP	:Lenfadenopati
SM	:Splenomegali
HM	:Hepatomegali
INF:	İnterferon
LDH:	Laktat dehidrogenaz
ATM	:Ataksi telenjektazi mutant
BTK	:Bruton kinaz inhibitörleri
AST	:Aspartat transaminaz
ALT	:Alanin aminotransferaz
HGB	:Hemoglobin
T. BİL:	Total bilirubin
D. BİL	:Direk bilirubin
PLT	:Trombosit sayısı
WBC	:Beyaz kan hücreleri
APTT	:Aktif parsiyel tromboplastin zamanı
PT	:Protrombin zamanı
INR	:International normalized ratio
IgA	:İmmünglobulin A
IgG	:İmmünglobulin G
IgM	:İmmünglobulin M
FDA	:Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda Dairesi
ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
FCR	:Fludarabin-Siklofosfamid-Rituksimab
RB	:Rituksimab-Bendamustin
RC	:Rituksimab-Siklofosfamid
FC	:Fluadarabin-Siklofosfamid
R-CHOP	:Rituksimab-Siklofosfamid-Doksorubicin-Vinkristin-Prednizon

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Düşük dereceli lenfoproliferatif malignansilerin immünofenotip özellikleri	
36)	6
Tablo 2. KLL’de tedavi endikasyonları (13).....	9
Tablo 3. KLL’de risk sınıflandırmasında kullanılan belirteçler (48).....	10
Tablo 4. Kullanılan tedavi-enfeksiyon ilişkisi	12
Tablo 5. Hastaların cinsiyet dağılımları ve ortalama tanı yaşları.....	15
Tablo 6. Tanı anında ortalama laboratuvar değerleri	15
Tablo 7. Cinsiyet ve laboratuvar değerlerinin dağılımı.....	17
Tablo 8. Verilen tedavilerin sekonder malignite ile ilişkisi	18
Tablo 9. Sekonder malignensi ve KLL hastalarının dağılımı.....	18
Tablo 10. KLL ve ikinci malignite arası geçen süre (ay)	19
Tablo 11. Sekonder malignite ve yaş ilişkisi.....	19
Tablo 12. Hastalarda görülen ikincil malignansiler	20
Tablo 13. İkincil malignansisi olanlar ve olmayanların ortalama laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	21
Tablo 14. Tanı evrelerinin sıklıkları ve sekonder malignite ilişkileri	22
Tablo 15. Evre ve ikinci malignensi ilişkisi	23
Tablo 16. Cinsiyet ve sekonder malignite ilişkisi	23

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kronik lenfositik lösemide periferik yayma	4
Şekil 2.B-hücreli prolenfositik lösemi	5
Şekil 3. Kronik lenfositik lösemide artmış prolenfositler	5
Şekil 4. Basket hücreleri	6
Şekil 5. Diffüz infiltratif KLL’de psödeofoliküller	7
Şekil 6. KLL, nodüler patern	8



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik lenfositler lösemi, olgun B hücrelerinden gelişen bir hematolojik neoplazmdır. Hastalık monoklonal B lenfosit birikimiyle gider ve kronik bir seyir gösterir. KLL’de CD5 pozitif lenfositler çevresel kan ve lenfoid organlarda birikir.(1) KLL için, diğer lösemilerin aksine, açık bir mesleki ve çevresel risk faktörü tanımlanmamıştır.(2)

KLL’li hastalar gerek tedavi toksisitesi gerek immünsupresyon nedenleriyle ikincil bir malignensi geliştirmeye yatkındırlar.(3) KLL tanılı hastaların foliküler lenfomalı bir hasta grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada melanom dışı cilt kanserleri en sık görülen malignensi olmuştur ve foliküler lenfomalı hastalara göre bu hasta grubunda 2.3 kat fazla görülmüştür. (3) Kemoterapinin sekonder kanserleri arttırdığı yine aynı çalışmada tedavi alan ve almayan KLL ve FL hastalarında tedavi alan kısımda belirgin artmış ikincil kanser oranları doğrulanmıştır. (3) Daha yeni çalışmalar da benzer bulguları destekler nitelikte sonuçlara ulaşmıştır. (4;5) Genel manada baş-boyun tümörleri, kolorektal kanserler, akciğer, prostat ve kadın meme kanserleri KLL’li hastalarda artarken diğer non-Hodgkin lenfomaların görülme olasılığı azalmış olarak bulunmuştur. (5) Kadın ve erkek hastalar arasında sekonder kanser riski değişmemiştir.(5) Kolorektal kanser tanısı alan hastaların ailelerinde artmış bir KLL insidansı saptanmıştır.(6) Yine KLL’li hastaların ailelerinde kadın meme kanseri insidansı artmış olarak tespit edilmiştir.(7) KLL ve diğer malignensiler arasında patogenetik mekanizma hala araştırma konusudur.

Bu retrospektif çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı’nda takip edilip tedavileri düzenlenen KLL tanılı hastalarda görülen sekonder malignensileri saptamak, sekonder malignite gelişimine katkıda bulunan etkenleri araştırmak, klinik özellikleri, laboratuvar verileri, başvuru anındaki evreleri, uygulanan tedavileri ve sağkalıma etkili olabilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım ve Epidemiyoloji

Kronik lenfosit lösemi, olgun B hücrelerinden gelişen bir hematolojik neoplazmdır. Hastalık monoklonal B lenfosit birikimiyle gider ve kronik bir seyir gösterir. KLL'de CD5-pozitif lenfositler çevresel kan ve lenfoid organlarda birikir. (1) KLL, batı ülkelerinde en sık görülen yetişkin lösemi tipidir. (1) Hastalık erkeklerde daha sık görülür ve erkek/kadın oranı 1.2/1 ile 1.7/1 arasında değişir. (8) Görülme insidansı ABD'de Avrupa'dan biraz daha fazladır. (9,10) Tanı sırasında ortanca yaş 72 olarak hesaplanan KLL, bir yaşlı popülasyon hastalığı olarak görülebilir. (11) Sağlık hizmetlerin ulaşımın artması ve rutin kan tetkiklerinin yaygınlaşması nedeniyle erken evre ve asemptomatik, genç KLL hastalarının oranı da artmaktadır. (12)

2.2. Risk Faktörleri

KLL için, diğer lösemilerin aksine, açık bir mesleki ve çevresel risk faktörü tanımlanmamıştır. (2) Nükleer silah kurbanları arasında artmış hematolojik kanser vakalarına rağmen, artmış KLL insidansı tanımlanmamıştır. (22) Aile öyküsü hem KLL hem diğer hematolojik malignansiler için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. (23) Bazı çalışmalar ilk KLL vakasından sonraki nesillerde hastalığın daha erken ortaya çıktığını ortaya koysa da karşıt bulgular bulunan çalışmalar da mevcuttur. (24,25) Ailesel KLL için bazı yatkınlık genleri araştırılmaktadır. (26)

2.3.Klinik Özellikler

2.3.1. Semptomlar

Çoğu KLL hastası tanıda semptomsuzdur. (20) Küçük bir hasta grubu ağrısız lenfadenopati ile başvurabilir. (20) Bazı hastalarda son 6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı, 38 dereceyi aşan en az iki hafta süren ve enfeksiyon kanıtı olmayan ateş, yine enfeksiyon kanıtı olmaksızın gelişen gece terlemesi semptomlarından biri veya birkaçını içeren tipik B semptomları görülebilir. (20) Hastaların çoğunda halsizlik, yorgunluk gibi nonspesik semptomlar görülebilir. (20) Bazen edinilmiş bir immün yetmezlik bozukluğu (enfeksiyonlarla kendini gösterir), hemolitik anemi,

trombositopeni veya saf kırmızı hücre aplazisi gibi otoimmün komplikasyonlar görülebilir(20)

2.3.2. Fizik Muayene Bulguları

KLL'nin en sık bulgusu ağrısız lenfadenopatidir. (21) Servikal,supraklaviküler ve aksiller lenf nodları en sık etkilenen lenf nodlarıdır. (21) Etkilenen lenf nodları sert,yuvarlak ve ağrısızdır. (21) Dalak, ikinci en sık tutulan lenfoid organdır. (21) Tıpkı lenf nodları gibi dalak da ağrısızdır ve palpasyonda hassasiyet gözlenmez. (21) KLL herhangi bir organı infiltre edebilmesine rağmen, muayene etmesi kolay ve atlanması zor olduğundan cilt tutulumu tanı anında en sık bulunan ektranodal tutulumdur. (22) Daha yüksek dereceli bir lenfomaya dönüşüm içermedikçe, cilt tutulumu prognozu kötü etkilemez (22) Diğer lenfomalara kıyasla gastrointestinal ve meningeal tutulum çok nadir görülür. (23)

2.3.3.Laboratuvar Özellikleri

KLL tanısı en az 3 ay süren periferik kanda ≥ 5000 B-lenfosit/ μ L olmasını gerektirir. (17) Dolaşımdaki B-lenfositlerinin klonalitesi akım sitometri ile gösterilmelidir. (24) Nadir de olsa aşırı lenfositoz kan viskozitesini değiştirerek komplikasyonlara (iskemik inme vs.) neden olabilir. (24) Sitopeni tanı anında veya hastalık seyrinde görülebilir fakat genellikle hafif seyredir. KLL hastalarında görülen otoimmün fenomen genellikle kan hücrelerini hedef almaktadır. (25) En sık otoimmün sitopeni otoimmün hemolitik anemidir. Anemiye ise otoimmün trombositopeni takip eder. (26) Pozitif direkt coombs testi hastalığın herhangi bir döneminde hastaların %30'unda pozitif görülebilir fakat aşırı hemolitik anemi vakaların %10'unda ortaya çıkmakta ve genellikle hastalığın geç döneminde belirginleşir. (27) İmmün trombositopeni vakaların %2-3'ünde görülür ve bazen hastanın ilk başvuru bulgusu olabilir. (28)

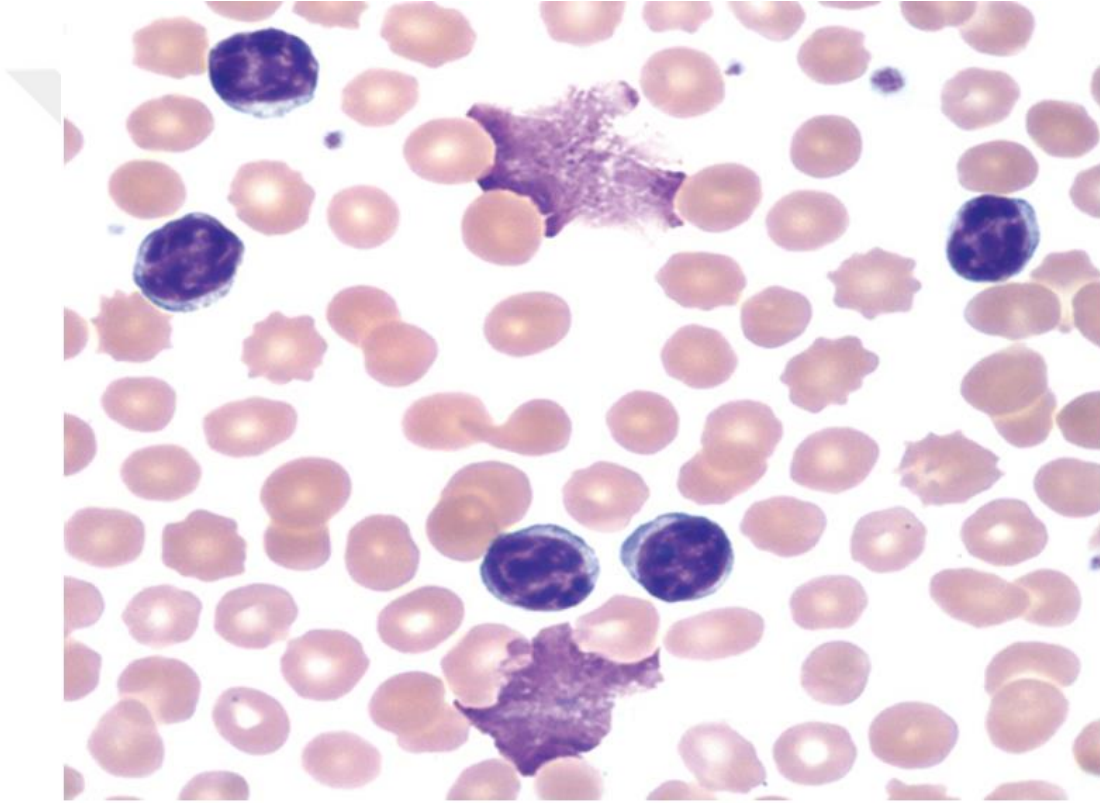
Hipogamaglobulineminin hastalığın teşhisinden 3 yıl önce bile görülebildiği gösterilmiştir. (29)Kimi hastalarda ise monoklonal B-hücre lenfositozu evresinde hipogamaglobulinemi gösterilmiştir. (29) Hastalığın ilerleyen dönemlerinde IgG düzeyleri belirgin düşmeye başlar. (30) Hipogamaglobulinemi ayrıca hastalığın tedavisinde kullanılan immünoterapi ajanları ile de görülmektedir. (31) B hücre reseptör blokerleri ve intraselüler iletim yolağı blokerlerinin serum gama globulin

seviyelerine etkisi ise net değildir.(31) Gama globulin düzeylerinde poliklonal artışlar da hastaların %15 kadarında görülmekle beraber monoklonal M-protein seviyeleri %5 kadar hastada artmış gösterilebilir. (32)

2.4. Histopatolojik Özellikler

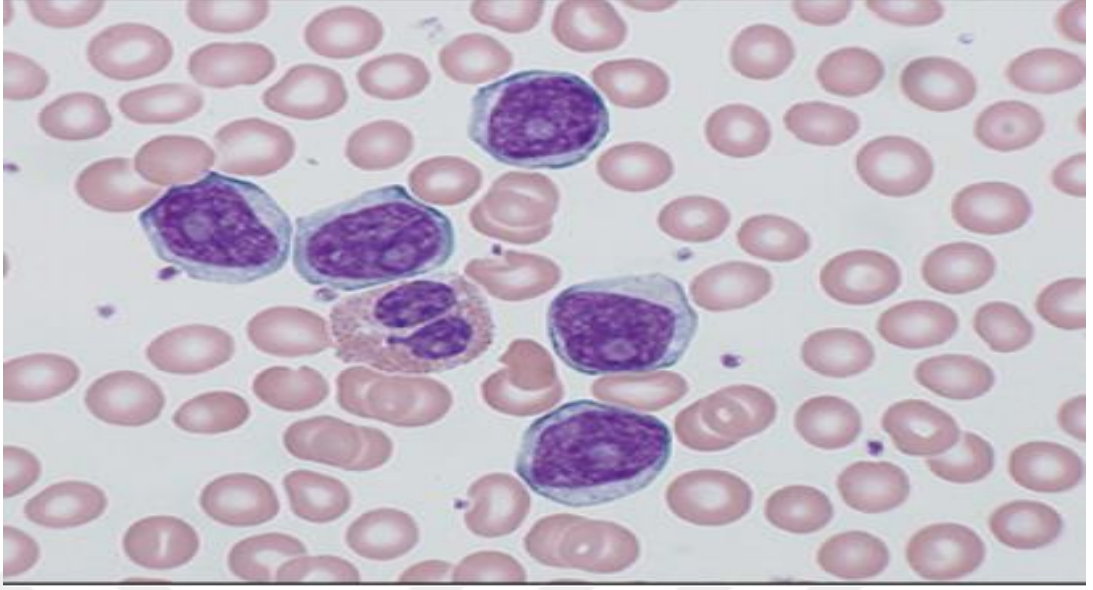
2.4.1. Periferik yayma bulguları

KLL hastalarının periferik yayması mutlak bir lenfositoz gösterir. Bu lenfositlerin çoğunluğu olgun görünümde, küçük ve koyu boyanan çekirdeğe sahiptir. Sitoplazma hafif bazofiliktir. (33,Şekil-1)

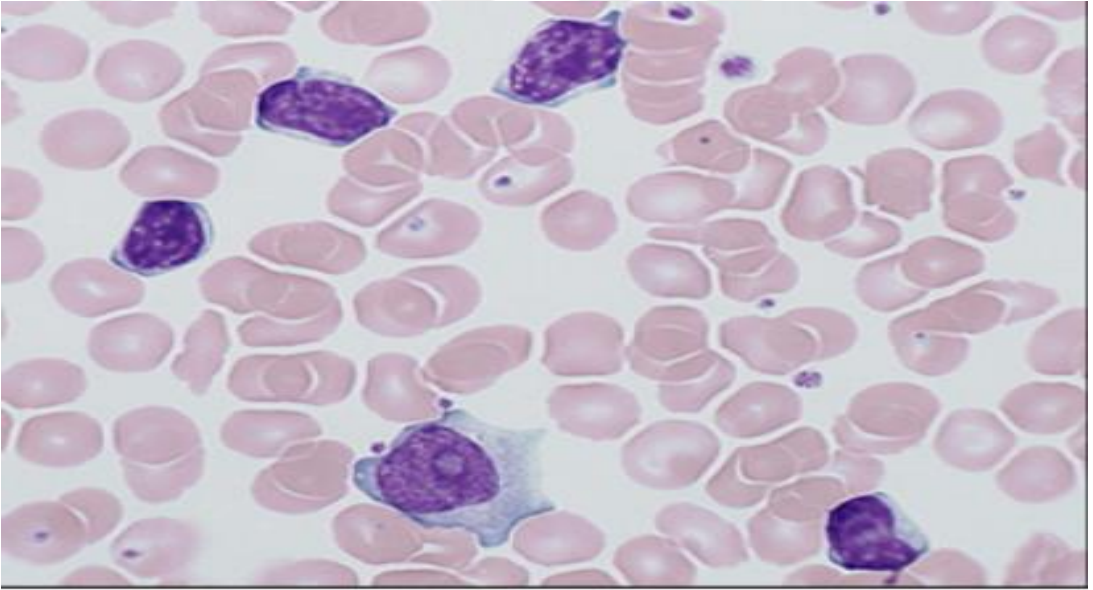


Şekil 1. Kronik lenfosit lösemide periferik yayma

Hastaların yaymalarında bazen, olgun lenfositten biraz daha büyük, çekirdekçiği seçilebilen ve geniş çekirdekli prolenfositler de görülebilir.(Şekil-2,3) Bazı vakalarda prolenfositlerin toplam lenfositlere oranı %55'leri bulabilir. Yapılan çalışmaların bir kısmı periferik kandaki lenfositlerin %10'undan fazlasının prolenfosit olması durumunda prognozun kötüleştiğini işaret etmektedir. (34)

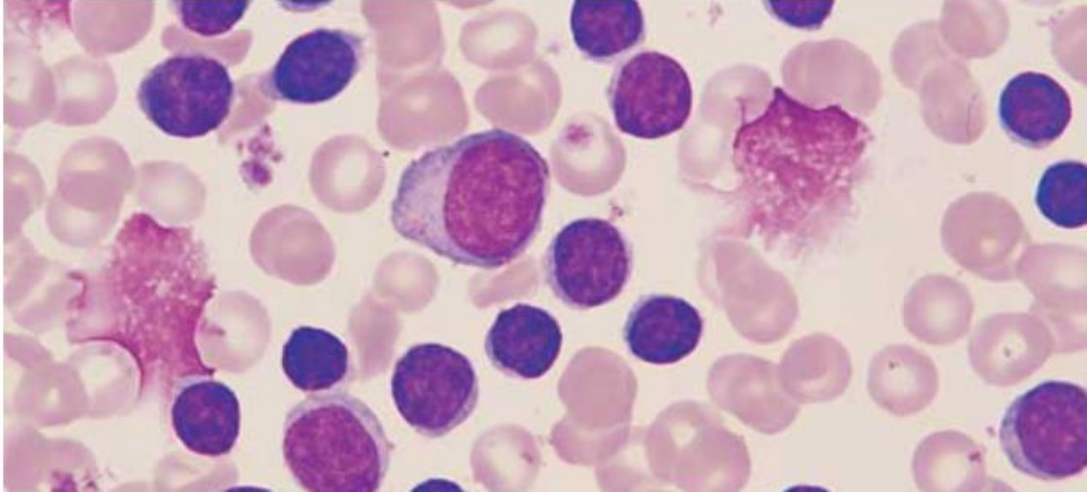


Şekil 2.B-hücreli prolenfositik lösemi



Şekil 3. Kronik lenfositik lösemide artmış prolenfositler

Periferik yaymada görülebilen bir diğer bulgu basket hücrelerinin varlığıdır. Basket hücreleri mekanik olarak yayma sırasında travmaya uğrayan ve ezilen olgun lenfosit hücreleridir. Kronik lenfositik lösemi hücrelerinin normal lenfositlerden daha kırılgan olmasına bağlı olarak oluşurlar.(35,Şekil-4)



Şekil 4. Basket hücreleri

2.5. İmmünohistokimya

Tablo 1. Düşük dereceli lenfoproliferatif malignansilerin immünohistokimya özellikleri (36)

	CD5	CD19	CD20	CD23	CD10	CD25	CD103	CD200	sIg
CLL	+	+	Soluk	+	-	+/-	-	+	Soluk
MCL	+	+	Parlak	- /Soluk	-	+/-	-	-	Parlak
FL	-	+	+	+/-	+	-	-	-	+
MZL	-/+	+	Parlak	-/+	-	+/-	-	-	+/Parlak
HCL	-	Parlak	Parlak	-	-	+	+	+	+
HCL variant	-	Parlak	Parlak	-	-	-	+	-	+
WM/LPL	-/+	+	+	+/-	-/+	+/-	-	+	+/Değişken
B-PLL	-	+	Parlak	-/+	-	-	-	-/+	Parlak

KLL'nin üç tipik immünohistokimya bulgusu vardır; (37)

- B-hücre antijenlerini eksprese ederler. CD20'nin boyanma yoğunluğu düşüktür. CD19 ve CD23 güçlü boyanır.

- CD-5'i güçlü eksprese ederler.
- Yüzey membran immüoglobulinlerini düşük yoğunlukta ihtiva ederler.

KLL hücreleri siklin D1 ve CD10 ile negatif boyanırlar. (37) Bir transkripsiyon faktörü olan LEF1 ile boyanma KLL'yi küçük B-hücreli diğer lenfoproliferatif hastalıklardan ayırmak için yararlı bir bulgudur. (38) Fakat bazen mantle hücreli lenfomada'da pozitif olabilir. (38)

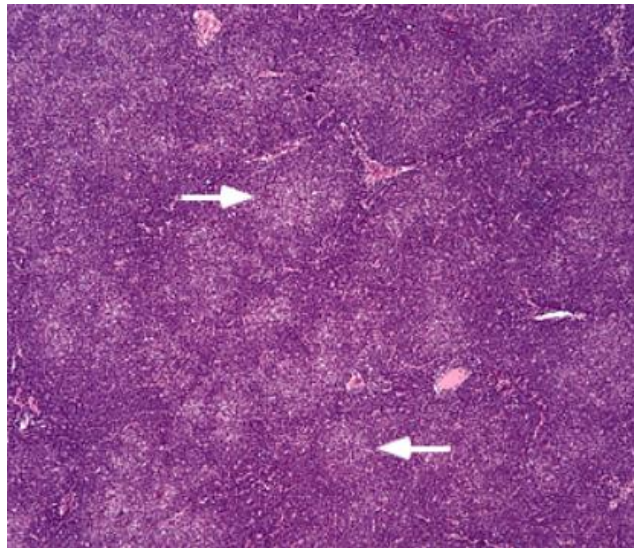
KLL hastalarının büyük çoğunluğunda dolaşımda sadece bir klon görülür fakat nadiren de olsa hastalık biklonal olabilir. Bir çalışmada bu fenomen hastaların %1.4 kadarında gözlenmiştir. (39)

2.6. Kemik İliği Bulguları

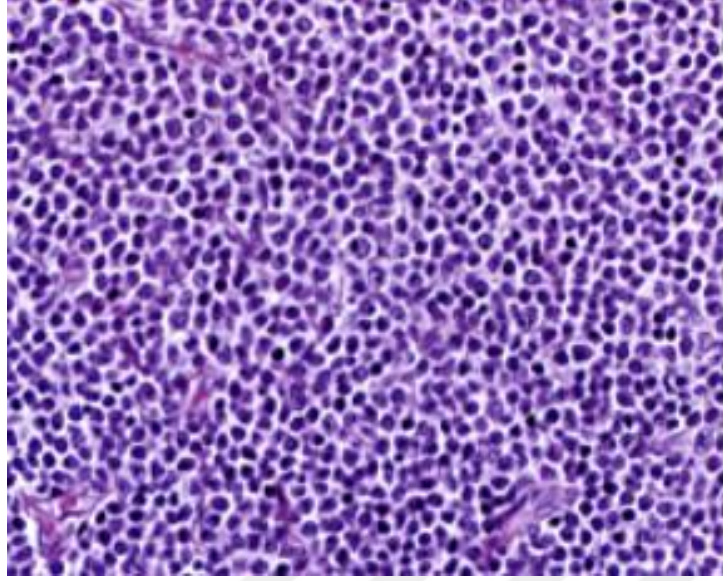
Kemik iliği biyopsisi KLL tanısı için gerekli değildir. (40) Eğer yapılırsa kemik iliğinde hiperselülerite ve olgun çekirdekli hücrelerin çoğunluğunun olgun lenfosit olduğu görülecektir. (40)

2.7. Lenf Nodu Ve Dalak Bulguları

Etkilenen lenf nodunun mimarisinin nadir kalan bazı germinal merkezler dışında tamamen silindiği görülür. Lenf nodunu infiltre eden lenfositler az belirgin bir çekirdekçik dışında benzerdir. (41) Bunun yanında daha büyük lenfositlerin oluşturduğu psödofoliküller KLL tanısı için patognomoniktir. (41, Şekil 5,6)



Şekil 5. Diffüz infiltratif KLL'de psödofoliküller



Şekil 6. KLL,nodüler patern

2.8.Tedavi

2.8.1.Tedavi endikasyonları

KLL tanısı konulduktan sonra karar verilmesi gereken ilk konu hastanın tedavi gerektirip gerektirmediğidir çünkü KLL erken evrelerinde ve asemptomatik fazında tedavi gerektirmez, izlem yeterlidir. Asemptomatik erken evredeki hastalarla yürütülen bir çalışmada interferon-2b tedavisi plaseboya karşı mortaliteyi azaltma ve progresyonsuz sağkalım açısından üstün görülmemiştir. (42) Daha sonra yapılan çalışmalarda klorambusil ve fludarabinin erken evre KLL’de progresyonsuz sağkalımı arttırdığı halde ortalama sağkalım üzerine etkisiz olduğu görülmüştür. (43,44) Erken evrede anti-CD20 ajan olan rituksimab alemtuzumab ile birlikte ve tek başına da denenmiş, yüksek riskli hastalarda %80-95 arası yanıt ve sitotoksik kemoterapiye ilerlemeyi geciktirmiştir. Buna rağmen bu çalışmalar düşük vaka sayısı ve uzun dönem güvenlik verilerinin eksliği nedeniyle rutin klinik pratiğe geçmemiştir. (45,46)

Tablo 2.KLL’de tedavi endikasyonları (13)

Anemi (hemoglobün <10 g/dL) ve/veya trombositopeni (trombositler <100.000/μL) gelişimi veya kötüleşmesi ile kendini gösteren progresif kemik iliği yetmezliği kanıtı
Masif (sol kotal ark altında ≥ 6 cm), progresif veya semptomatik splenomegali.
Masif (10 cm’den büyük) veya boyutu progresif artan lenfadenopati.
Son iki ay içinde lenfosit sayısında %50’den fazla artış veya lenfosit ikiye katlanma zamanının 6 aydan kısa olması. Tanı anında lenfosit sayısı 30 U/mL’den fazla olanlarda lenfosit ikiye katlanma zamanı tedavi kararında kullanılmalıdır.
Standart tedaviye yanıtız otoimmün anemi ve/veya trombositopeni.
Kortikosteroid tedaviye yanıtız trombositopeni.
Aşağıdaki hastalık ilişkili semptom ve bulgulardan en az biri i. Son 6 ay içinde $\geq 10\%$ istemsiz kilo kaybı ii. Şiddetli yorgunluk (ECOG performans skoru 2). iii. Enfeksiyon kanıtı olmadan 2 haftadan fazla süren, 38.0°C’den fazla ateş iv. Enfeksiyon kanıtı olmadan 1 aydan fazla gece terlemesi

2.8.2. Uygun Tedavinin Belirlenmesi

KLL’de seçilecek ilk tedavi genetik risk faktörleri ve hastanın genel sağlık durumuna bakılarak belirlenir.(47) Günümüzde tedavide kullanılan ajanlar beş grupta incelenebilir. Bunlar bruton-tirozin kinaz inhibitörleri (ibrutinib, acalabrutinib), bcl-2 inhibitörleri (venetoclax), monoklonal antikorlar (rituksimab, ofatumumab, obinotuzumab), pürin analogları (fludarabin, pentostatin) ve alkilleyici ajanlardır(klorambusil, siklofosamid, bendamustin).

2.8.2.1.Tedavi öncesi risk değerlendirmesi

Tedavi öncesi risk değerlendirmesinde serum belirteçleri, immünojenotipik belirteçler, immünooglobulin ağır zincir mutasyon durumu, kromozom anormallikleri, gen mutasyonları ve mikro RNA’lar kullanılır.(48) Bu belirteçler Tablo-3’te topluca gösterilmiştir.

Tablo 3.KLL’de risk sınıflanmasında kullanılan belirteçler (48)

Kategori	Prognostik biyobelirteçler
Serum belirteçleri	Timidin kinaz, beta2-mikroglobulin, laktik dehidrogenaz, lenfosit ikiye katlanma zamanı, interlokin-6, bakır, serbest hafif zincir, lipoprotein lipaz, c reaktif protein, BAFF, TACI, APRIL, BCMA, EZH2
İmmünofenotipik belirteçler	CD38, ZAP70, CD49d, CD26, CD54, CD44, CD52, CD69, CD25, CD5, CD95, CD39, CD11c, CD36, CD150
İmmüoglobulin ağır zincir mutasyon durumu	M-CLL, U-CLL
Kromozomal aberrasyonlar	Del13q, del11q, tri12, del17p, del16q, del19p21, del10q23, kromozom 3, 8, 18, 19.2’un total ve/veya parsiyel delesyonları
Gene mutations	TP53, ATM, NOTCH1, BIRC3, MYD88, SF3B1, FBXWY, POT1, CHD2, RPS15, IKZF3, ZNF292, ZMYM3, ARID1A, PRPN11, COBLL1, LPL, ZAP70
Kodlanmayan RNA parçaları ve diğerleri	MiR-15a, miR-16-1, miR-155, miR-29a, miR-29b, miR-34a, miR-125a, miR-155, miR-181b, I-tRF-GlyCCC

Lenfosit ikilenme zamanı, serum beta2-mikroglobulin, serum timidin kinaz ve laktat dehidrogenaz KLL’de en sık kullanılan serum belirteçleridir. (49) Lenfosit ikilenme zamanının 12 aydan kısa olması kötü prognozu gösterir. (49) Serum beta-2 mikroglobulin ve LDH düzeyleri progresyonsuz sağkalım ve hastalık progresyonunu tahmin etme açısından yararlı göstergelerdir. (50,51)

CD38 ve ZAP70 ekspresyonu akım sitometri ile değerlendirilen önemli birer prognostik immünofenotipik belirteçlerdir.(52) CD38 ve ZAP70 pozitifliği daha kısa sürvi ve yüksek Richter transformasyonu riski ile ilişkilidir. (53,54) Bu iki belirtecin her ikisi de immüoglobulin ağır zincir mutasyonu varlığı ile ilişkili olsa da ZAP70 pozitifliği bu konuda daha iyi bir belirteçtir. (55)

İmmüoglobulin ağır zincirinde mutasyon olup olmadığının belirlenmesi KLL prognozunu öngörmeye oldukça önemlidir. (56) Mutasyonsuz immüoglobulin ağır zinciri bulunması CD38 aşırı ekspresyonu ile beraberdir ve daha agresif bir hastalıkla ilişkilidir. (56)

13q14 bandını içeren delesyon 13q KLL’de en sık görülen sitogenetik bozukluktur ve iyi prognozu göstermektedir. (57) Fakat izole olduğunda ve del13q içeren hücre sayısı tüm hücrelerin %60’ından fazla olduğunda ortalama sürvi kısalmaktadır. (58)

Trizomi 12 ikinci en sık görülen kromozomal bozukluktur ve yeni tanı konulan KLL hastalarında orta risk ile ilişkilidir fakat bu mutasyonu taşıyan hücre sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. (59) Del11q kötü prognoz göstergesidir. (60) Del11q taşıyan hastalar daha kısa tedavisiz sağkalıma sahipken ortalama survileri daha uzundur. (60) Del17p tedavi almamış yeni tanı KLL hastaları arasında %5-8 oranında görülür ve kötü prognozla ilişkilidir. (61)

NOTCH1 mutasyonu trizomi12 varlığı ile beraberdir ve ileri hastalığı tahmin eder.(62) ATM geni ise del11q taşıyıcılarında sıklıkla mutasyona uğrar ve genellikle kötü prognoz gösterir. (63)

2.5.2.2.Tedavide Kullanılan Ajanlar

BTK sinyal yolağının, B hücre ilişkili malignansilerde önemli bir onkojenik yolak olduğu ortaya çıktıktan sonra yapılan çalışmalar bu yolağın farmakolojik inhibisyonunun tedavide önemli rol oynayabileceğini göstermiştir. İlk üretilen ajan olan ibrutinib, ilk FDA onayını mantle hücreli lenfoma tedavisinde 2013’de almıştır. Ardından acalabrutinib 2017’de, zanubritinib 2019’da onay almıştır. Her üç ajan da bruton tirozin kinazın substratlarını fosforile etmesini ve bu yolla alt enzimleri aktive etmesini engellemektedir. (57) Acalabrutinib ve zanibrutinib BTK’ya daha fazla selektiftir. (64) BTK’nın farmakolojik inhibisyonu döküntü, ishal, enfeksiyonlarda artış, kanama, atrial fibrilasyon gibi yan etkilere yol açmaktadır. İbrutinibten sonra çıkan yeni BTK inhibitörleri daha spesifik bir blokaj sağladığından yan etki profili olarak daha güvenli bir profil çizmektedir. (64)

KLL’de malign hücrelerde artan bcl-2 ekspresyonu tedavi açısından önemli bir hedeftir. Bcl-2 proteinine spesifik bağlanan bir ilaç apoptozu indükleyerek hastalığı tedavi edebileceği hipotezinden doğan venetoclax, klinik çalışmalarda p53 bağımsız bir apoptoz indükleyici olarak tedavi algoritmalarında yerini almıştır. (65) Venetoclax yapılan çalışmalarda hem relaps-refrakter KLL’de hem de tedavi naif hastalarda son derece iyi sonuç vermiştir. (66,67) Tedavi süresince en önemli yan etki tümör lizis sendromu olup bu açıdan önerilen doza yavaş çıkılmalı, iyi hidrasyon verilmelidir. (68)

Anti-CD20 tedaviler (rituksimab, obinotuzumab) KLL’de ilk kullanıldıkları zaman çarpıcı bir fayda sağlamıştır. Fakat BTK inhibitörleri ve ventoclaxın ardı ardına

tedavi protokollerine girmesiyle bu alandaki popülerliklerini son zamanlarda yitirmişlerdir. Rituksimab'ın ibrutinib tedavisine eklenmesi ortalama yaşam süresinde değişiklik sağlamamıştır. (69) Yine de otoimmün sitopenileri olan veya çabuk yanıt alınması istenen hastalarda hala önemli rolleri mevcuttur. (69)

Kemoimmünoterapi rejimleri yeni tedavilerin kullanıma girmesiyle popülerliklerini kaybetmişlerdir. Yine de klinik olarak fit, mutant immünoglobulin ağır zinciri olan ve 17p delesyonu bulunmayan hastalarda rolleri olabilir. (70)

2.9.Komplikasyonlar

2.9.1. Enfeksiyonlar

Enfeksiyöz komplikasyonlar KLL'de önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. KLL hastaları hem hastalık nedenli humoral immün sistem defektinden hem de tedavide kullanılan ajanlara bağlı olarak enfeksiyonlara yatkındırlar. (71, Tablo-4)

Tablo 4. Kullanılan tedavi-enfeksiyon ilişkisi

İlaçlar	İlişkili olduğu enfeksiyon
Alkilleyiciler (chlorambucil, bendamustine)	Yaygın bakteriyel patojenler (Streptokoklar, Stafilokoklar, GRAM-negatif enterik bakteriler)
Purin analogları	Herpesvirus, fırsatçı enfeksiyonlar (Kandida, moulds, Pneumocystic jiroveci)
Rituksimab	Sporadik viral enfeksiyonlar
Alemtuzumab	Herpesvirus, özellikle CMV, fırsatçı enfeksiyonlar (Kandida, Pneumocystis jiroveci)
Ofatumumab	Diğer monoklonal antikorlarla aynı

2.9.2. Anemi

Anemi, ileri evre KLL'nin sık bir komplikasyonudur. En sık sebepleri kortikosteroid kullanımına ya da trombositopeniye bağlı gastrointestinal kan kaybı, hipersplenizm, kemik iliği supresyonu, kemik iliği infiltrasyonu, hemolitik anemi ve kırmızı kan hücre aplazisidir. (72)

2.9.3. Pnömonitis

İbrutinib ve rituksimab ile tedavi edilen hastalarda oksijen saturasyon düşüklüğü, yeni pulmoner infiltrat ve dispneyle giden pnömonitis tablosu görülebilir. (73)

2.9.4. Trombositopeni

Trombositopeni hastalığın herhangi bir evresinde gelişebilirse de 50000/microL'nin altındaki değerler genelde ileri evre hastalıkta görülür. Trombositopeninin en olası nedenleri kemik iliği infiltrasyonu, otoimmün destruksiyon, hipersplenizm, enfeksiyonlar ve tedavi etkisidir. (74)

2.9.5.Lökostaz

KLL'de semptomatik lökostaz lökosit sayısı 400000 micro/L'nin üstüne çıkmadıkça çok nadirdir. (75)

2.9.6. Tümör lizis sendromu

Tümör lizis sendromu KLL'de verilen tedavi rejimlerine göre değişik oranlarda ortaya çıkmaktadır ve en çok venetoclax tedavisi ile ilişkilidir. (76)

2.10. KLL Ve Eşlik Eden Kanserler

KLL'li hastalar gerek tedavi toksisitesi gerek immünsupresyon nedenleriyle ikincil bir malignensi geliştirmeye yatkındırlar.(3) KLL tanılı hastaların foliküler lenfomalı bir hasta grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada melanom dışı cilt kanserleri en sık görülen malignensi olmuştur ve foliküler lenfomalı hastalara göre bu hasta grubunda 2,3 kat fazla görülmüştür. (3) Kemoterapinin sekonder kanserleri arttırdığı yine aynı çalışmada tedavi alan ve almayan KLL ve FL hastalarında tedavi alan kısımda belirgin artmış ikincil kanser oranları doğrulaşmıştır.(3) Başka bir retrospektif çalışmada bütün kanserler KLL'li hasta grubunda 3 kat daha fazla görülürken cilt kanserleri 7 kat daha fazla görülmüştür.(71) Daha yeni çalışmalar da benzer bulguları destekler nitelikte sonuçlara ulaşmıştır.(4;5) Genel manada baş-boyun tümörleri, kolorektal kanserler, akciğer, prostat ve kadın meme kanserleri KLL'li hastalarda artarken diğer non-Hodgkin lenfomaların görülme olasılığı azalmış olarak bulunmuştur.(5) Kadın ve erkek hastalar arasında sekonder kanser riski değişmemiştir.(5) Kolorektal kanser tanısı alan hastaların ailelerinde artmış bir KLL insidansı saptanmıştır.(6) Yine KLL'li hastaların ailelerinde kadın meme kanseri insidansı artmış olarak tespit edilmiştir.(7) KLL ve diğer malignensiler arasında patogenetik mekanizma hala araştırma konusudur.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Tasarımı

Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından 01.01.2006-01.06.2022 arasında KLL tanısı alan 107 hasta dahil edilmiştir. Hasta verileri hastane bilgi yönetim sisteminden ve hasta dosyalarından alınmıştır. Hastaların tanı tarihleri, tanı yaşları, takip süreleri, tanı anındaki hematolojik ve biyokimyasal profiller ile genotipik ve kemik iliği aspirasyon biyopsi sonuçları, akım sitometrik bulguları, görünütüleme bulguları taranmıştır. Hastalar uluslararası klavuzlarca kronik lenfositik lösemi için kullanılması önerilen sistemlerle evrenlenmiştir. Hastaların eşlik eden malignansileri bunların tanı tarihleri ve tipleri taranmıştır. KLL ve eşlik eden malignansiler için alınan tedaviler de taranan veriler arasındadır.

3.2. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS paket programı ile uygun testler kullanılarak analiz edilecektir. Tanımlayıcı bulgular sayı, yüzde, ortalama, ortanca, minimum ve maksimum değerleri ile sunulmuştur. Çözümleyici analizlerde, kategorik değişkenlerin birbirleriyle ilişkisi Pearson ki-kare testi ve Fisher'ın kesin ki-kare testiyle belirlenmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uygun olduğu değerlendirilen sürekli değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Studen-t testi; normal dağılıma uygun olmayan sürekli değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. İstatistik anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak bildirilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmamızda toplam 107 hastanın verileri incelendi. Hastaların %63,55'i (n=68) erkek, %36,45'i (n=39) kadın olarak saptandı. Ortalama tanı yaşı erkeklerde $62,65 \pm 10,29$ iken kadınlarda $60,51 \pm 13,15$ olarak bulundu. (Tablo 5)

Tablo 5. Hastaların cinsiyet dağılımları ve ortalama tanı yaşları

		Cinsiyet		
		Kadın	Erkek	Toplam
Tanı yaşı (yıl)	Sayı (n)	39	68	107
	Yüzde (%)	36,45	63,55	100,00
	Ortalama	60,51	62,65	61,87
	Standart Sapma	13,15	10,29	11,40
	Medyan	63,00	62,50	63,00
	Minimum	32,00	44,00	32,00
	Maksimum	78,00	89,00	89,00

4.2. Tanı Anında Ortalama Laboratuvar Değerleri

Hastalar tanı anındaki laboratuvar değerlerine göre değerlendirildi, hastaların ortalama laboratuvar değerleri ile en yüksek ve en düşük değerleri tablo 6'da gösterimiştir.

Tablo 6. Tanı anında ortalama laboratuvar değerleri

Lab parametreleri	Ortalama lab.±SS	Medyan	Min.	Maks.
WBC (bin/ul)	45,82±62,49	24,98	1,30	408,50
Hgb (g/dl)	12,96±1,82	13,00	9,20	16,90
Trombosit (bin/ul)	206,77±104,66	187,00	10,00	811,00
Lenfosit (bin/ul)	34,68±47,61	19,33	0,60	290,90
Nötrofil (bin/ul)	7,87±14,24	4,60	0,60	113,90
Kreatinin (mg/dl)	0,95±0,41	0,88	0,49	3,78
ALT (u/l)	19,86±11,53	16,90	4,60	64,20
AST (u/l)	19,68±7,48	18,40	0,29	48,00
Total bil. (mg/dl)	0,68±0,42	0,57	0,14	2,44
Direkt bil. (mg/dl)	0,25±0,17	0,20	0,04	1,12
İndirekt bil. (mg/dl)	0,45±0,30	0,36	0,07	1,87
LDH (u/l)	242,23±101,8	199,50	122,00	751,00
B2 mikroglobulin (ng/ml)	2.692,13±1246,59	2.382,00	1.192,32	7.707,00
PT	12,65±1,74	12,40	9,20	23,10
APTT	24,97±3,94	23,50	19,50	37,60
INR	1,02±0,13	1,01	0,76	1,93
IgG (g/l)	11,35±2,93	10,80	5,03	25,70
IgA (g/l)	1,91±1,96	1,65	0,06	19,40
IgM (g/l)	0,69±0,61	0,49	0,17	4,67

4.3. Laboratuvar Değerlerinin Cinsiyete Göre Farkları

Erkek hastaların tanı anındaki ortalama lökosit ve lenfosit değerleri sırasıyla $55,28 \pm 73,62$ bin u/L ve $41,89 \pm 54,53$ bin u/L iken, kadın hastaların ortalama değerleri lökosit için $29,31 \pm 29,94$ bin u/L ve $22,11 \pm 28,68$ bin u/L olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda incelenen hastalar cinsiyetlerine göre Mann-Whitney u testi ile incelendiklerinde erkek hastaların tanı anında kadın hastalara göre anlamlı derece yüksek total lökosit ve lenfosit sayısına sahip oldukları görülmektedir. (lökosit için p değeri 0,024, lenfosit için p değeri 0,032). Çalışmamızdaki kadın hastaların ortalama trombosit değeri $262,64 \pm 86,65$ bin /uL, erkeklerde ortalama trombosit değeri $174,72 \pm 101,05$ bin /uL şeklinde bulundu. Bulunan trombosit değerleri student-t testi kullanılarak yapılan analizde kadın hastaların ortalama trombosit sayısının erkek hastaların ortalama trombosit sayısından anlamlı olarak fazla olduğu görüldü. ($p < 0,001$) Çalışmamızda erkek hastaların ortalama kreatinin değerleri $1,07 \pm 0,46$ mg/dL olarak bulunurken kadın hastaların ortalama kreatinin değeri $0,74 \pm 0,17$ mg/dL olarak saptanmıştır. Bu iki veri student-t testi ile karşılaştırıldığında erkek hastaların ortalama kreatinin düzeylerinin istatistik anlamlı olarak kadın hastaların kreatininlerinden yüksek olduğu görülmüştür. ($p < 0,001$) Çalışmamızdaki erkek hastaların tanı anındaki ortalama total bilirubin değerleride kadın hastaların ortalama total bilirubin değerlerinden student-t testine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. ($p = 0,02$) Erkek hastaların ortalama B2-mikroglobulin değeri $2873,76 \pm 1276,89$ ng/mL iken kadınların $2375,44 \pm 1139,34$ ng/mL hesaplanmıştır. Bu değerler student-t testi ile karşılaştırıldığında erkeklerin istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek B2-mikroglobulin değerlerine sahip olduğu görülmüştür. (Tablo 7)

Tablo 7.Cinsiyet ve laboratuvar değerlerinin dağılımı

Lab parametreleri	Cinsiyet		P değeri
	Kadın	Erkek	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
WBC (bin/ul)	29,31±29,94	55,28±73,72	0,024^a
Hgb (g/dl)	12,51±1,26	13,22±1,47	0,029^b
Trombosit (bin/ul)	262,64±86,65	174,72±101,05	<0,001^a
Lenfosit (bin/ul)	22,11±28,68	41,89±54,53	0,032^a
Nötrofil (bin/ul)	5,26±2,50	9,36±17,64	0,451 ^a
Kreatinin (mg/dl)	0,74±0,17	1,07±0,46	<0,001^a
ALT (u/l)	17,66±8,75	21,12±12,74	0,206 ^a
AST (u/l)	18,33±5,79	20,45±8,23	0,167 ^a
Total bil. (mg/dl)	0,58±0,36	0,74±0,44	0,020^a
Direkt bil. (mg/dl)	0,24±0,19	0,25±0,16	0,306 ^a
İndirekt bil. (mg/dl)	0,38±0,25	0,48±0,32	0,063 ^a
PT	12,72±2,28	12,61±1,35	0,700 ^a
APTT	24,41±3,70	25,29±4,06	0,268 ^a
INR	1,04±0,18	1,01±0,10	0,138 ^a
LDH (u/l)	210,36±54,87	260,78±117,61	0,085 ^a
B2 mikro-globulin (ng/ml)	2.375,44±1.139,34	2.873,76±1.276,89	0,014^a
IgG (g/l)	11,83±3,36	11,08±2,65	0,495 ^a
IgA (g/l)	1,82±1,05	1,96±2,34	0,688 ^a
IgM (g/l)	0,82±0,76	0,62±0,50	0,057 ^a

^aMann-Whitney u testi^bStudent's t testi

4.4. Tanıdan Sonra Verilen Tedavilerin Sıklıkları

Hastaların %52,34'ü (n=56) tanıdan sonra izleme alınırken %47,66'sı (n=51) tedavi almış olarak saptandı. İlk sıra tedavide en sık FCR rejimi verildiği görüldü. FCR rejimi hastaların %26,17'sine (n=28) verilmişti. İkincil malignensisi olanlarda da ilk sıra tedavi alanlar içinde en çok verilen tedavi rejimi FCR olarak bulunmuştur.

Diğer tedavileri ile FCR tedavisini alanlar sekonder malignitesi olanlar ve olmayanlar olarak Pearson ki-kare testi ile değerlendirildiğinde anlamlı istatistiki veri bulunmadı.(p değeri 0,053) (Tablo 8)

Tablo 8. Verilen tedavilerin sekonder malignite ile ilişkisi

		İkinci malignite				P
		Yok		Var		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
1.sıra tedavi	Diğer	60	75,95	19	24,05	0,053
	FCR	26	92,86	2	7,14	

Pearson ki-kare testi

4.5. KLL İle Sekonder Malignite Arasında Geçen Ortalama Zaman

Çalışmamızda KLL tanısı alan 107 hasta retrospektif incelenmiş olup hastaların %19,7'sinde (n=21) sekonder malignite mevcuttu. İkincil kanseri olan hastaların %38,1'inde (n=8) bir kanser var iken KLL tanısı sonradan konulmuştur. Hastaların %61,9'unda (n=13) ise KLL tanısı var iken ikinci bir kanser ortaya çıkmıştır. (Tablo 9)

Tablo 9. Sekonder malignensi ve KLL hastalarının dağılımı

		Sayı (n)	Yüzde (%)
İlk tanı konulan malignite	KLL	13	61,90
	İkincil malignite	8	38,10
	Toplam	21	100,0

Hastaların KLL tanısı aldıktan sonra ikincil kanser tanısı alması arasında geçen süre $57,8 \pm 87,1$ ay iken bir kanser tanısı aldıktan sonra KLL tanısı alması arasında geçen süre $49,4 \pm 31$ aydır. (Tablo 10)

Tablo 10.KLL ve ikinci malignite arası geçen süre (ay)

		KLL ve ikinci malignite arası geçen süre (ay)				
		Ort. Std. Sapma	Medyan	Min.	Maks.	
İlk tanı konulan malignite	KLL	57,8±87,1	23,6	2,4	261,6	
	İkincil malignite	49,4±31	53,4	0,9	94,8	

Mann-Whitney u testi

4.6. İkincil Maligniteli Hasta Sayısı

Çalışmaya alınan hastaların %19,7'sinde (n=21) ikinci bir malignensi eşlik etmekteydi. İkincil kanseri olmayan hastaların tanı yaşı ortalaması 61.41±11,27 olarak bulundu. İkincil kanser gelişen hastaların yaş ortalaması ise 63.76±12,01 idi. Bu iki grup tanı yaşlarına göre student-t testi ile karşılaştırıldığında ikincil kanseri olan ve olmayan hastaların yaş ortalamaları birbirine benzer bulundu. (p=0.399)

Tablo 11.Sekonder malignite ve yaş ilişkisi

		Tanı yaşı					P
		Sayı (n)	Ort.yaş ± SS	Medyan	Min.	Maks.	
İkinci malignite	Yok	86	61,41±11,27	61,00	32,00	84,00	0,399
	Var	21	63,76±12,01	65,00	36,00	89,00	

4.7. Hastalarda Görülen İkincil Malignensilerin Sıklıkları

Hastaların %19,63'ünde (n=21) eşlik eden ikincil bir malignensi mevcuttur. Sıklıklarına bakıldığında ise en sık rastlanılan ikincil kanserlerin lenfoma ve akciğer kanserleri olduğu görüldü. İkincil kanseri olan hastaların %14,29'unda (n=3) bir non-hodgkin lenfoma %14,29'unda ise akciğer kanseri (n=3) ve %9,52'sinde (n=2) hodgkin lenfoma eşlik etmiştir. Diğer malignensilerin sıklıkları ve yüzdeleri Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12.Hastalarda görülen ikincil malignensiler

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Non-hodgkin lenfoma	3	14,29
Hodgkin lenfoma	2	9,52
Tiroid ca	2	9,52
Akciğer ca	3	14,29
Cilt ca	2	9,52
Meme ca	2	9,52
Larinks ca	1	4,76
Mesane ca	1	4,76
Prostat ca	2	9,52
Böbrek ca	1	4,76
Kolon ca	1	4,76
Mide ca	1	4,76
Toplam	21	100,00

4.8. İkincil Malignensisi Olanlar ve Olmayanların Ortalama Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Hastalar eşlik eden malignensisi olanlar ve olmayanlar şeklinde incelendiğinde ise ikincil malignensisi olmayanların hemoglobin düzeyleri ortalaması $13,13 \pm 1,83$ g/dL olarak hesaplanırken ikincil malignensisi olanların $12,23 \pm 1,63$ g/dL olarak hesaplandı. Mann-whitney u testi ile bu iki değer karşılaştırıldığında ikincil malignensisi olmayanların ortalama hemoglobin değerleri istatistik anlamlı olarak yüksektir. ($p=0.04$) İkincil malignensisi olmayanların ortalama AST değerleri student-t testine göre ikincil malignensisi olanların ortalama AST değerlerinden istatistik anlamlı bir şekilde daha düşüktür. ($p=0,028$) Diğer laboratuvar değerlerinde sekonder malignensi olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı istatistiki veri bulunamadı. (Tablo 13)

Tablo 13. İkincil malignensisi olanlar ve olmayanların ortalama laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Lab parametreleri	Sekonder malignensi		P değeri
	Yok	Var	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
WBC (bin/ul)	49,22±68,26	31,87±25,18	0,525 ^a
Hgb (g/dl)	13,13±1,83	12,23±1,63	0,040^b
Trombosit (bin/ul)	204,38±85,08	216,52±164,82	0,535 ^a
Lenfosit (bin/ul)	37,13±51,63	24,66±23,44	0,533 ^a
Nötrofil (bin/ul)	8,60±15,77	4,88±2,49	0,357 ^a
Kreatinin (mg/dl)	0,96±0,42	0,89±0,35	0,212 ^a
ALT (u/l)	19,75±11,87	20,31±10,25	0,580 ^a
AST (u/l)	19,18±7,14	21,72±8,61	0,028^a
Total bil. (mg/dl)	0,72±0,44	0,51±0,22	0,068 ^a
Direkt bil. (mg/dl)	0,27±0,18	0,15±0,07	<0,001^a
İndirekt bil. (mg/dl)	0,46±0,33	0,38±0,17	0,663 ^a
PT	12,69±1,79	12,49±1,56	0,975 ^a
APTT	24,95±3,96	25,06±3,97	0,909 ^a
INR	1,02±0,14	1,02±0,09	0,510 ^a
LDH (u/l)	233,66±97,79	276,90±112,93	0,082 ^a
B2 mikro-globulin (ng/ml)	2.660,41±1.212,60	2.822,01±1.401,76	0,530 ^a
IgG (g/l)	11,27±3,00	11,71±2,69	0,532 ^b
IgA (g/l)	1,89±2,13	1,98±1,09	0,293 ^a
IgM (g/l)	0,63±0,45	0,93±1,02	0,333 ^a

^aMann-Whitney u testi^bStudent's t testi

4.9. Tanı Evresi Ve İkincil Malignensi İlişkisinin İncelenmesi

Çalışmamıza alınan hastalar tanı anında RAİ evrelemesine göre incelendiğinde dağılımları şu şekildedir. RAİ Evre 0'da hastaların %10,28'i (n=11), RAİ evre 1'de hastaların %24,30'u (n=26), RAİ evre 2'de hastaların 42,06'sı (n=45), RAİ evre 3'te hastaların %12,15'i (n=13) ve RAİ evre 4'de hastaların %11,21'i (n=12) KLL tanısını almıştır.

Çalışmamıza alınan hastalar sekonder malignitesi olanlar ve olmayanlar olarak incelendiğinde tanı alınan RAİ evrelemesine göre dağılımları tablo 14'de gösterilmiştir. (Tablo 14)

Tablo 14. Tanı evrelerinin sıklıkları ve sekonder malignite ilişkileri

		İkinci malignite					
		Yok		Var		Toplam	
		Sayı (n)	Yüzde ^a (%)	Sayı (n)	Yüzde ^a (%)	Sayı (n)	Yüzde ^b (%)
Evre (RAİ)	Evre 0	10	90,91	1	9,09	11	10,28
	Evre 1	18	69,23	8	30,77	26	24,30
	Evre 2	37	82,22	8	17,78	45	42,06
	Evre 3	12	92,31	1	7,69	13	12,15
	Evre 4	9	75,00	3	25,00	12	11,21
	Toplam	86	80,37	21	19,63	107	100,00

^aSatır yüzdesi^bSütun yüzdesi

4.10. İleri Evre Ve Geç Evre Hastalık İle Sekonder Malignite İlişkisi

Hastalar erken evre (RAİ evre 0-2) ve ileri evre (RAİ evre 3,4) hastalık olarak sekonder malignitesi olanlar ve olmayanlar şeklinde incelendi. Erken evre hastaların %20,73'ünde (n=17), geç evre hastaların %16'sında (n=4) sekonder malignite saptandı. Erken evre ve geç evre hastalar sekonder malignite ilişkisine göre Fisher'in ki-kare testi ve Pearson-ki kare testi ile incelendiğinde gruplar arası istatistikî anlamlı farklılık saptanmadı. (p değeri 0,776) (Tablo 15)

Tablo 15.Evre ve ikinci malignensi ilişkisi

		İkinci malignite				P değeri
		Yok		Var		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Evre (RAI)	Evre 0-2	65	79,27	17	20,73	0,776 ^a
	Evre ≥3	21	84,00	4	16,00	
Toplam		86	80,37	21	19,63	-

^aFisher'ın kesin ki-kare testi^bPearson ki-kare testi**4.11. Sekonder Malignite Ve Cinsiyet ilişkisi**

Sekonder malignensi olan hastaların %61,9'u erkek (n=13), %38,1'i kadın (n=8) olarak saptandı. Kadın/erkek oranı 1,62 bulundu. Sekonder malignitesi olan hastalar cinsiyete göre Pearson ki-kare testi ile karşılaştırıldığında cinsiyet ile sekonder malignite açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (p=0,861) (Tablo16)

Tablo 16.Cinsiyet ve sekonder malignite ilişkisi

		Cinsiyet				P
		Kadın		Erkek		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
İkinci malignite	Yok	31	79,49	55	80,88	0,861
	Var	8	20,51	13	19,12	

Pearson ki-kare testi

4.12. Tedavi Rejimi Ve Sekonder Malignite ilişkisi

Hastalar ilk tanıdan sonra tedavi alıp almamasına göre incelenip tedaviye başlananlar ve izleme alınanlar olarak sınıflandırıldı. Hastaların %52,3'ü (n=56) izleme alınırken %47,7'sine (n=51) tedavi aldıkları saptandı. İzleme alınan hastaların %21,4'ünde (n=12) sekonder malignite mevcut iken tedavi alan hastaların %17,6'sında (n=9) sekonder bir malignite mevcut idi. İzlemde kalınanlar ile tedavi alanlar sekonder

malignite gelişimi açısından Pearson ki-kare testi ile değerlendirildiğinde anlamlı istatistiki veri elde edilemedi.(p değeri 0,623) (Tablo 17)

Tablo 17. Tedavi alan ve almayanların sekonder malignite ilişkisi

		İkinci malignite						P
		Yok		Var		Toplam		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	0,623
	İzlem	44	51,16	12	57,14	56	2,34	
	Tedavi alan	42	48,83	9	42,85	51	47,66	

Pearson ki-kare testi

4.13. Tedavi Rejimi Mortalite İlişkisi

Hastalar ilk tanıdan sonra tedavi alıp almamasına göre incelenip tedaviye başlananlar ve izlemde kalanların takiplerinde exitus olup olmadığına bakıldı. İlk tanıdan sonra takipte kalanların %1,79'u takiplerinde ex olurken, tedavi alanların %19,61'i (n=10) ex olmuştu. Bu veriler Pearson ki-kare testi ile incelendiğinde tanıdan sonra tedavi verilenlerin izlemde kalanlara göre istatistik anlamlı olarak daha çok ex olduğu gözlemlendi. (p=0,002)

4.14. Tedavinin Prognoza Etkisi

İlk sıra tedavinin prognoza etkisi bakımından ilk sırada en çok verilen tedavi rejimi olan FCR ve diğer rejimler ikincil malignensi gelişimi ve takiplerde ex olup olmamasına göre karşılaştırıldı. İkincil malignite gelişimi açısından pearson ki-kare testi ile yapılan karşılaştırmada istatistik anlamlı fark gözlenmedi. (p=0,053) Takiplerde ex olan hastalar ile hayatta olanlar ise Fisher ki-kare testi ile karşılaştırıldığında istatistik anlamlı fark saptanmadı. (p=1,000)(Tablo 18)

Tablo 18.İlk sıra tedavide mortalite açısından FCR ve diğer tedaviler

		Exitus				P değeri
		Ex değil		Ex		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
1.sıra tedavi	Diğer	71	89,87	8	10,13	1,0
	FCR	25	89,29	3	10,71	

Fisher'ın kesin ki-kare testi

5.TARTIŞMA

Kronik lenfositik lösemi, primer olarak yaşlı popülasyonu etkileyen bir malignensidir. Alrawashdh ve ark.'nın KLL tanılı hastaların hayatta kalım istatistiklerini inceledikleri analizlerinde KLL hastalarının yaş ortalaması ortalama 65 olarak verilmiştir.(106) Bizim çalışmamızda ise ortalama tanı yaşı erkeklerde 62.65 ± 10.29 iken kadınlarda 60.51 ± 13.15 olarak bulundu. Bizim araştırmamızdaki bulgular bu yönüyle literatür ile uyumlu görünmektedir. Hastalıkta hafif bir erkek cinsiyet predominansı olduğu bilinmektedir. Rebecca ve ark. 2022 yılında yaptıkları güncel bir araştırmada KLL prevelansının erkek/ kadın oranını 1.7 olduğunu hesaplamışlardır. (107) Bizim çalışmamızda bu oran 1.74 olup literatür ile uyumludur. Van der Straten ve ark. yakın zamanda yaptıkları araştırmada erkek KLL hastalarında kadın hastalara göre daha sık sekonder malignensi olduğu belirtilmiştir. (102) Tsimberidou ve ark. yaptıkları araştırmada ise her iki cinsiyet arasında sekonder malignensi gelişimi açısından fark saptanmamıştır. Bizim araştırmamızda da ikincil kanser gelişimi her iki cinsiyette benzer oranlardadır.

Lenfoid neoplazmlarda daha özelde ise KLL'li hastalarda artan ikincil kanser insidansı olduğu bilinmektedir. Royle ve ark. yaptıkları araştırma bu bilgiyi doğrular niteliktedir. (5) Dong ve ark. İsveç'te yaptıkları bir araştırmada da non-Hodgkin lenfomalı hastalarda üç kata kadar artan dil, ince barsak, burun ve böbrek kansinomlarını göstermiştir. (78) Schöllkopf ve ark. ise yaptıkları araştırmada özellikle KLL ve akciğer kanseri ilişkisi üzerine durmuşlardır. Bu araştırmada KLL tanısı sonrası akciğer kanserlerinin insidanslarının normal popülasyona göre arttığı ortaya konulmuştur. (79) Bizim çalışmamızda KLL'ye en sık eşlik eden maligniteler akciğer kanserleri ve lenfomalar olup Schöllkopf ve ark. çalışmasındaki bulgular bizim çalışmamızdaki bulgularımızla paraleldir. Schöllkopf ve ark. KLL ve akciğer kanserinin ilişkisiyle alakalı bu çalışmada mevcut KLL-akciğer kanseri insidans ilişkisini etyolojik faktörlerin benzerliğine özellikle de sigara içiciliğine bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda etyolojik faktörler üzerine durulmamıştır. Kyasa ve ark. yaptıkları araştırmada ise KLL hastalarında ölümün sık bir sebebi olarak gelişen ikincil kanserler öne çıkarılmıştır. (80) KLL hastalarında gelişen sekonder kanserlerin hastaların beklenen yaşam sürelerine etkisi açıktır.

Royle ve ark, tarafından KLL ve sekonder malignensi gelişen hastaların sağkalımı ile

ilgili yapılan çalışmada; sekonder malignensi gelişen KLL hastalarında sağkalımın azaldığı görülmüştür. (5) Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sekonder malignite gelişen hastalarda sağkalım süresinin kısaldığı gözlenmiştir. Bulgularımız literatürle benzerlik göstermektedir.

Shanafelt ve ark. KLL tanısının hayatta kalma süresine etkisini incelediği çalışmada KLL'si olmayan yaşlı hastalara göre KLL hastalarının daha kısa yaşadığını göstermiştir. (81) Parikh ve arkadaşları daha sonra Shanafelt ve ark. çalışmasından daha genç bir popülasyon üzerinde yaptıkları araştırmada yine benzer sonuçlara ulaşmıştır. (82) Bu minvalde, KLL tanısının beklenen yaşam süresini kısalttığı açıktır. KLL hastaları arasında tanı yaşının prognoza etkisini araştıran birçok çalışma da literatürde yerini almıştır. Catovsky ve ark. yaptıkları analiz yaş ve ilk tedaviye cevabı prognostik değerlendirmede ön plana çıkarmıştır. (83) Bu çalışmada 60 yaş ve üstünde ciddi mortalite artışı bildirilmiştir. Yaşın prognoza etkisi bizim çalışmamızda takiplerde vefat olup olmaması yönünden ele alınmış olup her iki grupta yaş ortalaması istatistik farklılık göstermemekteydi. Eichhorts ve ark. yine fit olmayan yaşlı KLL hastalarında tedavi seçeneklerini değerlendiren çalışmasında artan hasta yaşını önemli bir kötü prognoz bulgusu olarak tanımlamaktadır. (84) Bizim çalışmamızda prognostik gösterge olarak sadece takiplerinde vefat etmiş olma parametresi kullanıldığından yaş grupları birbirine benzer çıkmış olabilir. Çalışmamızın retroseptif bir çalışma olması ve hasta sayısının literatürdeki çalışmalara göre görece az sayıda olması da literatürden ayrılan sonuçların diğer nedenleri olabilirler.

KLL tanısında periferik lenfosit sayısının 5000'in üzerinde olması gerekmektedir. 100.000 üzeri lenfosit sayısı ise nadir değildir. (85) Bizim çalışmamızda ortalama beyaz küre $45,82 \pm 62,49$ bin/uL ve ortalama lenfosit değerleri $34,68 \pm 47,68$ bin/uL olup KLL tanı kriterleri ve genel literatür ortalaması ile uyumludur.

KLL tanısı günümüzde daha erken evrelerde konulabilmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların %76,6'sına (n=82) erken evrelerde (evre 0-2) tanı konulmuş olup anemi ileri evre bulgusudur. Abrisqueta ve ark. yeni tanı alan KLL hastalarında anemi prevelansını %5-6 olarak bildirmişlerdir. (86) Çalışmamıza alınan hastaların %23,3'ünde (n=25) anemi saptanmıştır. Ortalama hemoglonin (hgb) değeri $12,96 \pm 1,82$ g/dl olup en düşük hgb değeri 9,20 g/dl ikenen yüksek hbg değeri ise

16,90 g/dl olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki bulgular bu yönüyle literatür ile ayrılmaktadır. Bunun sebebi çalışmamıza alınan hasta sayısının görece az olması olabilir.

KLL'de trombositopeni ileri evre göstergesidir ve genellikle immün mekanizmalara bağlıdır. (87) Çalışmamıza alınan hastaların %11,2'sinde (n=12) trombositopeni olup ortalama trombosit değerleri $206,77 \pm 104,66$ bin/ul olarak hesaplanmıştır, en düşük trombosit değeri 10 bin/ul iken en yüksek trombosit değeri 811 bin/ul'dir. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama trombosit değerleri erkeklerde $174,72 \pm 101,05$ bin/uL kadınlarda $262 \pm 86,65$ bin/uL olup her iki cinsiyette de 150.000 üzerindedir. Hastaların çoğunluğunun erken evre olması ve etkin tedavi trombositopeninin az görülmesinin nedeni olarak düşünülmüştür. Qiao ve ark. yaptıkları araştırmada kadın cinsiyette ortalama trombosit sayısının erkek cinsiyete göre daha fazla olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızdaki bulgular bu yönüyle literatür ile benzerliktedir.

Argyropoulos ve ark. kronik böbrek hastalığında B2-mikroglobulin'in yerini araştırdıkları çalışmalarında B2-mikroglobulin değerlerinin cinsiyetten etkilenmediklerini bildirmişlerdir. (88) Bizim çalışmamızda kadınlarda ortalama B2-mikroglobulin $2.375,13 \pm 1.139,34$ ng/ml erkeklerde $2.873,76 \pm 1.276,89$ ng/ml bulunmuş olup çalışmamızda erkek cinsiyette B2-mikroglobulin düzeyleri anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bu konudaki bulgumuz literatür ile benzerlik göstermektedir. Hematolojik hastalıklarda B2-mikroglobulin ve cinsiyet bağlantısı iyi araştırılmamıştır ve bizim bu konudaki bulgumuz bu açıdan önemlidir.

Çalışmamızda ilk tanı anında laboratuvar bulgularının sekonder kanserlerle ilişkisi araştırılmıştır. Tsimberdeu ve ark. sekonder kanser gelişen KLL hastalarında bazı öngördürücü bulgular tanımlamışlardır. Bu araştırmaya göre B2- mikroglobulinin 3000 ng/mL üzerinde olması sekonder malignensi öngördüren bir belirteç olarak belirtilmiştir. (4) Bizim çalışmamızda ikincil kanseri olanlarda görülen ortalama B2-mikroglobulin değeri $2.822,01 \pm 1.401,76$ ng/ml bulunmuş olup literatürle paralellik göstermektedir.

LDH, kas ve karaciğer başta olmak üzere vücutta yaygın olarak bulunan bir enzimdir. Bu kadar yaygın bulunması miyopatileride, malignensilerde hatta myokardiyal enfarktlarda bile yükselmiş olarak bulunmasına neden olmaktadır. (90) LDH, tümör metabolizmasında da rol oynamaktadır. Neredeyse tüm kanser

hücrelerinin özelliği anaerobik solunumla da metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilmeleridir hatta bu yolak çoğu zaman kanser hücresinin birincil enerji kaynağıdır.(91) Augoff ve ark LDH-5 izotipinin ve inhibitörlerinin hematolojik kanserler dahil çoğu kanser tipinde tedavi hedefi olabileceğini ortaya koymuştur. (92) Lam ve ark. ise daha düşük LDH seviyelerinin kanser hastalarında daha iyi prognozla ilişkili olduğunu bildirmiştir. (93) Bizim çalışmamızda sekonder kanser gelişen hastaların ortalama LDH değeri $276,90 \pm 112,93$ u/l olup literatürde bildirilenden belirgin olarak daha azdır. (72) Bu düşük hasta sayısı ve kötü prognoz göstergelerimizin yeterince çeşitlendirmemize bağlı olabilir.

Rai sınıflandırma sistemi, tedavi ihtiyacı ve ortalama hayatta kalım açısından standart bir parametre olarak uzun yıllardır KLL hastalarını tedavi eden hekimlerce kullanılmıştır. (94,95) Zengin ve ark. RAİ sınıflamasının prognoza etkisini araştırdığı bir çalışmada hastaların büyük çoğunluğunu RAİ evre-2 hastalar oluşturmuş olup bizim çalışmamızda hastaların %42'si (n=45) RAİ evre 2'de tanı almıştır. Çalışmamız bu yönüyle bu çalışmayla benzerdir.

Tsimberidou ve ark. yaptıkları araştırmada ikincil kanser gelişen KLL hastalarının başlangıçta RAİ evre3-4 olma oranını %12 olarak saptamışlardır.(4) Bizim çalışmamızda bu oran %16 olup bu çalışma ile benzememektedir. Bu sonuç örneklem boyutunun daha küçük olmasına bağlı olabilir.

KLL'ye eşlik eden sekonder kanser tiplerinin sıklıkları dünya çapında yoğun olarak çalışılmıştır. Gerek hastalığın neden olduğu immünsüpresyon gerek tedavi etkileri ve ortak fizyopatolojik mekanizmalar KLL'de artan sekonder malignensi insidansında neden olmaktadır. (103,104) Tsimberidu ve ark. yaptıkları araştırmada görülen sekonder kanserleri beklenen yüzdelere bölerek belirli kanser tiplerinde gözlenen/beklenen oranlarını Hodgkin lenfoma için 14.71, melanom için 6,17 olarak hesaplamışlardır.(4) Hollanda'da yapılan ve 30 yıllık veriler sunan 24.815 KLL tanılı hastanın alındığı bir çalışmada solid ve hematolojik malignensilerin genel popülasyona oranla KLL tanılı hastalarda daha sık ortaya çıktığı ortaya konmuştur. (102) Bu araştırmada KLL'li hastalarda melanom ve melanom dışı cilt kanserlerinin genel popülasyona oranla iki kattan fazla görüldüğü tespit edilmiştir. (102) Dünya'nın çeşitli yerlerinden gelen veriler KLL'ye en sık eşlik eden malignensi tiplerinde farklı sonuçlara yol açmıştır. Tsimberidou ve ark yaptıkları araştırmada en

sık eşlik eden kanser cilt kanserleri olmuştur. (4) Prostat ve meme kanserleri ise ikinci ve üçüncü sırayı paylaşmıştır. (4) Cilt kanserlerinin KLL tanılı hastalarda sık görülmesinin nedeni olarak KLL’de görülen de novo immünsupresyon suçlanmıştır.(103) Beiggi ve ark. yaptıkları araştırmada da yine cilt kanserleri KLL’li hastalarda en sık görülen ikinci malignensi olmuştur. (3) Bu çalışmada melanom dışı cilt kanserlerinin insidansında artış gözlemlendiği kaydedilmiştir. (3) Royle ve ark yaptıkları araştırmada ise melanoma KLL’li hastalarda en sık görülen sekonder kanser olmuştur. (5)

KLL hastalarında ortaya çıkan akciğer kanserlerinin uzun zaman hastalığın tedavisinde kullanılan alkilatör ilaçlara bağlı olduğu düşünülmekteydi.(104) Potti ve ark. artmış HER2/Neu ekspresyonunun artmış akciğer neoplazmı ve KLL birlikteliğinde rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Parekh ve ark. yaptıkları araştırmada akciğer kanseri ve KLL ilişkisini incelemişlerdir. (96) Bu araştırmada akciğer kanserinin KLL’li hastaların %1,9’unda görüldüğünü göstermişlerdir. Gerek çalışmamızda önceki bahsettiğimiz araştırmalar gerekse Parekh ve ark. çalışması KLL ve akciğer kanseri birlikteliğinin sık olmadığını ve sık beklenen bir ikincil kanser de olmadığını göstermektedir. (96) Bizim çalışmamızda KLL tanılı hastaların %1,8’inde(n=2) akciğer kanseri sonradan eşlik etmiş olup bu çalışmanın bulgularıyla uyumludur.

KLL’nin seyri son derece heterojendir ve asemptomatik hayat boyu tedavi gerektirmeyen hastalıktan, yüksek derecede agresif hastalığa kadar geniş bir spektrumda ortaya çıkabilir. (98) Erken evre hastalıkta tedavi verip vermeme kararı hala yoğun olarak araştırılmakta olan bir konudur. Bu çalışmalara öncülük yapan araştırmalardan biri Shustik ve ark. çalışmasıdır. Bu çalışmada gözlem ve aralıklı klorambusil tedavisi RAİ evre 0-1 hastalarda karşılaştırılmış ve birbirlerine üstünlükleri gösterilmemiştir. (99) Muchtar ve ark son zamanlarda yayınlanan bir derlemesinde erken evre KLL’de genetik çalışmaların dikkatlice yapıp yüksek riskli hastaların asemptomatik fazla klinik çalışmalara katılmalarının telkin edilmesi tavsiye edilmiştir. (100)

Kemoimmuntoterapi özellikle yüksek genetik risk taşımayan fit hastalarda etkili bir tedavi yöntemi olarak konumunu korumaktadır. Benjamini ve ark. yaptıkları araştırmada fludarabin-siklofosamid-rituksimab tedavisi sekonder kanserlerde

kontrol popölasyonuna göre 2.38 kat artışa neden olmuştur. Bu artışa ise ana olarak artan hematolojik malignensi insidansının neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu araştırmada solid kanser riskinde bir artış saptanmamıştır. (105) Bizim çalışmamızda FCR protokolü ile diğer yaklaşımların ilk sırada kullanılması sekoder malignensi görülüp görülmediği açısından karşılatırılmış ve fark saptanmamıştır. Bizim popölasyonumuzda hematolojik malignensi gelişen hastaların genel literatüre göre seyrek olması bu farklılığı açıklayabilir. Herling ve ark. yaptıkları güncel bir araştırmada ilk sıra fludarabin-siklofosfamid-rituksimab tedavisinin erken evre hastalıkta toksisite ve dolayısıyla morbiditeyi arttırmadığını savunmuştur. (101) Bizim çalışmamızda çoğu hastanın da ilk sıra tedavide FCR protokolü almış olması ve izleme göre artan mortalite bu çalışmanın sonuçlarıyla çelişmektedir. Literatürden farklılaşan bu bulgumuz prognozu etkilyen diğer faktörlerin etkisiyle gelişmiş olabilir. Diğer bir yandan FCR'ın diğer protokollerle karşılatırıldığında ikincil malignensi veya mortalite ile ilişkili olmaması bu çalışmanın bulgularıyla uyumludur.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1-Çalışmamızda 107 hasta incelenmiş olup hastaların %63.55'i (n=68) erkek, %36.45'i (n=39) kadın olarak saptandı. Bizim çalışmamızda ortalama tanı yaşı erkeklerde 62.65 ± 10.29 iken kadınlarda 60.51 ± 13.15 olarak bulundu. Bu bulgular genel literatür ile paralellik gösteriyordu.

2- Hastaların %80,3'ünde (n=86) ikincil bir malignensi yokken %19,7'sinde (n=21) ikinci bir malignensi eşlik etmekteydi. İkincil kanseri olmayan hastaların tanı yaşı ortalaması 61.41 ± 11.27 olarak bulundu. İkincil kanser gelişen hastaların yaş ortalaması ise 63.76 ± 12.01 olarak hesaplandı.

3- Sekonder malignite sıklıklarına bakıldığında ise en sık rastlanılan ikincil kanserin lenfoma ve akciğer kanserleri olduğu görüldü. İkincil kanseri olan hastaların %14,29'unda (n=3) bir non-hodgkin lenfoma %14,29'unda ise akciğer kanseri (n=3) eşlik etmişti.

4- Sekonder maligniteli hastaların %61,9'unda (n=13) KLL sonrası sekonder malignite gelişmiş olup KLL ve sekonder malignite arasında geçen ortalama süre 157.8 ± 87.1 ay olarak hesaplanmıştır.

5-Sekonder malignitesi olan hastaların %61,9'u erkek (n=13), %38,1'i kadın (n=8) olarak saptandı. Erkek/ kadın oranı 1,62 bulundu. Sekonder malignitesi olan hastalar cinsiyete göre Pearson ki-kare testi ile karşılaştırıldığında cinsiyet ile sekonder malignite açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (p=0,861)

6- Erken evre (RAİ evre 0-2) hastaların %20,73'ünde (n=17), geç evre (RAİ evre 3-4) hastaların %16 'sında (n=4) sekonder malignite saptandı. Bu bulgular genel literatür benzerlik göstermeyip örneklem boyutunun görece küçük olmasıyla ilişkilendirildi.

7- Erkek hastaların tanı anındaki ortalama lökosit ve lenfosit değerleri sırasıyla 55.28 ± 73.62 bin u/L ve 41.89 ± 54.53 bin u/L iken, kadın hastaların ortalama değerleri lökosit için 29.31 ± 29.94 bin u/L ve 22.11 ± 28.68 bin u/L olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda incelenen hastalar cinsiyetlerine göre Mann-Whitney u testi ile incelendiklerinde erkek hastaların tanı anında kadın hastalara göre anlamlı derece yüksek total lökosit ve lenfosit sayısına sahip oldukları görülmektedir. (lökosit için p değeri 0,024, lenfosit için p değeri 0,032). Çalışmamızda erkek hastaların ortalama kreatinin değerleri 1.07 ± 0.46 mg/dL olarak bulunurken kadın

hastaların ortalama kreatinin değeri $0,74 \pm 0,17$ mg/dL olarak saptanmıştır. Bu iki veri student-t testi ile karşılaştırıldığında erkek hastaların ortalama kreatinin düzeylerinin istatistik anlamlı olarak kadın hastaların kreatininlerinden yüksek olduğu görülmüştür. ($p < 0,001$)

8- Bizim çalışmamızda ortalama beyaz küre $45,82 \pm 62,49$ bin/uL ve ortalama lenfosit değerleri $34,68 \pm 47,68$ bin/uL olup KLL tanı kriterleri ve genel literatür ortalaması ile uyumludur.

9- Çalışmamıza alınan hastaların %23,3'ünde ($n=25$) anemi saptanmıştır. Ortalama hemoglonin (hgb) değeri $12,96 \pm 1,82$ g/dl olup en düşük hgb değeri 9,20 g/dl, en yüksek hgb değeri ise 16,90 g/dl olarak bulunmuştur. Çalışmamıza alınan hastaların %11,2'sinde ($n=12$) trombositopeni olup ortalama trombosit değerleri $206,77 \pm 104,66$ bin/ul olarak hesaplanmıştır, en düşük trombosit değeri 10 bin/ul iken en yüksek trombosit değeri 811 bin/ul'dir.

10- Bizim çalışmamızda kadınlarda ortalama B2-mikroglobulin $2.375,13 \pm 1.139,34$ ng/ml erkeklerde $2.873,76 \pm 1.276,89$ ng/ml bulunmuş olup çalışmamızda erkek cinsiyette B2-mikroglobulin düzeyleri anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bu konudaki bulgumuz literatür ile benzerlik göstermektedir.

11-Bizim çalışmamızda sekonder kanser gelişen hastaların ortalama LDH değeri $276,90 \pm 112,93$ u/l olup literatürde bildirilenden belirgin olarak daha azdır. Bu düşük hasta sayısı ve kötü prognoz göstergelerimizin yeterince çeşitlendirmemize bağlı olabilir.

12- Çalışmamızda incelediğimiz hastaların %42,06'sı ($n=45$), KLL tanısını RAİ evrelemede göre 2.evrede almıştır. En sık tanı alınan evre RAİ evre-2 olarak bulunmuştur.

13- Hastalar ilk tanıdan sonra tedavi alıp almamasına göre incelenip tedaviye başlananlar ve izlemde kalınanların takiplerinde vefat olup olmadığına bakıldı. İlk tanıdan sonra takipte kalınanların %1,79'u takiplerinde vefat ederlerken, tedavi alanların %19,61'i ($n=10$) vefat etmişti. Bu veriler Pearson ki-kare testi ile incelendiğinde tanıdan sonra tedavi verilenlerin izlemde kalınanlara göre istatistik anlamlı olarak daha çok vefat ettiği gözlemlendi.

14- Hastaların %52,34'ü ($n=56$) tanıdan sonra izleme alınırken %47,66'sı ($n=51$) tedavi almış olarak saptandı. İlk sıra tedavide en sık FCR rejimi verildiği görüldü.

FCR rejimi hastaların %26,17'sine (n=28) verilmişti. İkincil malignensisi olanlarda da ilk sıra tedavi alanlar içinde en çok verilen tedavi rejimi FCR olarak bulunmuştur. İzleme alınan hastaların %21,4'ünde (n=12) sekonder malignite mevcut iken tedavi alan hastaların %17,6'sında (n=9) sekonder bir malignite mevcut idi. İzlemde kalınanlar ile tedavi alanlar sekonder malignite gelişimi açısından Pearson ki-kare testi ile değerlendirildiğinde anlamlı istatistiki veri elde edilemedi. (p değeri 0,623)

15- İlk sıra tedavinin prognoza etkisi bakımından ilk sırada en çok verilen tedavi rejimi olan FCR ve diğer rejimler ikincil malignensi gelişimi ve takiplerde vefat olup olmamasına göre karşılaştırıldı. İkincil malignite gelişimi açısından pearson ki-kare testi ile yapılan karşılaştırmada istatistik anlamlı fark gözlenmedi. (p=0,053) Takiplerde vefat eden hastalar ile hayatta olanlar ise Fisher ki-kare testi ile karşılaştırıldığında istatistik anlamlı fark saptanmadı.

16-KLL ve sekonder malignite birlikteliği normal popülasyona göre artmış olup daha geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır. KLL tanılı hastaların sekonder malignite gelişimi açısından yakın takip edilmesinde yarar olduğu kanaatindeyiz.

7.KAYNAKLAR

- 1-Ranti J, Perkonoja K, Kauko T, Lopenen H, Joensuu EI, Järvinen TM. Characterization of real-world treatment practices and outcomes among patients with chronic lymphocytic leukemia treated in a Finnish tertiary center. *EJHaem*. 2021;21(3):291-300.
- 2- Talibov M, Auvinen A, Weiderpass E, Hansen J, Martinsen JI, Kjaerheim K, Tryggvadottir L, Pukkala E .Int J Occupational solvent exposure and adult chronic lymphocytic leukemia: No risk in a population-based case-control study in four Nordic countries..*Cancer*. 2017;141(6):1140.
- 3-Beiggi S, Johnston JB, Seftel MD, Pitz MW, Kumar R, Banerji V, Griffith EJ, Gibson SB. Increased risk of second malignancies in chronic lymphocytic leukaemia patients as compared with follicular lymphoma patients: a Canadian population-based study. *Br J Cancer*. 2013;3;109(5):1287-90.
- 4- Tsimberidou A-M, Wen S, McLaughlin P, O'Brien S, Wierda WG, Lerner S, Strom S, Freireich EJ, Medeiros LJ, Kantarjian HM, Keating MJ. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:904–910.
- 5- Royle JS, Baade P, Joske D, Fritschi L. Risk of second cancer after lymphohematopoietic neoplasm. *Int J Cancer*. 2011b;129:910–919.
- 6 -Teruya-Feldstein J, Greene J, Cohen L, Popplewell L, Ellis NA, Offit K. Analysis of mismatch repair defects in the familial occurrence of lymphoma and colorectal cancer. *Leuk Lymphoma*. 2002;43:1619–1626.
- 7- Linet MS, Van Natta ML, Brookmeyer R, Khoury MJ, McCaffrey LD, Humphrey RL, Szklo M. Familial cancer history and chronic lymphocytic leukemia. A case-control study. *Am J Epidemiol*. 1989;130:655–664.
- 8-Hernández JA, Land KJ, McKenna. Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. *Cancer*. 1995;75(1):381.
- 9-Yamamoto JF, Goodman MT .Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control*. 2008;19(4):379.
- 10- Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the Haemacare Project. *Blood*. 2010;116(19):3724.
- 11- Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukemia within the European Union. *Eur J Haematol*. 2008;81:253-258.
- 12- Mauro FR, Foa R, Giannarelli D, et al. Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. *Blood*. 1999;94:448-454.
- 13-C, Wade R, Else M, Richards S, Milligan D, Hamblin T, Catovsky D; UK National Cancer Research Institute (NCRI); Haematological Oncology Clinical Studies Group; NCRI CLL Working Group. The prognostic significance of a

- positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood*. 2008 15;111(4):1820-6.
- 14- Talibov M, Auvinen A, Weiderpass E, Hansen J, Martinsen JJ, Kjaerheim K, Tryggvadottir L, Pukkala E. Int J Occupational solvent exposure and adult chronic lymphocytic leukemia: No risk in a population-based case-control study in four Nordic countries.. *Cancer*. 2017;141(6):1140.
 - 15- Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, Kamada N, Dohy H, Matsuo T, Matsui T [corrected to Matsuo T. 1950-1987 Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res*. 1994;137(2):68.
 - 16- Increased incidence of hematologic malignancies in first-degree relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. Cuttner J. *Cancer Invest*. 1992;10(2):103.
 - 17- Wiernik PH, Ashwin M, Hu XP, Paietta E, Brown K. Anticipation in familial chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2001;113(2):407.
 - 18- Daugherty SE, Pfeiffer RM, Møller M, Hemminki K, Goldin LR. No evidence for anticipation in lymphoproliferative tumors in population-based samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(5):1245.
 - 19- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, Robak T, Seymour JF, Kipps TJ. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745.
 - 20- Dearden C, Wade R, Else M, Richards S, Milligan D, Hamblin T, Catovsky D; UK National Cancer Research Institute (NCRI); Haematological Oncology Clinical Studies Group; NCRI CLL Working Group. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood*. 2008 15;111(4):1820-6.
 - 21- Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219.
 - 22- Agnew KL, Ruchlemer R, Catovsky D, Matutes E, Bunker CB. Cutaneous findings in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol*. 2004;150(6):1129.
 - 23- Strati P, Uhm JH, Kaufmann TJ, Nabhan C, Parikh SA, Hanson CA, Chaffee KG, Call TG, Shanafelt TD. Prevalence and characteristics of central nervous system involvement by chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2016;101(4):458.
 - 24- Baer MR, Stein RS, Dessypris EN. Chronic lymphocytic leukemia with hyperleukocytosis. The hyperviscosity syndrome. *Cancer*. 1985;56(12):2865-9.

- 25- Diehl L.F., Ketchum L.H. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: Autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin. Oncol.* 1998;25:80–97
- 26-Galton D.A. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Can. Med. Assoc. J.* 1966;94:1005–1010
- 27- Dearden C, Wade R, Else M, Richards S, Milligan D, Hamblin T, Catovsky D; UK National Cancer Research Institute (NCRI); Haematological Oncology Clinical Studies Group; NCRI CLL Working Group. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood.* 2008 15;111(4):1820-6.
- 28-Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, Stasi R, Zanotti R, Giaretta I, Ambrosetti A, Madeo D, Pizzolo G, Rodeghiero F. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2008 ; 1;111(3):1110-6.
- 29-Tsai HT, Caporaso NE, Kyle RA, et al. Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. *Blood.* 2009;114(24):4928–32
- 30-Vanura K, Rieder F, Kastner MT, et al. Chronic lymphocytic leukemia patients have a preserved cytomegalovirus-specific antibody response despite progressive hypogammaglobulinemia. *PLoS One.* 2013;8(10):e78925.
- 31-Sun C, Tian X, Lee YS, et al. Partial reconstitution of humoral immunity and fewer infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Blood.* 2015;126(19):2213–9.
- 32- Maurer MJ, Cerhan JR, Katzmman JA, Link BK, Allmer C, Zent CS, Call TG, Rabe KG, Hanson CA, Kay NE, Slager SL, Witzig TE, Shanafelt TD. Monoclonal and polyclonal serum free light chains and clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2011;8;118(10):2821-6.
- 33-Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, Robak T, Seymour JF, Kipps TJ. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;21;131(25):2745-2760.
- 34-Oscier D, Else M, Matutes E, Morilla R, Strefford JC, Catovsky D. The morphology of CLL revisited: the clinical significance of prolymphocytes and correlations with prognostic/molecular markers in the LRF CLL4 trial. *Br J Haematol.* 2016;174(5):767-75.
- 35- Nowakowski GS, Hoyer JD, Shanafelt TD, Geyer SM, LaPlant BR, Call TG, Jelinek DF, Zent CS, Kay NE. Using smudge cells on routine blood smears to predict clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia: a universally available prognostic test. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(4):449-53.
- 36- Fujiwara S, Tatara R, Okazuka K, et al. Profiles Of De Novo CD25-Positive Mature B-Cell Lymphomas. *Blood* 2013; 122:4308.

- 37- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. World health organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, revised 4th edition, , et al. (Eds), IARC, Lyon 2017
- 38-Menter T, Dirnhofer S, Tzankov A. LEF1: a highly specific marker for the diagnosis of chronic lymphocytic B cell leukaemia/small lymphocytic B cell lymphoma. *J Clin Pathol.* 2015 ;68(6):473-8
- 39-Kern W, Bacher U, Schnittger S, Dicker F, Alpermann T, Haferlach T, Haferlach C. Flow cytometric identification of 76 patients with biclonal disease among 5523 patients with chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL) and its genetic characterization. *Br J Haematol.* 2014;164(4):565-9.
- 40-Magnoli F, Casiccia L, Ripamonti F, Uccella S. Simultaneous diagnosis of plasma cell myeloma and chronic lymphocytic leukemia on bone marrow trephine biopsy. *Int J Hematol.* 2022; 2.
- 41-Ben-Ezra J, Burke JS, Swartz WG, Brownell MD, Brynes RK, Hill LR, Nathwani BN, Oken MM, Wolf BC, Woodruff R, et al. Small lymphocytic lymphoma: a clinicopathologic analysis of 268 cases. *Blood.* 1989;73(2):579-87.
- 42- Langenmayer I, Nerl C, Knauf W, et al. Interferon-alpha 2b (IFN alpha) for early-phase chronic lymphocytic leukaemia with high risk for disease progression: results of a randomized multicentre study. *Br J Haematol.* 1996;94(2):362-369.
- 43-Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al; French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1998;338(21):1506-1514
- 44-CLL Trialists' Collaborative Group. J Natl Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. *Cancer Inst.* 1999;91(10):861-868
- 45-Ferrajoli A, Keating MJ, O'Brien S, Cortes J, Thomas DA. Experience with rituximab immunotherapy as an early intervention in patients with Rai stage 0 to II chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2011;117(14):3182-3186
- 46-Zent CS, Call TG, Bowen DA, et al. Early treatment of high risk chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab, rituximab and poly-(1-6)-beta-glucotriosyl-(1-3)- beta-glucopyranose beta-glucan is well tolerated and achieves high complete remission rates. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(8):2373-2378
- 47-Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dillhuydy MS, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Döhner H, Langerak AW, Ritgen M, Kneba M, Asikanius E, Humphrey K, Wenger M, Hallek M. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014;20;370(12):1101-10
- 48- Yun X, Zhang Y, Wang X. Recent progress of prognostic biomarkers and risk scoring systems in chronic lymphocytic leukemia. *Biomark Res.* 2020;7(8):40.

- 49-Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Vinolas N, Rozman C. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. *Br J Haematol*. 1986;62(3):567–575.
- 50-Hallek M, Wanders L, Ostwald M, Busch R, Senekowitsch R, Stern S, Schick HD, Kuhn-Hallek I, Emmerich B. Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leuk Lymphoma*. 1996;22(5–6):439–447.
- 51- Pratt G, Thomas P, Marden N, Alexander D, Davis Z, Hussey D, Parry H, Harding S, Catovsky D, Begley J, et al. Evaluation of serum markers in the LRF CLL4 trial: β 2-microglobulin but not serum free light chains, is an independent marker of overall survival. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(10):2342–2350.
- 52- Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, Buchbinder A, Budman D, Dittmar K, Kolitz J, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1840–1847.
- 53- Vosoughi T, Bagheri M, Hosseinzadeh M, Ehsanpour A, Davari N, Saki N. CD markers variations in chronic lymphocytic leukemia: new insights into prognosis. *J Cell Physiol*. 2019;234(11):19420–19439.
- 54- Parikh SA, Shanafelt TD. Risk factors for Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2014;9(3):294–299.
- 55- Falay M, Ceran F, Gunes AK, Dagdas S, Ayli M, Ozet G. CD38 expression and variation as a prognostic factor chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lab*. 2016;62(7):1287–1293.
- 56- Rozovski U, Keating MJ, Estrov Z. Why is the immunoglobulin heavy chain gene mutation status a prognostic Indicator in chronic lymphocytic leukemia? *Acta Haematol*. 2018;140(1):51–54.
- 57- Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, Döhner K, Bentz M, Lichter P. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1910–1916.
- 58- Huang SJ, Gillan TL, Gerrie AS, Hrynychak M, Karsan A, Ramadan K, Smith AC, Toze CL, Bruyere H. Influence of clone and deletion size on outcome in chronic lymphocytic leukemia patients with an isolated deletion 13q in a population-based analysis in British Columbia, Canada. *Genes Chromosomes Cancer*. 2016;55(1):16–24.
- 59- González-Gascón YMI, Hernández-Sánchez M, Rodríguez-Vicente AE, Sanzo C, Aventín A, Puiggros A, Collado R, Heras C, Muñoz C, Delgado J, et al. A high proportion of cells carrying trisomy 12 is associated with a worse outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol*. 2016;34(2):84–92.
- 60- Goy J, Gillan TL, Bruyere H, Huang SJT, Hrynychak M, Karsan A, Ramadan K, Connors J, Toze CL, Gerrie AS. Chronic lymphocytic leukemia patients with deletion 11q have a short time to requirement of first-line therapy, but long

- overall survival: results of a population-based cohort in British Columbia, Canada. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(6):382–389.
- 61- Bagacean C, Tempescul A, Ternant D, Banet A, Douet-Guilbert N, Bordron A, Bendaoud B, Saad H, Zdrenghea M, Berthou C, et al. 17p deletion strongly influences rituximab elimination in chronic lymphocytic leukemia. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):22.
 - 62- Bosch F, Dalla-Favera R. Chronic lymphocytic leukaemia: from genetics to treatment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(11):684–701.
 - 63- Austen B, Skowronska A, Baker C, Powell JE, Gardiner A, Oscier D, Majid A, Dyer M, Siebert R, Taylor AM, et al. Mutation status of the residual ATM allele is an important determinant of the cellular response to chemotherapy and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia containing an 11q deletion. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5448–5457.
 - 64- Lovell AR, Jammal N, Bose P. Selecting the optimal BTK inhibitor therapy in CLL: rationale and practical considerations. *Ther Adv Hematol*. 2022; 9(13):20406207221116577.
 - 65- Vogler M, Walter HS, Dyer MJS. Targeting anti-apoptotic BCL2 family proteins in haematological malignancies – from pathogenesis to treatment. *Br. J. Haematol*. 2017;178(3):364–379.
 - 66- Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B. et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2018;378(12):1107–1120.
 - 67- Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M. et al. Fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated CLL follow-up of efficacy and safety results from the multi-center, open-label, randomized Phase IIICLL14 trial. Presented at: 25th Congress of the European Hematology Association. Frankfurt, Germany, 11–21; 2020.
 - 68- Fischer K, Al-Sawaf O, Hallek M. Preventing and monitoring for tumor lysis syndrome and other toxicities of venetoclax during treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;4(1):357-362.
 - 69- Shah HR, Stephens DM. Is there a role for anti-CD20 antibodies in CLL? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;10;(1):68-75.
 - 70- Foon KA, Boyiadzis M, Land SR, Marks S, Raptis A, Pietragallo L, Meisner D, Laman A, Sulecki M, Butchko A, Schaefer P, Lenzer D, Tarhini A. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;1;27(4):498-503.
 - 71- Nosari A. Infectious complications in chronic lymphocytic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012;4(1):e2012070.
 - 72- Molica S, Mirabelli R, Molica M, Levato L, Mauro FR, Foà R. Clinical relevance and treatment of nonautoimmune anemia in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Manag Res*. 2011;3:211-7.

- 73- Mato AR, Islam P, Daniel C, Strelec L, Kaye AH, Brooks S, Ganetsky A, Nasta S, Porter DL, Svoboda J, Nabhan C, Schuster SJ. Ibrutinib-induced pneumonitis in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;25;127(8):1064-7.
- 74- Tsang M, Parikh SA. A Concise Review of Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12(1):29-38.
- 75- Singh N, Singh Lubana S, Dabrowski L, Sidhu G. Leukostasis in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Am J Case Rep*. 2020;3;21:e924798.
- 76- Fischer K, Al-Sawaf O, Hallek M. Preventing and monitoring for tumor lysis syndrome and other toxicities of venetoclax during treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;4;(1):357-362.
- 77-Beiggi S, Johnston JB, Seftel MD, Pitz MW, Kumar R, Banerji V, Griffith EJ, Gibson SB. Increased risk of second malignancies in chronic lymphocytic leukaemia patients as compared with follicular lymphoma patients: a Canadian population-based study. *Br J Cancer*. 2013;3;109(5):1287-90.
- 78-Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958-1996: a search for common mechanisms. *Br J Cancer*. 2001;28;85(7):997-1005.
- 79-Schöllkopf C, Rosendahl D, Rostgaard K, Pipper C, Hjalgrim H. Risk of second cancer after chronic lymphocytic leukemia. *Int J Cancer*. 2007;1;121(1):151-6.
- 80-Kyasa MJ, Hazlett L, Parrish RS, Schichman SA, Zent CS. Veterans with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) have a markedly increased rate of second malignancy, which is the most common cause of death. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(3):507-13.
- 81-Shanafelt TD, Rabe KG, Kay NE, Zent CS, Jelinek DF, Reinalda MS, Schwager SM, Bowen DA, Slager SL, Hanson CA, Call TG. Age at diagnosis and the utility of prognostic testing in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2010;15;116(20):4777-87.
- 82-Parikh SA, Rabe KG, Kay NE, Call TG, Ding W, Schwager SM, Bowen DA, Conte M, Jelinek DF, Slager SL, Shanafelt TD. Chronic lymphocytic leukemia in young (≤ 55 years) patients: a comprehensive analysis of prognostic factors and outcomes. *Haematologica*. 2014;99(1):140-7.
- 83-Catovsky D, Fooks J, Richards S. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukaemia: the importance of age, sex and response to treatment in survival. A report from the MRC CLL 1 trial. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. *Br J Haematol*. 1989;72(2):141-9.
- 84-Eichhorst B, Hallek M, Goede V. Management of unfit elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Intern Med*. 2018;58:7-13.
- 85-Singh N, Singh Lubana S, Dabrowski L, Sidhu G. Leukostasis in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Am J Case Rep*. 2020;3(21):e924798.
- 86-Abrisqueta P, Pereira A, Rozman C, Aymerich M, Giné E, Moreno C, Muntanola A, Rozman M, Villamor N, Hodgson K, Campo E, Bosch F, Montserrat E.

- Improving survival in patients with chronic lymphocytic leukemia (1980-2008): the Hospital Clinic of Barcelona experience. *Blood*. 2009;3;114(10):2044-50.
- 87-Tsang M, Parikh SA. A Concise Review of Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12(1):29-38.
 - 88-Qiao R, Yang S, Yao B, Wang H, Zhang J, Shang H. Complete blood count reference intervals and age- and sex-related trends of North China Han population. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(7):1025-32.
 - 89-Argyropoulos CP, Chen SS, Ng YH, Roumelioti ME, Shaffi K, Singh PP, Tzamaloukas AH. Rediscovering Beta-2 Microglobulin As a Biomarker across the Spectrum of Kidney Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2017;15(4):73.
 - 90- Steensma DP, Witzig TE. Elevated serum LDH in patients with non-Hodgkin's lymphoma: not always an ominous sign. *Br J Haematol*. 1999;107(2):463-4
 - 91- WARBURG O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956;24;123(3191):309-14.
 - 92- Augoff K, Hryniewicz-Jankowska A, Tabola R. Lactate dehydrogenase 5: an old friend and a new hope in the war on cancer. *Cancer Lett*. 2015;1;358(1):1-7.
 - 93- Lam AQ, Humphreys BD. Onco-nephrology: AKI in the cancer patient. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1692-700.
 - 94- Zeeshan R, Irfan SM, Sultan S, Bhimani S. ZAP-70 protein expression in B-cell chronic lymphoid leukemia: a single center experience from Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(4):1587-90.
 - 95- Zengin N, Kars A, Kansu E, Özdemir O, Barişta İ, Güllü İ, Güler N, Özişik Y, Dündar S, Firat D. Comparison of Rai and Binet Classifications in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology*. 1997;2(2):125-9.
 - 96- Parekh K, Rusch V, Kris M. The clinical course of lung carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1999;1;86(9):1720-3.
 - 97- Tas F, Keskin S. Age-specific incidence ratios of lung cancer (LC) in Turkey: LC in older people is increasing. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012 ;55(2):276-8.
 - 98- Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA, Garcia-Manero G, Cortes J, Thomas D, Koller CA, Burger JA, Lerner S, Schlette E, Abruzzo L, Kantarjian HM, Keating MJ. Multivariable model for time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;1;29(31):4088-95.
 - 99-Shustik, C., Mick, R., Silver, R., Sawitsky, A., Rai, K., & Shapiro, L. (1988). Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: Intermittent chlorambucil versus observation. *Hematological Oncology*, 6(1):7–12.
 - 100-Muchtar E, Kay NE, Parikh SA. Early intervention in asymptomatic chronic lymphocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2021;19(2):92-103.
 - 101-Herling CD, Cymbalista F, Groß-Ophoff-Müller C, Bahlo J, Robrecht S, Langerbeins P, Fink AM, Al-Sawaf O, Busch R, Porcher R, Cazin B, Dreyfus B, Ibach S, Leprêtre S, Fischer K, Kaiser F, Eichhorst B, Wentner CM, Hoehstetter MA, Döhner H, Leblond V, Kneba M, Letestu R, Böttcher S,

- Stilgenbauer S, Hallek M, Levy V. Early treatment with FCR versus watch and wait in patients with stage Binet A high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL): a randomized phase 3 trial. *Leukemia*. 2020;34(8):2038-2050.
- 102-Van der Straten, L., Levin, MD., Dinnessen, M.A.W. *et al.* Risk of second primary malignancies in patients with chronic lymphocytic leukemia: a population-based study in the Netherlands, 1989-2019. *Blood Cancer J*. 13, 15 - 2023.
- 103-Wiernik, P. H. (2004). Second neoplasms in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Current Treatment Options in Oncology*, 5(3), 215–223
- 104-Konits PH, Aisner J, Whitacre M, Wiernik PH: Lung cancer as a complication of prolonged survival in patients with lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 1982, 10:331–338
- Potti A, Ganti AK, Koch M, et al.: Identification of HER2/neu overexpression and the clinical course of lung carcinoma in non-smokers with chronic lymphocytic leukemia. *Lung Cancer* 2001, 34:227–232
- 105-Benjamini O, Jain P, Trinh L, Qiao W, Strom SS, Lerner S, Wang X, Burger J, Ferrajoli A, Kantarjian H, O'Brien S, Wierda W, Estrov Z, Keating M. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes. *Leuk Lymphoma*. 2015 Jun;56(6):1643-50
- 106- Alrawashdh N, Sweasy J, Erstad B, McBride A, Persky DO, Abraham I. Survival trends in chronic lymphocytic leukemia across treatment eras: US SEER database analysis (1985-2017). *Ann Hematol*. 2021;100(10):2501-2512.
- 107- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33.

8. EKLER

Ek1. Etik Kurul



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/773-873

17.01.2023

Sayın Prof. Dr. Düzgün Özatlı

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Kronik lenfositik lösemili hastalarda görülen sekonder malignansilerin retrospektif incelenmesi başlıklı OMÜ KAEK 2022/520 Karar nolu Dosya taraması+ Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 14.12.2022 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof. Dr. Ramis ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ek2. Orjinalik Raporu

celal

ORJİNALLIK RAPORU

% **10**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **9**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **4**

YAYINLAR

% **3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **3**

2

Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

% **1**

3

www.ncbi.nlm.nih.gov

İnternet Kaynağı

% **1**

4

intranet.fmp-usmba.ac.ma

İnternet Kaynağı

<% **1**

5

acikerisim.uludag.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

6

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% **1**

7

tez.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

8

Jan A. Burger, Kelvin Li, Michael Keating, Mariela Sivina et al. "Functional Evidence from Deuterated Water Labeling That the Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib Blocks Leukemia Cell Proliferation and Trafficking

<% **1**