



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA TANI
ANINDAN TEDAVİ ENDİKASYONUNA KADAR OLAN
SÜRE ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Doğukan AKÇALIOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet Ali UÇAR**

ADANA-2023



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA TANI
ANINDAN TEDAVİ ENDİKASYONUNA KADAR OLAN
SÜRE ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Doğukan AKÇALIOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet Ali UÇAR**

ADANA-2023

TEŞEKKÜR

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca bilgi ve deneyimini benimle paylaşan, her alanda desteğini hissettiğim tez danışmanım Doç Dr Mehmet Ali Uçar'a,
Mesleki eğitimime katkı sağlayan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,
Hastanenin her yerini güzel anılarla dolduran Ali Vural, Mustafa Karadepe, Reyhan Sevil Soysal ve tüm görev arkadaşlarıma,
Desteklerini her zaman arkamda hissettiğim tüm dostlarıma,
Daima yanımda olan aileme,
Teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji.....	2
2.2. Etyoloji ve Patogenez	2
2.3. Klinik	6
2.4. Laboratuvar Değişiklikleri	8
2.5. Patolojik Özellikler	10
2.5.1. İmmünofenotipleme.....	11
2.5.2. Sitogenetik	12
2.5.3. Patoloji	13
2.6. Tanı	13
2.7. Ayırıcı Tanı.....	14
2.8. Evreleme ve Prognoz	18
2.9. Tedavi	21
3. MATERYAL ve METOD	26
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	27
4. BULGULAR.....	28

5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ.....	41
7. KAYNAKLAR	42



TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Eastern cooperative oncology group (ECOG) performans durumu	7
Tablo 2. KLL hastalarında immün defekt sebepleri.....	8
Tablo 3. KLL hastalarında görülen kromozomal anormallikler ve insidansları	14
Tablo 4. B-hücreli kronik lenfoproliferatif hastalıklarda immunofenotiplendirme	16
Tablo 5. Rai evreleme sistemi	19
Tablo 6. Binet evreleme sistemi	19
Tablo 7. CLL-IPI skorlaması.....	22
Tablo 8. KLL hastalarında tedaviye başlama endikasyonları	22
Tablo 9. Tedavi sonrası tam yanıt kriterleri, tamamı mevcut olmalı.....	24
Tablo 10. Tedavi sonrası parsiyel yanıt kriterleri, en az 2 klinik 1 hematolojik kriter olmalı	25
Tablo 11. Tanıtıcı özelliklerin incelenmesi	29
Tablo 12. Hastaların akım sitometri, laboratuvar ve biyokimyasal belirteçlerinin incelenmesi	30
Tablo 13. Tedaviye geçen süre ile ilgili parametreler arasındaki farklılıkların incelenmesi	30
Tablo 14. Tedaviye geçen süre ile ilgili parametreler arasındaki ilişki	32
Tablo 15. 17p delesyonu varlığı üzerine bütün parametrelerin etkisi	33

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. KLL patogenezi ve gelişimi.....	6
Şekil 2. Periferik yayma örneğinde görünen bir adet smudge cell	12
Şekil 3. Tedaviye geçen süre (ay) ile WBC değerleri arasındaki ilişki	31
Şekil 4. Tedaviye geçen süre (ay) ile lenfosit değerleri arasındaki ilişki	32
Şekil 5. 17p delesyonu varlığı ile LDH (u/l) bulguları arasındaki farklılıklar	34



KISALTMALAR LİSTESİ

AIHA	: Otoimmun Hemolitik Anemi (Autoimmune Hemolytic Anemia)
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATM	: Ataxia-Telangiesctasia Mutated
BAK	: Bcl-2 Homologous Antagonist Killer
BAX	: Bcl-2-Associated X Protein
BCL2	: B Cell Lymphoma 2
BCL-XL	: B Cell Lymphoma Extra Large
BCR	: B Cell Receptor
BRCI3	: Baculoviral IAP Repeat-Containing Protein 3
BTK	: Bruton Tirozin Kinaz
CD	: Farklılaşma Kümesi (Cluster of Differentiation)
CMV	: Cytomegalovirus
CNS	: Central Nervous System
DAT	: Direkt Antiglobulin Testi
DBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
EBV	: Epstein-Barr Viruse
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
FL	: Folliküler Lenfoma
GWAS	: Genome-wide Association Studies
HCL	: Tüylü Hücreli Lösemi
HGB	: Hemoglobin
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni (Human Leukocyte Antigen)
IGA	: İmmünglobulin A
IGG	: İmmünglobulin G
IGHV	: İmmünglobulin Ağır Zincir Değişken Bölgesi
IGM	: İmmünglobulin M
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
LAP	: Lenfadenopati
LDH	: Laktat Dehidrogenaz

LDT	: Lenfosit İkiye Katlanma Zamanı
LN	: Lenf Nodu
LPL	: Lenfoplazmositik Lenfoma
MBL	: Monoklonal B Hücreli Lenfositöz
MCL	: Mantle Hücreli Lenfoma
MCL-1	: Myeloid Cell Leukemia 1
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MIR	: Mikro-RNA
MPGN	: Membranoproliferatif Glomerulonefrit
MPV	: Mean Platelet Volume
MYD88	: Myeloid Differentiation Primary Response 88
NF-KB	: Nuclear Factor Kappa B
NOTCH1	: Neurogenic Locus Notch Homolog Protein 1
PI3K	: Fosfatidilinositol-3-Kinaz
PLL	: Prolenfositik Lösemi
PLT	: Platelet
SF3B1	: Splicing Factor 3B Subunit 1
SLL	: Küçük Lenfositik Lenfoma
SmIg	: Yüzey Membran İmmünglobulini
SMZL	: Splenik Marjina Zon Lenfoma
SYK	: Spleen Associated Tyrosine Kinase
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
WBC	: Beyaz Kan Hücresi
XIAP	: X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein
ZAP70	: Zeta İlişkili Protein Kinaz 70

ÖZET

Kronik Lenfositik Lösemi Hastalarında Tanı Anından Tedavi Endikasyonuna Kadar Olan Süre Üzerine Etkili Faktörlerin Değerlendirilmesi

Amaç: Kronik lenfositik lösemi yavaş seyirli bir hastalık olup tüm hastalarda tedavi endikasyonu oluşturmaz. Bu çalışmamızda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi ve Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde takip edilmiş bir grup hastanın bazı demografik verileri, laboratuvar, sitogenetik, akım sitometri sonuçlarını, fizik muayene ve radyoloji bulgularını inceleyerek; bunların tanı anından tedavi endikasyonuna kadar geçen süre üzerindeki etkilerini retrospektif olarak araştırmayı amaçladık.

Yöntem: 2010-2022 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Hematoloji Bölümü ve Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde başvuru ve takibi olan 144 Kronik lenfositik lösemi hastasının dosya ve otomasyon sonuçlarına bakıldı, retrospektif olarak yaş, cinsiyet, hemogram değerleri, biyokimyasal değerleri, Ig düzeyleri, 17p delesyon varlığı, akım sitometri markerları, en büyük lenf nodu büyüklüğü, DAT düzeyi, splenomegali/hepatomegali varlığı kayıt altına alındı, Rai evrelemeleri yapıldı. Bu değerlerin ve sonuçların tanı anından tedavi endikasyonuna kadar olan süre üzerine etkileri analiz edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalamaları $63,6 \pm 10,9$ yıl iken, 80 (% 55,6)'i erkek idi. Erkek/Kadın oranı 1,25/1 idi. Hastalardan 16 (% 11,1)'sında 17p delesyonu, 54 (% 37,5)'ünde hepatomegali, 67 (% 46,5)'sinde splenomegali, 119 (% 82,6)'unda ise lenfadenopati varlığı saptandı. D. Coombs pozitifliğine hastaların 16 (% 11,1)'sında rastlandı. 17p delesyonu, hepatomegali ve splenomegali tespit edilen hastalarda tedaviye geçen süre (ay) ortalamaları daha düşük idi (sırasıyla $p=0,039$; $p=0,041$; $p=0,028$). Rai evre artması ile tedaviye geçen süre (ay) kısalması arasında anlamlı bir farklılık gözlemlendi ($p<0,001$) Hastaların tedavi ile tanı tarihi arasındaki geçen süre (ay) ile LDH (u/l), CD19 ve en büyük LN boyutu (sırasıyla $r=-0,239$; $r=-0,239$; $r=-0,190$) değerleri arasında negatif (ters) yönlü zayıf; Wbc ve Lenfosit (sırasıyla $r=-0,308$; $r=-0,307$) değerleri ile negatif (ters) yönlü orta; Platelet, Albumin/Total Protein, IGM (mg/dl) ve IGA (mg/dl) (sırasıyla $r=0,273$; $r=0,244$; $r=0,240$; $r=0,261$) değerleri ile ise pozitif (doğrusal) yönlü zayıf bir korelasyon bulgularına rastlanıldı.

Tartışma ve Sonuç: 17p delesyonu olan, yüksek lenfosit sayıları, yüksek LDH düzeyleri, hipogamaglobulinemisi olan hastalarda tanıdan tedaviye kadar geçen sürenin daha kısa olduğu izlendi. KLL hastalarının prognozunda en önemli belirteç olan evrenin, tanıdan tedaviye geçen süreyi de etkilediği belirlendi. Daha düşük Rai evrelerinde daha uzun tanıdan tedaviye geçen süre görüldü. Rai evrelemesinin de bir parçası olarak beklendiği üzere, splenomegali/hepatomegalisi olan hastalarda daha erken tedaviye başlandığı gözlemlendi. KLL hastalarında tanıdan tedaviye geçen süreyi etkileyen faktörlerin belirlenmesi aynı zamanda hastalığın prognozu ve erken tedavi ihtiyacı gelişecek hastaları tahmin edip, gözetimde tutma anlamında fayda sağlayacaktır. Bu konuda daha geniş katılımlı ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, prognoz, tedavisiz sağ kalım

ABSTRACT

Evaluation of Factors Influencing On The Time From Diagnosis To The Indication of Treatment In Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia

Objective: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a slowly progressing condition which won't need treatment indication around all patients. In this work, we aimed to inspect the demographics, cytogenetics, flow cytometrics, laboratory results; physical examinations and radiological findings of patients of Balcalı Hospital of Çukurova University Medical Faculty and Adana City Hospital to do a research on retrospective effects of these aforementioned reviewed findings from diagnosis to indication of treatment.

Method: Age, sex, hemogram values, biochemical values, Ig levels, presence of 17p deletion, flow cytometric markers, the size of the largest lymph node, DAT levels, splenomegaly/hepatomegaly presence of 144 Chronic lymphocytic leukemia patients who applied to, and have their conditions tracked by Hematology Department of Çukurova University Medical Faculty and Adana City Training and Research Hospital between 2010-2022 are reviewed retrospectively and then registered. RAI stagings are performed at the time of diagnosis in patients. The effect of these results on the time from diagnosis to indication of treatment is analyzed.

Results: The mean age of the patients 63,6 and 80 (%55,6) were male. Male/female ratio was 1,25/1. 17p deletion was determined in 16 patients (%11,1), hepatomegaly in 54 patients (%37,5), splenomegaly in 67 patients (%46,5), and lymphadenopathy in 119 patients (%82,6). D. Coombs positivity was found 16 (%11,1) of patients. Treatment period (in months) was below the average in patients with 17p deletion, hepatomegaly, splenomegaly (respectively $p=0,039$; $p=0,041$; $p=0,028$). A significant difference was observed between RAI stage and treatment period findings ($p<0,001$). The study found weak negative (opposite) correlations between LDH (u/l), CD19, and the largest lymph node size values ($r=-0.239$, $r=-0.239$, and $r=-0.190$, respectively) and the duration of treatment-free time. Additionally, moderate negative (opposite) correlations were observed between the duration of treatment-free time and Wbc and lymphocyte values ($r=-0.308$ and $r=-0.307$, respectively). On the other hand, weak positive (linear) correlations were found between the duration of treatment-free time and Platelet, Albumin/Total Protein, IGM (mg/dl), and IGA (mg/dl) values ($r=0.273$, $r=0.244$, $r=0.240$, and $r=0.261$, respectively).

Discussion and Conclusion: It was observed that the treatment-free time is shorter around the patients with 17p deletion or high lymphocyte count or high level LDH. Also a positive relation was determined between Ig levels and the treatment-free time. The RAI stage which is the most important factor in CLL prognosis was identified that it is affecting the treatment-free time as well. Longer treatment-free time durations were observed in lower RAI stages. As it was anticipated, as a part of the RAI staging a sooner treatment start was observed in the patients with splenomegaly/hepatomegaly. Determining the factors that affect the treatment-free time in CLL patients will also be

beneficial in terms of predicting the prognosis of the disease and identifying patients who will require early treatment and monitoring. There is a need for larger and more extensive studies on this topic.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia, prognosis, treatment free time



1. GİRİŞ

Kronik lenfositik lösemi, monoklonal tek tip bir immunofenotipe sahip olgun görünümlü B lenfositlerinin çoğalması ve birikmesiyle oluşan kronik B hücreli lenfoproliferatif bir hastalıktır. Batı ülkelerinde en sık görülen lösemi türü olup, Asya ve Afrikada insidansı daha düşüktür. Ortalama görülme yaşı 70 ve civarında olup, bir ileri yaş hastalığıdır.^{1,6} Tanı anında genellikle asemptomatik olup, genellikle tesadüfen kan sayımında lenfositoz olması ile fark edilir. B semptomları, anemiye bağlı yorgunluk, nötropeni ilişkili enfeksiyonlar, trombositopeni ilişkili kanama bulguları ile de klinik gerçekleşebilir. En sık saptanan fizik muayene bulgusu lenfadenopatidir, dalak ve karaciğer büyüklüğü de saptanabilir. Laboratuvar bulgularında en belirgin özellik mutlak B lenfositozun varlığıdır, tümör yüküyle ilişkili olarak LDH seviyelerinde yükseklik, beta2-mikroglobulin yüksekliği, anemi, trombositopeni, immunoglobulin seviyelerinde azalma görülebilir. Tanısı IWCLL kılavuzları baz alınarak periferik kanda belirli bir immunofenotipe (CD5, CD19, CD23+, CD20 zayıf+, SmIg zayıf +) sahip klonal B hücrelerinin varlığının ispatı ile konur. Rai ve Binet sistemleriyle hastanın lenfadenopati organomegali ve sitopeni durumlarına göre evrelemesi yapılmaktadır.^{32,36,37} Her hastada prognoz farklı olup 17p delesyonu 11q delesyonu gibi sitogenetik anormallikler, NOTCH1 BIRC3 gibi mutasyonlar, beta-2 mikroglobulin düzeyi, CD38 ifade düzeyi, IgVH mutasyon durumu gibi pek çok prognositik faktör hastalığın gidişatını etkiler. Tedavisinde pürin analogları, alkilleyiciler, monoklonal antikorlar, BCR sinyal inhibitörleri, allojenik kemik iliği transplantasyonu gibi farklı seçenekler kullanılmaktadır.¹¹⁵ Ancak hastalık tanı konulduktan sonra hemen tedavi endikasyonu oluşturmaz. Erken evre ve asemptomatik hastalarda tedavisiz takip uygulanıp gözlem altında tutulur. Bu tedavisiz takip süresi her hasta için farklı olmaktadır. Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Hematoloji bölümünde ve Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde takip edilen kronik lenfositik lösemi hastalarında bazı demografik verilerin, fizik muayene ve görüntüleme bulgularının, laboratuvar parametrelerinin, sitogenetik tetkiklerin ve akım sitometri değerlerinin tanı anından tedavi endikasyonuna kadar geçen süre üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

KLL, Batı ülkelerinde yetişkin nüfusta en sık ortaya çıkan lösemi türüdür. American Cancer Society verilerine göre 2022 yılında ABD’de 60.650 yeni lösemi tanısı alan hasta olup, 20.160 yeni KLL vakası görülmüştür, tüm lösemi vakalarının yaklaşık %33’ünü KLL hastaları oluşturmuştur. Erkek/Kadın oranı yaklaşık 1,6/1 oranı olup erkeklerde daha yaygın izlenmiştir. 4410 hasta ise KLL sebebiyle hayatını kaybetmiştir.¹ Bir çalışmada Avrupa’da 4.92/100.000 insidansı olduğu gözlenmiştir.² Yine başka bir çalışma grubunda tüm dünyada insidansı erkeklerde 1,7-2/100.000, kadınlarda 1-1,2/100.000 olarak saptanmıştır. KLL esas olarak ileri yaş hastalığıdır, ortalama görülme yaşı 70 civarındadır, yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar, 30 yaş altında oldukça nadir rastlanır.^{3,4}

KLL sıklığı Dünyanın farklı yerlerinde farklı dağılım gösterir. Avrupa ve ABD’de daha sık görülmekte olup, Doğu Asya ve Batı Afrika gibi yerlerde daha düşük insidanslara sahiptir. Yine ABD’de Afroamerikalılar arasında Avrupa kökenlilere göre daha düşük insidansa sahiptir.⁵⁻⁷

2.2. Etyoloji ve Patogenez

KLL’ye sebep olabilecek, insidansında artışa yol açabilecek kesin bir çevresel maruziyet, etken henüz tam anlamıyla tespit edilebilmiş değildir. Radyasyon, kimyasallar, mesleki maruziyetle de ilişkisi belirsizdir, bazı çalışmalar çiftçilerde ilişki bildirmiştir.⁸ ABD’de eski ordu çalışanlarında yapılan çalışmada portakal gazına maruziyetin KLL gelişiminde risk artışı olabileceği ileri sürülmüştür, bu hastalarda tanıdan tedaviye geçen sürenin daha kısa olduğu görülmüştür, daha sonra yapılan bir çalışmada ortalama sağ kalım sürelerinde farklılık saptanmamıştır.^{9,10} Atom bombasına maruz kalan ve sağ kurtulanlar arasında yapılan çalışmalarda diğer lösemi türlerinin insidansında artış gözlenmekle beraber KLL insidansında bir artış gözlenmemiştir.¹¹

Genetik faktörlerin KLL gelişiminde ön planda olduğu düşünülmektedir. KLL ailesel yatkınlığın yüksek olduğu bir hastalıktır, çoğu vakanın aile örgüsü etrafında da vakalar izlenmektedir. KLL hastalarının birinci derece yakınlarıyla yapılan geniş bir

çalışmada, birinci derece yakınlarında KLL gelişme riskinin yaklaşık 8.5 kat arttığı görülmüştür.¹² Yapılan GWAS çalışmalarında KLL hastalarında pek çok riskli lokus tespit edilmiştir, bunlar apoptoz gibi önemli olaylarla ilişkili olabilmektedir.^{13,14}

Çoğu malignitede olduğu gibi KLL hastalarında da apoptotik ve karşıtı proteinlerin dengesi anti-apoptotik proteinler lehine bozulmuştur. KLL klonal hücrelerinin çoğunun G0 evresinde olduğu bilinmekte olup, bu durum patogeneze daha çok programlanmış hücre ölümünün engellenmesine bağlı olarak uzun ömürlü hücrelerin yer aldığını gösterir. Hücre dışından gelen bir sinyal olarak sitokinlerin bazıları apoptozisin engellenmesinde ve hücre çoğalmasının sağlanmasında görev alır. IL4, IL6, IL8, IL10, IL13, interferon-gama gibi sitokinler reseptörlerine bağlandıktan sonra hücre için sinyallerle, fosfatidilinozitol-3 kinaz ve protein kinaz C yi kullanarak hücre içinde NF-KB gibi transkripsiyon faktörlerini aktive ederler, bcl-xl, mcl-1, XIAP gibi antiapoptotik genlerin ekspresyonunu artırır. Bazı sitokinler de KLL hücrelerinin proliferasyonunun sağlanmasında yer alır. KLL hastalarında TNF-alfa en önemli büyüme faktörlerinden biridir. IL2, TNF-alfa reseptörlerinin ekspresyonunu ve TNF-alfa salınımını artırır. IL7, IL15 proliferasyonu destekleyen sitokinlerdendir.^{15,16}

BCL-2 bir proto-onkogen olup, bax ve bak gibi pro-apoptotik proteinlerin işlevini engelleyerek ve mitokondri dış zarında kaspazların, sitokrom-c'nin salınımını inhibe ederek programlanmış hücre ölümünü suprese eder. KLL hastalarında yüksek BCL-2 pozitifliği lösemik hücrelere daha uzun bir ömür sağlar.¹⁷

MikroRNA'lar (MIR) kısa, tek sarmallı moleküllerden oluşan, kodlamada bulunmayan büyük bir ailedir. mRNA'ya bağlanarak protein translasyonuna engel olur. İlgili mRNA nın çalıştığı yere göre proto-onkogenik ya da tersi bir nitelik kazanabilir. mir15a ve mir16-1 mikroRNA'ları tümör supresör özellik göstermekte olup, bu iki mikroRna BCL2 ve MCL1'in posttranskripsiyonunu da hedef almaktadır, dolayısıyla bunların düşük düzeylerinde, yüksek BCL2 ifadesi gerçekleşir. KLL hastalarında 13q14 delesyonunda delesyona uğrayan bölge ile ilişkili olarak mir15a ve mir16-1 ekspresyonunda azalma gerçekleşir.^{18,19}

KLL hastalarında tespit edilen pek çok mutasyon mevcuttur. NOTCH bir transmembran reseptörü olup, bu yolun aktivasyonu ile hücre proliferasyonu ve farklılaşması gerçekleşir. NOTCH1 aktivasyonu ile reseptörün hücre içi kısmı çekirdeğe giderek, myc gibi bazı onkogenlerin transkripsiyonunun aktivasyonuna sebep olur. KLL

hastalarında NOTCH1 mutasyonuna IgVH non-mutantlarda daha sık olmak üzere yaklaşık yüzde 10 kadarında rastlanır, yapılan bir çalışmalarda bu hastaların tedaviye kadar geçen süreleri ve ortalama sağ kalım süreleri daha kısa bulunmuştur.²⁰

SF3B1 geni, bir splizomu kodlamakta olup, mutasyonu KLL dışında multipl myelomda da görülmektedir. KLL de görülen SF3B1 mutasyonu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.²¹

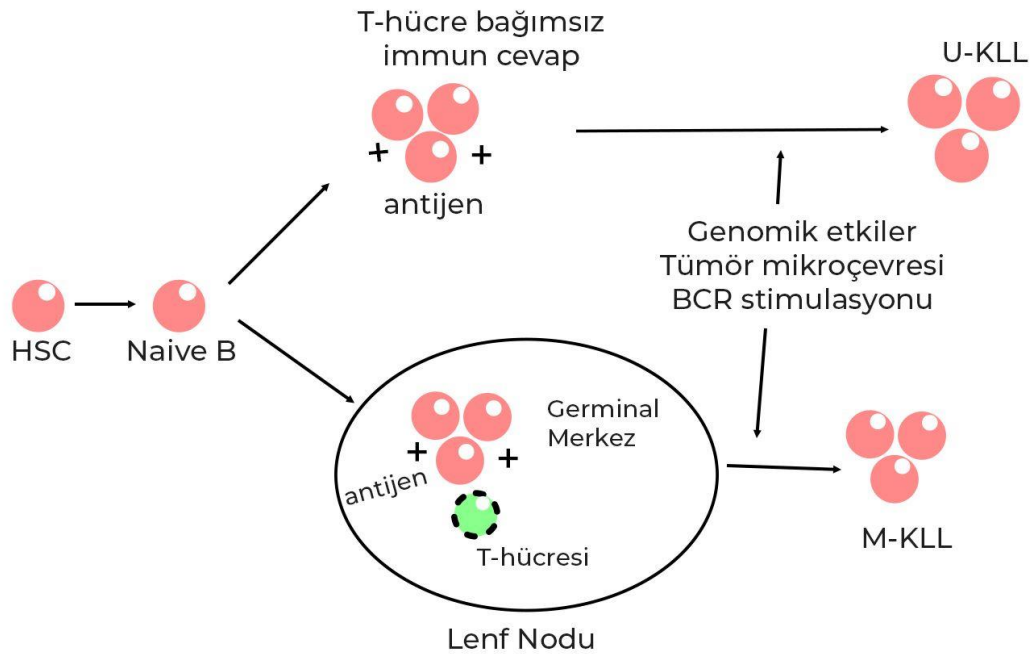
BIRC3, NF-KB sinyal yolağının bir aktivatörü olan MAP3K14 protein kinazının negatif düzenleyicisidir. BIRC3 mutasyonu KLL hastalarında sıklığı yaklaşık yüzde 4'tür, kötü prognozla bağlantı kuran çalışmalar vardır. BIRC3 mutasyonu B hücreli lenfoproliferatif hastalıklar içinde marjinal zon lenfomada da görülür.²²

MYD88, TLR'ler için önemli bir adaptör protein olup, özellikle NF-KB transkripsiyon faktörünü etkinleştirirler. MYD88 mutasyonu KLL hastalarının yaklaşık %3'ünde görülür, DBBHL ve marjinal zon lenfomada ise sıklığı daha fazladır.²³

KLL hücrelerinin genellikle immatür ve matür B lenfositleri arasındaki bir gelişim evresinde bulundukları düşünülür. B lenfositlerin gelişim ve olgunlaşma aşamalarını incelemek, KLL hücrelerinin patogenezi ve hastalık progresyonu ile ilgili ipucu vermektedir. Hematopoetik kök hücrelerden gelişen naif B hücreleri, germinal merkezdeki işlemlerden önce immunoglobulin salgılama yeteneğine sahip değildir. İmmunoglobulin sentezleyebilmek için germinal merkeze ulaşan bu hücrelerin bazıları somatik mutasyonlar geçirir. Ig ağır zincir geninde mutasyonlar sonucu antijen afiniteleri değişir, yüksek antikör bağlanması oluşturabilen hücreler seçilirler, bunlar ilerleyen süreçte plazma hücreleri ve hafıza hücrelerini oluştururlar. Bu ağır zincir mutasyonu geçiren hücrelerdeki CD40 ile T hücrelerindeki CD40 ligandı birleşerek hücreyi apoptozisten koruyacak değişiklikleri sağlarlar. KLL hastalarında CD40L düzeyi de artmış tespit edilmiştir. Germinal merkez sonrası bu hücreler artık CD27 pozitifler. Bu mutasyonu yaşamayan hücrelerse (Unmutant IgVH olarak da adlandırılır) kendilerini apoptozisten koruyacak başka mekanizmalar geliştirirler. İşte KLL hücreleri köken aldığı klonun durumuna göre mutant IgHV ve unmutant IgHV olarak ikiye ayrılabilir. CD38 ve ZAP70 unmutant IgHV hücrelerde daha sık rastlanır ve bu grup hastalar daha kötü prognoz ile seyrederek ve daha kısa sağ kalım gösterirler.²⁴⁻²⁶

2010 yılında yapılan bir çalışmada KLL hastalarının birinci derece yakınlarının %17'si kadarında monoklonal B hücreli lenfositoz saptanmıştır, bu durum hastalığın KLL prekürsörü bir durum olduğunu düşündürmektedir.²⁷ MBL de genellikle lenfosit sayısı 5000/mikrolitreyi aşmaz, lenfadenopati ve organomegali beklenmez. Lenfositlerin immunofenotipi ve sitogenetik özellikleri KLL ile benzerdir. Tıpkı KLL'de olduğu gibi en sık 13q14 delesyonu görülür. MBL den KLL ye dönüşüm mekanizması tam haliyle aydınlatılamamıştır.²⁸

KLL hücrelerinde BCR(B cell receptor) üzerinde farklılıklar tespit edilmiştir. Normal B lenfositlerinde BCR, hücre farklılaşması, göçü, çoğalması gibi olaylarda yer alır; KLL hücrelerinde BCR otoantijenler tarafından uyarılıp, kontrol dışı bir özellik kazanmıştır. BCR heterodimeri içinde yer alan CD79a, otoantijen ile uyarım sonrasında PI3k, BTK, Syk kinazları aktive ederek hücre içi sinyal oluşturur ve bir dizi başka kinaz ve sinyallerle B hücresinin sağ kalımını destekleyebilir. BCR ayrıca hücre yüzeyindeki integrinlerle de ilişkide olup, KLL hücrelerinin adezyonunu da destekler. Mutant olmayan IgVH hücrelerinde daha sık artmış BCR aktivasyonu izlenir.²⁹⁻³¹



Şekil 1. KLL patogenezi ve gelişimi (Taraflımızca grafiklendirilmiştir)¹⁴⁰

2.3. Klinik

KLL hastalarının klinik bulguları, gelişen komplikasyonlarla beraber çok geniş bir yelpazede değerlendirilebilir. Çoğu hasta tanı sırasında asemptomatiktir. Herhangi bir bulgu vermeyen hastalarda tesadüfen ya da başka bir sebeple sağlık merkezi başvurusunda lenfositöz farkedilir. Klinik anlamda genellikle servikal, aksiller, inguinal bölgede, çıktığı andan itibaren aralıkla büyüyüp küçülebilen ağrısız lenf nodlarıyla da ilk başvuru gerçekleşebilir. Klinik bulgu gösteren hastalar genellikle B semptomu ile başvururlar. Tanı anında B semptomuna sahip hastaların oranı %5 ile 10 arasında değişmektedir. B semptomları ile görülen semptomlar:³²

- Son altı ay içinde vücut ağırlığının $\geq$ yüzde 10'u kadar planlı olmayan kilo kaybı
- Enfeksiyon kanıtı olmadan ≥ 2 hafta süreyle $>38^{\circ}\text{C}$ ateş
- Enfeksiyon kanıtı olmaksızın yoğun gece terlemeleri
- İleri derecede yorgunluk, bitkinlik (ECOG Performans skoru 2 veya daha kötü)

Tablo 1. Eastern cooperative oncology group (ECOG) performans durumu³³

Performans	Tanım
0	Tamamen aktif, performans kısıtı yok
1	Yorucu fiziksel aktivitelerde kısıtlama, hafif işleri yapabiliyor
2	Öz bakımını gerçekleştirebiliyor ancak düzenli bir işte çalışmıyor. Günün yarısından çoğunu ayakta geçiriyor
3	Öz bakımında zorlanıyor; günün yarısından fazlasını yatakta ya da sandalyede geçiriyor
4	Öz bakımını yapamıyor, tamamen yatak ya da sandalye bağımlı

Daha ileri evrelerde başvuran hastalarda gelişen sitopeni tablolarıyla ilişkili olarak farklı klinikler görülebilir. Anemi olan hastalarda halsizlik, yorgunluk, trombositopeni olan hastalarda peteşi, purpura, ekimoz ve başka kanama bulguları görülebilir. Nötropenisi olan, KLL komplikasyonu olarak hipogamaglobulinemisi bulunan hastalarda, lenfosit fonksiyonlarında bozukluk olan, KLL'de immün defekte sebep olabilen diğer durumların olduğu hasta gruplarında, aldıkları tedavi protokollerine göre de değişiklik gösteren farklı patojenlerle sık enfeksiyon tabloları görülebilir.^{34,35} Otoimmün hemolitik anemi gelişen hastalarda eritrositlerin hemolizinin şiddetine bağlı olarak bilirubin yüksekliği ve sarılık gelişebilir.³²

Tablo 2. KLL hastalarında immün defekt sebepleri³⁵

Primer
- B hücre defekti
- Hipogamaglobulinemi
- Azalmış aşı yanıtı
- T hücre defekti
- NK hücreleri
-Granüllerde azalma
-Öldürme yeteneğinde azalma
-Nötrofiller
-Fagositik ve bakterisidal fonksiyonlarda azalma
-Kemotaksis ve migrasyonda bozulma
- Monosit/Makrofaj
-Sitotoksik etkilerde zayıflama
-Kompleman
-Düzeylerinde azalma ve aktifleşme/bağlanmada defektler
Sekonder
-Kemik iliği yetmezliği
-Tedavi toksisitesi

KLL hastalarının çoğunda fizik muayenede ilk ve en sık belirlenen bulgu lenfadenopatinin varlığıdır. Hastaların %50 ile 90 arasında bir oranında lenfadenopati saptanabilmektedir. Ağrısız, sert, muayene sırasında hareket edebilen özelliktedir. En sık servikal, aksiller, supraklavikuler bölgelerde rastlanır; retroperitoneal, mediastinal lenfadenopati nispeten daha azdır. Hastalığın takibi sırasında da lenf nodlarının sayı ve büyüklüklerindeki hızlı değişiklikler hastalık dönüşümü ile ilişkili olabileceği için önem arz etmektedir. Dalak, lenf nodlarından sonra en sık tutulan lenfoid organ olup, KLL hastalarının yüzde 25 ile 55'inde fizik muayene ile saptanabilecek bir splenomegali mevcuttur, muayenede düzgün yüzeyli ve ağrısızdır. Hepatomegali KLL hastalarına tanı konulduğu sıralarda yüzde 15 ila 25'inde saptanabilmektedir, tıpkı lenfadenopati ve dalak gibi karaciğer de muayene ile ağrısızdır ve genellikle düzgün sınırlıdır. Bu organomegalilerin ve varsa batın içi lenfadenopatilerin düzeyine bağlı olarak hastalarda karında rahatsızlık, şişkinlik gibi gastrointestinal yakınmalar bulunabilir.^{36,37}

KLL'de ektranodal tutulumlar da gelişebilmektedir. En sık infiltrasyona bağlı olarak cilt lezyonları görülebilmektedir. Bu lezyonlar genellikle non-spesifik kutanöz lezyonlardır, diffüz ya da bölgesel olabilirler. Ancak KLL hastalarında sekonder malignansilerde risk artışı olduğu bilinmektedir ve bazal hücreli karsinom, SCC, merkel hücreli karsinom gibi cilt kanserlerinde, melanomda da risk artışı olması sebebiyle lezyonların ayırım için dikkatli incelenmesi gerekmektedir.³⁸ Cilt tutulumu tanı anında sıklıkla bulunmaz, nispeten erken fark edilir bunun nedeninin fizik muayene esnasında

deri incelemesinin kolaylıkla yapılabiliyor olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Lösemi kutis olarak da değerlendirilebilecek olan bu lezyonlar en sık olarak yüzde fark edilir ve makülden ülsera kadar farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Bahsedilen diğer cilt malignansilerinden ve diğer ayırıcı tanılardan ayırımı için lezyonlardan biyopsi yapılabilir. Lösemi kutisin prognozu etkilemediği ve KLL nin sistemik tedavisine iyi yanıt verdiği düşünülmektedir.^{39,40}

Nadir olarak renal hastalık KLL’de MPGN gibi glomerulonefritlere, böbreğin primer olarak lösemik hücrelerle infiltrasyonuna, minimal değişiklik hastalığına bağlı olarak gelişebilir, ancak tüm hastalarda %2 nin altında olduğu düşünülmektedir.⁴¹⁻⁴³ Yine nadiren akciğer tutulumu da gerçekleşebilir, hem akciğer parankiminin hem de bronşların lösemik hücrelerle infiltrasyonu olan hasta gruplarında yapılan çalışmalar vardır. Tanı için enfeksiyöz sebepler mutlaka ekarte edilmelidir. Hill ve arkadaşlarının çalışmasında infiltrasyonun olduğu hasta grubunda periferik kanda daha yüksek lenfosit sayıları izlenmiştir.^{44,45} Diğer lösemi türlerinde de izlenebilen CNS tutulumu açısından, hastalığa bağlı meninkslerin infiltrasyonunun çok az sıklıkta görülmesi beklenmektedir, tanı amacıyla biyopsi yapılabilir.⁴⁶

KLL hastalarında sekonder malignite gelişme riski de artmıştır. MD Anderson hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların yaklaşık %11.2’sinde ilk başvurusu sonrası başka bir malignensi geliştiği görülmüş, toplamda 2.2 kat artmış bir malignite gelişme riski olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda cilt, prostat, meme, lenfoma, melanom, gastrointestinal sistem, akciğer kanserleri başta olmak üzere farklı maligniteler gözlenmiş olup, bazı hastalarda birden fazla sekonder malignite geliştiği görülmüştür.³⁸

2.4. Laboratuvar Değişiklikleri

KLL hastalarında en sık görülen, tanı kriterlerinde de yer almış olan laboratuvar değişikliği lenfositozdur. Bu lenfositoz tipik bir immunofenotipe sahip klonalite gösterir. KLL hastalarında $5 \times 10^9/L$ ($>5000/\text{microL}$) üzerinde B lenfositler, hastanın tam kan sayımında tespit edilirler. Bu lenfositler olgun görünümde olan, küçük, belirgin kromatin ağı olan dar sitoplazmalı hücrelerdir. Klonal lenfositozun varlığı SLL ile ayırıcı tanısını yapma konusunda değer taşır. Tanı anında farklı yüksekliklerde lenfositoz düzeyleri saptanabilir, diğer lösemi türlerinde görülen lökostat tablosu

enderdir; lökostat için diğer risk faktörlerini taşıyan hastalarda görülebilir, tedavisinde lökoferez kullanılabilir.^{32,47}

Tanı sırasında tam kan sayımında nötrofil, hemoglobin ve platelet sayılarında düşüklük görülebilir ancak genellikle şiddetli değildir. Bu pansitopenin hastalığın tutulumunun dışında da pek çok sebebi olabilir. Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı olarak, kullanılan tedavi ajanlarının yan etkileri, otoimmün hemolitik anemi, saf kırmızı hücre aplazisi, otoimmün trombositopeni gibi otoimmün hadiseler, sitopeni tablolarının gelişimine katkıda bulunabilir.

KLL de anemi sebeplerinden biri de otoimmün hemolitik anemidir. Hastalarda normal popülasyona göre artmış risk mevcuttur, ortalama %4,5 ile 10 arasında otoimmün hemolitik anemi gelişebilir. Laktat dehidrogenaz artışı, bilirubin yüksekliği, retikülosit düzeyinde artış, görülebilen laboratuvar bulgularıdır; periferik yaymada polikromazi, sferositler izlenebilir. Direkt antiglobulin testi hastaların büyük çoğunluğunda pozitifdir, ancak hastaların bir kısmında negatif de bulunabilir.⁴⁸ Coombs pozitifliği, AIHA olmayan hastalarda ileride gelişebilecek otoimmün hemolitik anemiye öngörmesi açısından önemlidir. Otoimmün hemolitik anemi nadiren de olsa KLL tedavisinde kullanılan kemoteröpatik ajanlara karşı da gelişebilmektedir. İmmün kökenli ortaya çıkan sitopeniler prognoz açısından kemik iliği infiltrasyonuna bağlı sitopenilere göre daha iyi durumdadır ve immün sebebin özel tedavisi bulunması ayırıcı tanının önemini gösterir. Ayrıca immün sitopeni bulunan hastalarda kısa LDT, yüksek beta-2 mikroglobulin, ZAP70 mutasyonu, yüksek CD38 ekspresyonu gibi kötü prognostik faktörlere daha sık rastlanmıştır.⁴⁹

Saf kırmızı hücre aplazisi, anemi ve retikülositte azalma olan her hastada ayırıcı tanıda yer alır. Genellikle normokrom-normositer anemi olarak bulgu verir, nadirdir ve hastaların yaklaşık yüzde 0,5'inde görülür. Kemik iliğinde eritroblastların maturasyonunda defektler mevcuttur. KLL ve retikülositopenik anemisi olan her hasta CMV, EBV, parvovirus gibi viral enfeksiyonlar yönünden de araştırılmalıdır.⁵⁰

Trombositopeni immün sebepli olabileceği gibi splenomegali, kemik iliği infiltrasyonu ve tedavi ajanlarının myelosupresyonuna bağlı olarak da oluşabilir. İmmün trombositopeni, KLL'li hastaların yüzde 2 ila 3'ünde görülür ve hastaya tedavi başlanması için bir endikasyon oluşturabilir. Net bir tanı kriteri yoktur, immün trombositopeni hastalarına yapılan kemik iliği biyopsisinde artmış ya da normal

miktarda megakaryosit görülmesi tanıya yardımcı olur.^{50,51} Survey üzerine etkisi net olmamakla beraber diğer kötü prognositik faktörlerle yakın ilişkilidir, Visco ve arkadaşları tarafından İtalyada yapılan bir çalışmada daha kötü bir 5 yıllık survey, daha sık unmutant IgVH varlığı ile ilişkilendirilmiştir.⁵²

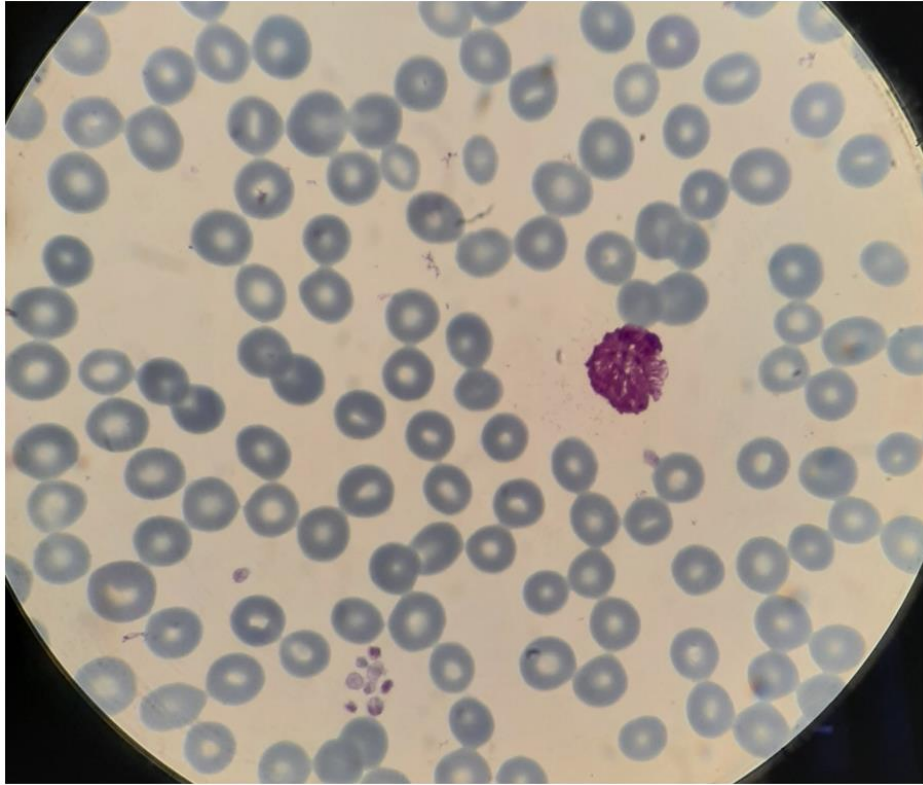
Serum biyokimyasal analiz sonucunda ise asemptomatik hastalarda tanı anında belirgin biyokimyasal anormallikler izlenmeyebilir, ancak ilerlemiş yüksek hastalık yüküne sahip KLL'li hastalarda hastalık yüküyle ilişkili olarak yüksek serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve yüksek beta-2 mikroglobulin seviyeleri görülebilir, yüksek beta-2 mikroglobulin seviyesi tedaviye kötü yanıtla ilişkili bulunmuştur,⁵³ beta-2 mikroglobulin seviyelerinin böbrek fonksiyonlarıyla da ilişkili olabileceği unutulmamalıdır. Birden yükselen LDH düzeyleri hastalık tranformasyonu riski de taşır.

Hipogamaglobulinemi KLL de görülebilen laboratuvar bulgularındandır. IgG3 ve IgG4 baskın olmak üzere genellikle IgA, IgG, IgM düzeyleri birlikte düşük saptanır. Tanı anında hipogamaglobulinemi sıklığı farklı çalışmalarda %20 ile 60 arasında değişirken, yapılan bir çalışmada tanı anında hastaların yaklaşık yüzde 26'sında hipogamaglobulinemi mevcuttur ve hastaların bir yüzde 25'inde daha hastalık seyrinin ilerleyen dönemlerinde hipogamaglobulinemi gelişebildiği görülmüştür. Yine aynı çalışmada hipogamaglobulinemi olan hastalarda tanıdan tedaviye geçen sürenin daha kısa olduğu ancak ortalama sağ kalım süresinin Ig seviyeleri normal olan hastalarla benzer olduğu görülmüştür.^{54,55} Ciddi düzeylerde hipogamaglobulinemisi olan hastalarda enfeksiyon sıklığında artış gerçekleşir. IgG düşüklüğü olan hastalarda Streptokok pnömonia, H.influenza gibi bakteriyel enfeksiyonlarda, IgA düşüklüğü olan hastalarda solunum yolu enfeksiyonlarında artışlar yaşanabilir.³⁵

2.5. Patolojik Özellikler

KLL hastaların patolojik değerlendirmelerinde mikroskopik bakıdan, immunofenotiplendirmeye kadar pek çok önemli belirteç mevcuttur. Vakaların periferik yaymalarında en belirgin özellik lenfositozdur. Bu klonal lenfositler dar sitoplazmalı, küçük, olgun görünümde, belirgin kromatin ağı içeren hücrelerdir. Yine periferik yaymada, yayma yapıldığı sırada ezilen lenfositlerin oluşturduğu düşünülen basket hücresi olarak adlandırılan hücreler izlenebilir. Eğer hastada hastalık komplikasyonu olan otoimmün hemolitik anemi mevcutsa retükülosit sayısında artışın bir bulgusu

olarak polikromazi izlenebilir, ayrıca çekirdekli eritrositler (normoblast), sferositler görülebilir.³² Bu tipik lenfositozun dışında prolenfosit olarak adlandırılan daha büyük, daha geniş sitoplazmalı, daha belirgin çekirdekçikleri olan hücreler görülebilir, genellikle %10'un altında izlenir. Bu hücreler asıl olarak prolenfositik lösemi hastalarının periferik yaymalarında görülürler, PLL'de kan tablosundaki lenfositozun %90'ına kadarını oluşturabilir.⁵⁶



Şekil 2. Periferik yayma örneğinde görünen bir adet smudge cell

2.5.1. İmmünofenotipleme

Akım sitometri ile yapılan bir immünofenotiplendirme, KLL hastalarında klonaliteyi gösteren ve tanı konulmasını sağlayan en önemli tetkiklerdendir. Hem tanının konulmasında hem de diğer lenfoproliferatif hastalıklar ile ayırıcı tanının yapılabilmesinde kullanılmaktadır. KLL hücreleri hem B hücre antijenleri CD19, CD20, CD23'ü hem de bir T hücre antijeni olan CD5'i eksprese eder. CD20 nin ekspresyonu düşüktür. Bu klon hücreleri, zayıf yüzey immunoglobulinleri ekspresyonu yapar, genellikle kappa ya da lambda hafif zincirlerinden yalnız birinin ifadesi olur.⁵⁷⁻⁵⁹

Ayrıca CD38 B-KLL olgularının %38'inde pozitif olarak saptanabilir. CD79b belirteci olguların %95'inde negatif olarak saptanır. FMC7 negatif ya da zayıf pozitifdir. CD11c, CD103, CD25 zayıf pozitiflik gösterebilirler, fakat bu belirteçlerin güçlü pozitifliği ve asıl kullanım yeri Hairy cell lösemidir. KLL, CD200 de eksprese etmekte olup, bu ifade özelliği MCL ile ayırımında kullanılabilir. ⁶⁰

2.5.2. Sitogenetik

Kromozomal anormallikler KLL hastalarının yaklaşık %80'inde bulunmaktadır. Bu anormallikler içerdikleri bölgelerin üstlendikleri görevlere göre hastalık prognozunu iyi ya da kötü olarak etkileyebilir. Anormal sitogenetik bulgusu olan hastaların çoğunda yalnızca bir kromozomal anormallik görülürken, bazılarında iki ya da daha fazla anormallik beraber görülebilmektedir. ⁶¹

13q14 delesyonu KLL hastalarında en sık görülen anormalliktir. Vakaların yaklaşık %55'inde rastlanmaktadır. Apoptozisde görev alan iki mikroRNA olan MIR15a ve MIR16-1 kodlama bölgeleri, 13q14 bölgesinde yer alırlar. Hastalarda izole 13q14 delesyonu varlığı daha iyi bir prognozla ilişkilidir. ⁶² Literatürde biallelik delesyonu olan hastalarda, monoallelik hastalara göre daha hızlı bir lenfosit hareketliliği ve tanıdan tedaviye kadar geçen sürenin daha kısa olduğunu gösteren çalışmalar vardır. ⁶³

11q delesyonu KLL hastalarının %18'inde saptanabilir. DNA tamirinde yer alan bir gen olan ATM/mir-34b-c bu bölgede bulunur.

Trizomi 12 hastaların %16'sında görülebilir. KLL hastalık seyrindeki etkisi henüz tam aydınlatılabilmemiş değildir.

17p delesyonu KLL hastalarında görülen sitogenetik anormallikler içerisinde en kötü prognoza yol açan anormalliktir. Bir tümör supresör gen olan TP53 bu bölgededir. TP53 hücre döngüsünde apoptozda görev alan bir tirozin kinazdır. Hastaların yüzde 2 ile 5'inde 17p delesyonu olmadan da TP53 mutasyonu gelişebilir.

Yine KLL hastalarında daha az sıklıkta görülebilen 6q delesyonu, trizomi 8, t(14q32), trizomi 3 gibi anormalliklere rastlanabilir.

Tablo 3. KLL hastalarında görülen kromozomal anormallikler ve insidansları⁶¹

Anormallik	Görülme sıklığı (%)
13q14 delesyonu	55
11q delesyonu	18
Trizomi 12	16
17p delesyonu	7
6q delesyonu	6
Trizomi 8	5
t(14q32)	4
Trizomi 3	3

2.4.3. Patoloji

Kemik iliği biyopsisi tanı için mutlak gerekli olmayıp bazı durumlarda tanıyı netleştirmek üzere yapılabilir. Biyopsi incelendiğinde kemik iliğinde küçük, dar sitoplazmalı, olgun lenfosit görünümündeki KLL hücreleri ile infiltre olduğu görülebilir. Kemik iliği infiltrasyonu farklı paternlerde olabilir; nodüler, interstisyel, miks (nodüler+interstisyel) ve diffüz tutulum olabilir. Diffüz tutulum yüksek hastalık evreleriyle, non-diffüz tutulumlar ise daha erken evrelerle ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda diffüz kemik iliği tutulumu olan hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir.⁶⁴ Kemik iliği biyopsisinden KLL deki sitopenilerin infiltrasyon, immun hadiseler gibi sebeplerinin ayırımında yararlanılabilir.

Lenf nodu biyopsisi KLL tanısı için şart değildir. KLL tanısının diğer lenfoma türlerinin lösemik evreleriyle karıştığı zamanlarda, halihazırda KLL tanısı olan hastalarda laboratuvar ve klinik olarak Richter transformasyonu şüphesi geliştiğinde tanıyı netleştirmek amacıyla yapılabilir. Biyopsi incelendiğinde tıpkı kemik iliğinde olduğu gibi KLL hücreleri ile infiltrasyon görülebilir. Proliferasyon merkezlerine karşılık gelen alanların histolojisi küçük olgun görünümde lenfositler tarafından bozulur, lenfosit kümelenmeleriyle psödofolliküller oluşabilir, tanı için önemli bir ipucudur. Dalakta ise esas olarak beyaz pulpanın infiltrasyonu gerçekleşmekte olup kırmızı pulpa da tutulabilmektedir.⁶⁵

2.6. Tanı

KLL tanısından, asemptomatik ya da semptomatik lenfositozu olan her hastada şüphelenilir. Boyutunda değişiklik gösterse de süregelen, ağrısız, hareketli lenf nodları ve B semptomlarının olması lenfositozu olan hastalarda KLL lehine kuvvetli şüphe oluşturur. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)

kılavuzları ve güncellemeleri baz alınarak KLL tanısı için en az 3 ay süren, belirli bir immünofenotipe sahip (CD5+, CD19+, CD20 zayıf+, CD23+, yüzey immunoglobulinleri zayıf+) monoklonal B lenfosit sayısının tam kan sayımında 5000/mikrolitrenin üzerinde varlığı olarak bahsedilebilir. Kemik iliğinde bahsi geçen tipik lenfositler ile infiltrasyon sonucu sitopenileri olan hastalarda periferik kan bulgularına bakılmaksızın KLL tanısı konulabilir. SLL ise kemik iliği infiltrasyonu ve sitopeni olmadan, mutlak klonal B lenfosit sayısının bu kriterlerin altında olduğu, lenf nodu, dalak, karaciğer ve ekstanodal tutulumları içeren bir tanıdır. KLL tanısı için periferik yayma, monoklonalitenin gösterilmesi için periferik kanın akım sitometrisi değerlendirilir. Kemik iliği biyopsisi ve lenf nodu biyopsisi tanı için şart olmamakla beraber, lenfomaların lösemik fazlarıyla ayrımı, sitopenilerin kemik iliği infiltrasyonu dışındaki sebeplerinin saptanması ve KLL hastalarında agresif bir lenfomaya dönüşümün tespiti amacıyla gerçekleştirilebilir.³²

Görüntüleme yöntemleri KLL tanısı için rutin uygulanan yöntemler değildir. Bilgisayarlı tomografi, lenfoadenopatisi olmayan Rai 0 hastalarda saptanamayan batin içi lenf nodlarını saptayabilir. Rai 0 evresi olan 140 hasta ile yapılan bir çalışmada BT ile anormal abdominal lenf nodu bulguları olan hastalarda daha kısa lenfosit katlanma zamanı, daha yüksek ZAP70 ekspresyonu ve tanıdan tedaviye kadar geçen sürenin daha kısa olduğu görülmüştür.⁶⁶ PET görüntülemesinin KLL/SLL hastalarında sensitivitesi yüksek değildir, ortalama Suv max değerleri diğer lenfomalara göre çok düşüktür. Bu sebeple tanısız amaçla kullanılsa da Richter transformasyonundan şüphelenilen durumlarda tanı desteklemek için ve biyopsi öncesi daha uygun yer tespiti amacıyla kullanılabilir.⁶⁷

2.7. Ayırıcı Tanı

KLL tanısından, asemptomatik ya da semptomatik lenfositozu olan her hastada şüphelenilir. Lenfositozun öncelikle benign-reaktif sebepleri ile malign sebeplerinin ayrımı yapılmalıdır. Daha sonra malign sebepler içerisinde KLL ile diğer lenfoproliferatif hastalıklar arasında ayırıcı tanıya gidilir.

Reaktif sebeplerin büyük kısmını enfeksiyonlar oluşturur, bunların da büyük kısmını EBV, CMV, herpes enfeksiyonları gibi viral sebepler oluşturur, boğmaca gibi bakteriyel, toxoplazma gibi protozoal etkenler de lenfositoz etyolojisinde yer alır.

İnfeksiyöz lenfositoz incelendiğinde bu lenfositozun genellikle geçici bir durum olduğu ve birkaç hafta içerisinde normale döndüğü görülür, KLL hastalarında 3 aydan uzun süren bir B hücreli lenfositoz beklenir. KLL'deki lenfositler tipik bir immünofenotipe sahip monoklonal lenfositlerdir, enfeksiyonlarda görülen lenfositoz ise poliklonaldır. Viral enfeksiyonlarda özellikle EBV olgularında periferik yaymada olgun lenfositlerden daha büyük, belirgin çekirdekçikleri olan reaktif lenfositler görülebilir.⁶⁸⁻⁷⁰ Enfeksiyöz sebepler dışında tiroid patolojilerinde, travmalarda, akut stress durumlarında, ilaç hipersensitivite reaksiyonlarında lenfositoz görülebilir.⁷¹ Genellikle genç ve ağır sigara içicisi kadınlarda olan, periferik yaymada binükleuslu lenfositler izlenen, persistan poliklonal B hücreli lenfositoz da lenfositoz ayırıcı tanısında bulunur. Bu durum genellikle bulgu vermeyip sessiz seyreder.⁷² Tüm bu lenfositoz sebepleri arasında monoklonal KLL hücresi kendine ait immünofenotip ile genellikle net bir şekilde ayrılır.

Tablo 4. B-hücreli kronik lenfoproliferatif hastalıklarda immünofenotiplendirme

	CD5	CD 10	CD19	CD20	CD22	CD23	CD25	CD103	CD200	sIg	
KLL	+	-	+	zayıf	+/-	+	+/-	-	+	zayıf	
B-PLL	-	+	+	güçlü	+	+/-	-	-	+/-	güçlü	
HCL	-	-	güçlü	güçlü	+	-	+	+	+	+	
LPL	+/-	+/-	+	+	+/-	+/-	+/-	-	+	+	
SMZL	+/-	-	+	güçlü	+/-	+/-	+/-	-	-	+	
MCL	+	-	+	güçlü	+	+/-	+	-	-	güçlü	
FL	-	+	+	+	+	+/-	-	-	-	+	

B hücreli prolenfositik lösemi nadir görülen bir lösemi türüdür. KLL'de de periferik yaymada görülebilen prolenfositler ile karakterizedir ancak PLL'de prolenfositler dolaşımdaki hücrelerin %55'inden fazlasını oluşturur, KLL'de genellikle yüzde 10'un altındadır. Prolenfositler olgun görünümdeki KLL hücrelerinin yaklaşık iki katı büyüklüğündedir, daha geniş ve zayıf bazofilik boyanan bir sitoplazmaya sahiptir. Ortalama görülme yaşları KLL ile benzerdir, klinik olarak tıpkı KLL gibi lenfadenopati ve organomegali gelişebilir ancak PLL'nin klinik seyri çok daha agresif izlenmekte olup, kötü prognoz ile seyreder. PLL'de lenf nodu biyopsilerinde proliferasyon merkezleri izlenmez. Asıl olarak immünofenotipik özellikleriyle KLL den ayrılır. Prolenfositler CD5 ifadesinde bulunmazlar ve yüzey immunoglobulinlerini güçlü eksprese ederler. Ayırıcı olarak KLL klonal hücreleri ise CD5 pozitifdir ve zayıf SmIg

ekspresyonu yaparlar. Yine PLL prolenfositlerinde, KLL den farklı olarak daha güçlü bir FMC7 ekspresyonu mevcuttur.⁵⁶

Mantle cell lenfoma, özellikle lösemik fazında KLL ile karışıklık oluşturabilir. Histolojik olarak daha sık görülen klasik tipteki malign hücreler genellikle dar sitoplazmalı, irregüler bir çekirdeği olan geniş olmayan hücrelerdir. Lenf nodu biyopsisinde proliferasyon merkezi beklenmez. MCL hücreleri hem CD19, CD20, CD22 gibi B hücre belirteçlerini hem de CD5 gibi T hücre belirtecini eksprese eder. Ancak CD23 antijeni ifade etmezler. Siklin D1 ifadesi hastaların çoğunda yüksek şekilde ifade olur ve yine yüzey immunoglobulinlerini yüksek şekilde ifade ederler. T(11,14) kromozom anormalliğine sık rastlanır. KLL hücrelerinde ise MCL nin aksine CD23 antijeni ifadesi olur, siklin D1 negatiftirler ve yüzey immunoglobulinleri zayıf eksprese ederler.⁷³⁻⁷⁵

Lenfoplasmositik lenfoma (LPL) indolent lenfomalar grubunda yer alıp, KLL gibi yavaş seyirlidir. İmmunglobulin M monoklonal gamopatisinin olması ile Waldenström makroglobulinemisi olarak da adlandırılır. Klinik olarak %15 ile 20sinde lenfadenopati ve hepatomegali/splenomegali gelişebilir, KLL'de nadiren görülen hiperviskozite bulguları izlenebilir. En sık görülen kromozomal anormallik 6q delesyonudur. CD5, CD19, CD20 pozitifler. KLL, CD23 pozitifliği, zayıf yüzey immunoglobulin boyanması ile immunofenotipik olarak LPL den ayırt edilir. LPL de MYD88 mutasyonu sıklıkla bulunurken, KLL'de daha nadir izlenir. Ayrıca KLL de M-proteini düzeyi LPL deki seviyelere kadar yükselmez.^{76,77}

Tüylü hücreli lösemi, tüysü sitoplazmik çıkıntıları olan hücre ile karakterize bir lösemi türüdür. Bu hücreler olgun lenfositlerin iki katı büyüklüğünde olabilirler, çekirdekçikleri belirsizdir(varyant HCL hücrelerinde belirgin bir çekirdekçik görülebilir). HCL hastaları genellikle sitopeni tablosu ile prezente olur, lenfositoz görülme olasılığı daha azdır. Asıl fizik muayene bulgusu dalak büyüklüğüdür. Lenfadenopati tanısı sırasında genellikle beklenmez. Dalak infiltrasyonu biyopsi ile incelenirse KLL den farklı olarak esas etkilenen yerin kırmızı pulpa olduğu görülür. İki farklı tipi olan Klasik ve varyant tipi HCL birbirlerinden de bazı farklı immunofenotipik özellikler gösterir. Klasik HCL hücreleri CD20 ve SmIg ile güçlü olarak boyanır, CD103 ve annexinA1 için pozitif, bu özellikleri ile KLL den ayrılır. Ayrıca KLL den farklı olarak CD5 negatiftir. BRAF V600E mutasyonu izlenebilir. Kemik iliği

aspirasyonlarında kuru ilik(dry tap) ile karşılaşılması beklenen bir durumdur. Kemik iliği biyopsisinde retikülin artışı ve genellikle diffüz interstisyel infiltrasyon görülür.^{78,79}

Foliküler lenfoma indolent lenfomalar grubunda yer alıp, yavaş seyirli bir klinik gösterir. Periferik dolaşımda iki tip hücre görülebilir. Sentrositler genellikle az sitoplazmalıdır, küçük-orta büyüklüktedirler, yuvarlak olmayan ve yarıklar içerebilen bir çekirdeğe sahiptirler, çekirdekçikleri belirsizdir. Sentroblastlar ise daha büyük, blastik görünümde, belirgin çekirdekçiği olan hücrelerdir. FL'de KLL ye benzer şekilde yaygın periferik lenfadenopati gelişebilir. KLL ile farkı immunofenotipik olarak yapılabilmektedir. KLL hücreleri CD5 pozitifliği gösterir ve CD10 negatiftir. Foliküler lenfoma, KLL nin aksine CD5 negatiftir ve CD10 ekspresyonu gösterir. T(14,18) kromozom translokasyonu da sık görülür, bu translokasyon BCL-2 geninin de bulunduğu yerdir.^{78,80}

Splenik marjinal zon lenfomalar, lenfoid follüküllerin marjinal zon bölgesinden köken alan yavaş seyirli lenfomalardır. Periferik dolaşımda sitoplazmik villöz çıkıntıları olan lenfositler izlenir. KLL gibi splenomegali gelişebilir, kemik iliği, batın içi lenf nodu tutulumları yapabilir. Kemik iliği infiltrasyonu, SMZL de tipik şekilde intrasinüzoidal infiltrasyon şeklinde olabilir. Dalak biyopsi kesitlerinde beyaz pulpanın santral zonunda daha küçük lenfositler, perifer zonunda ise daha büyük ve sitoplazması daha geniş lenfositler izlenebilir. KLL den farklı olarak güçlü bir SmIg ve CD20 ifadesi gösterebilir. SMZL hastalarında kromozomal anormallikler sık olmakla beraber karakteristik bir sitogenetik anormallik yoktur.^{78,81,82}

KLL hastalık seyri içerisinde daha agresif bir lenfomaya dönüşebilir, buna Richter transformasyonu da denir. En sık Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomaya dönüşüm olmakla birlikte, Hodgkin Lenfoma gibi başka dönüşümler de olabilir. Hastalar genellikle ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi B semptomları taşırlar, lenfadenopatilerde sayı ve büyüklük olarak hızlı bir artış gelişir, masif splenomegali gelişebilir. Hepatomegali ve splenomegali ilişkili olarak abdominal semptomlarda artış olabilir. Laboratuvar da ise LDH düzeylerinde ani ve hızlı bir artış izlenebilir. Bahsi geçen hızlı klinik kötüleşme durumlarında şüphe halinde tanısal biyopsi gerekmektedir. DBBHL dönüşümünde yapılan lenf nodu biyopsisinde görülen hücrelerde genellikle düzensiz veziküler bir çekirdek, belirgin bir çekirdekçik, orta genişlikte bir sitoplazma izlenir. Bundan farklı infiltratif hücre görüntüleri de olabilir.⁸³⁻⁸⁵

2.8. Evreleme ve Prognoz

KLL hastalarında hem hastanın tedavini seçimini belirlemek, hem hastalık süresince olabilecekleri öngörebilmek adına evreleme ve prognositik faktörlerin değerlendirilmesi elzemdir. Ortalama yaşam süresi hastanın evresi ve prognostik faktörlere göre her hasta için farklıdır. Günümüzde KLL evrelemesi için en sık kullanılan iki evreleme sistemi Rai ve Binet evreleme sistemleridir. Uzun yıllardır kullanılan bu sistemler hala prognozu tahminde ve tedavi kararında önemli rol oynamaktadır. Rai evrelemesi hastaları laboratuvar ve kliniğe göre 4 evreye, Binet ise 3 evreye göre değerlendirmektedir.^{36,37}

Tablo 5. Rai evreleme sistemi

Modifiye Rai risk grubu	Rai Evre	Klinik özellikler
Düşük	0	Lenfositoz
Orta	1	Lenfositoz + lenfadenopati
Orta	2	Lenfositoz + splenomegali veya hepatomegali (lenfadenopatiden bağımsız)
Yüksek	3	Anemi (Hgb 11 gr/dl den düşük)
Yüksek	4	Trombositopeni (PLT 100bin/mikrolitreden düşük)

Tablo 6. Binet evreleme sistemi

Binet Evre	Kan sayımı	Tutulan lenfoid alan sayısı
A	Hgb 10gr/dl üzeri, PLT 100bin/mikrolitre üzeri	3 ten az
B	Hgb 10gr/dl üzeri, PLT 100bin/mikrolitre üzeri	3 ya da daha fazla
C	Hgb 10gr/dl altında ve ya PLT 100bin/mikrolitre altında	Bağımsız

Lenfoid alanlar: Servikal, aksiller, inguinal lenf nodları, dalak, karaciğer

KLL hastalarında prognozu öngörmede kullanılan en önemli belirteç evreleme sistemleridir. Rai ya da Binet sistemleri ile değerlendirilen evrenin dışındaysa prognositik değeri olan pek çok sitogenetik, moleküler, labaratuvar göstergeler bulunmaktadır.

Sitogenetik anormallikler KLL hastalarında sıklıkla saptanabilmektedir. Bu bozuklukların bazılarının prognoza etkileri bilinmekteyken bazıları henüz prognostik önem taşımamaktadır. 17p delesyonu ve tümör supresör gen olan TP53 ün mutasyonu KLL hastalarında tanıda %4-15 arasında sıklıkta bulunan, apoptozun inhibisyonu ile sonuçlanan kötü prognoz ile seyreden bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Del17p ve TP53 mutasyonu nüks riskinde de artışla beraber, doğrudan tedavi direnci ile ilişkili

olup, tedavi seçimini yönlendirmektedir.^{86,87} TP53 mutasyonu varlığı aynı zamanda daha agresif bir lenfomaya transformasyonda risk artışına da sebep olabilmektedir.^{88,89}

13q delesyonu en sık karşılaşılan sitogenetik anormallik olup KLL hastalarının ortalama %55'inde gözlenmekte olup, izole 13qdel daha iyi prognostik özellikle ilişkilendirilmiştir ve 10 yıllık yaşam beklentisi diğer sağlıklı popülasyondan az bulunmamaktadır.^{61,90} Hastaların ortalama %18'inde gözlenen 11q delesyonu ise genellikle monoalleliktir (ortalama %76), ATM genini içerir, ortalama yaşam beklentisinde azalma ve daha kısa progresyonsuz sağ kalımla ilişkilendirilmiştir.^{61,37}

Lenfosit membranlarında bulunan bir protein olan tirozin kinaz ZAP70 T-lenfosit hücre sinyalinde görev almakta olup, KLL hastalarında ekspresyonu prognostik önem arz etmektedir. Akım sitometri ile saptanan yüksek ZAP70 ifadesi sağ kalımda azalma, hızlı hastalık ilerlemesi bulguları ile kötü prognostik faktördür.²⁵ ZAP70 pozitif hastalarda, negatif hastalara göre tanıdan ilk tedaviye kadar geçen süre de daha kısa olarak bulunmuştur.⁹¹ Zanotti ve arkadaşlarının 290 hastayla yaptıkları bir çalışma sonucunda yüksek ZAP70 düzeyi olan hastalarda otoimmün sitopenilerin de gelişme riski arttığı görülmüştür.⁹²

İmmunoglobulinler farklı genler ile kodlanan ağır ve hafif zincirlerden oluşmaktadır. İmmunoglobulin Değişken Bölge Ağır Zincir Gen Mutasyonu (IGHV) KLL hastalarında diğer belirteçlerden bağımsız olarak prognostik değer taşımaktadır. IGHV mutasyonu olan hastalar daha uzun sağ kalıma sahip iken IGHV mutasyonu olmayan hastalar daha kısa toplam sağ kalıma sahiptirler, tanıdan ilk tedaviye geçen süreleri daha kısadır. IGHV mutasyonu olmayan hastalar daha agresif bir nüks ile ilişkilendirilmiştir. Tek başına etkisinin dışında, IGHV mutasyonuna sahip olmayan hastalarda diğer kötü prognostik değeri olan sitogenetik ve moleküler anormalliklerin de beraber bulunma olasılığı daha yüksektir.^{26,93} NOTCH1 gen mutasyonu da yine kötü prognoz göstermektedir, bir çalışmada cilt tutulumu olan hastalarda yüksek oranlarda NOTCH1 mutasyonu saptanmıştır.³⁰

Hücre yüzeyinde bulunan bir glikoprotein olan CD38 in artmış ekspresyonu da KLL hastalarında kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. CD38, fludarabin direncine sebep olan hem-1 geninin ifadesinin artışıyla ilişkilendirilmiştir. CD38 ifadesi yüksek olan hastalarda daha yüksek ZAP70 düzeyleri ve mutasyona uğramamış IgVH sıklığı daha fazladır. CD38 ekspresyonu için net bir cut-off değeri bulunmamaktadır. Yüksek

CD38 ifadesi olan hastalarda sağ kalım süresinin daha kısa, tanıdan ilk tedaviye geçen sürenin de daha kısa olduğu düşünülmektedir.⁹⁵⁻⁹⁸

Hastalık seyri sırasında lenfositlerin artış hızı da önemlidir. Lenfosit ikiye katlanma zamanı ile değerlendirilen bu parametre kan lenfosit sayılarının farklı zamanlarda ölçülmesi ve ortaya çıkan sayıların doğrusal grafiğinin çizilmesi ile tespit edilebilir. Yüksek lenfosit ikiye katlanma zamanını daha düşük hastalık evreleriyle bağlantılıdır. Lenfosit ikiye katlanma zamanının (LDT) 12 aydan kısa olmasının kötü prognositik değeri olduğu ve bu hastalarda kısa sağ kalım sürelerinin mevcut olduğu görülmektedir.⁹⁹⁻¹⁰¹

Beta-2-mikroglobulin MHC Klas-1 in komponenti olan bir moleküldür. Genellikle B lenfosit kökenli malignansilerde, inflamasyonla seyreden romatolojik hastalıklarda kan düzeylerinde artış olabilir. Katabolizması böbrekler yoluyla olduğu için renal fonksiyon bozukluğu olanlarda kan düzeyleri yükselebilir. KLL hastalarında yüksek beta-2 mikroglobulin düzeyleri hastalık yüküyle ve ortalama yaşam süresinin kısalığıyla, tedaviye kötü yanıtla bağlantılıdır.^{53,102}

Prolenfositler, olgun lenfositlerden daha büyük, daha geniş ve soluk bir sitoplazmaya sahip, geveşek kromatin ağı ve belirgin çekirdekçikleri olan hücrelerdir. KLL hastalarında farklı oranlarda görülebilirler. Periferik dolaşımda daha yüksek görülen prolenfosit oranlarının, daha kötü prognositik özelliklerle beraber olduğu düşünülmektedir. Oscier ve arkadaşlarının UK CLL4 çalışma grubunun hastalarıyla yaptıkları bir çalışmada prolenfosit oranı %10 üzerinde olan hastaların daha kısa progresyonsuz sağ kalım, daha kısa toplam sağ kalım, daha yüksek Richter transformasyonundan ölüm riski taşıdıkları gösterilmiştir. Aynı çalışmada prolenfosit oranı yüksek olan hasta grubunda daha yüksek CD38 ifadesi ve daha sık unmutant IgVH oranları saptanmıştır.¹⁴⁰

KLL hastalarında prognoz durumunu hesaplamak için kullanılan Uluslar Arası Prognositik İndeksi (CLL-IPI), beş parametreyi kullanan bir prognositik skorlama sistemidir. Bunlar; 17p delesyonu veya TP53 mutasyonu, IgVH mutasyon durumu, beta-2-mikroglobulin düzeyi, yaş ve Rai/Binet evresidir. Skorlama sonucunda risk gruplarına ayrılır; 1 ve altı düşük risk, 2-3 puan orta risk, 4-5 puan yüksek risk, 6 ve üzeri ise çok yüksek riskli hasta grubunu oluşturur. Çalışmada 5 yıllık toplam sağ kalımlar sırayla %93,2, 79,3, %63,3, %23,3 olarak saptanmıştır.¹⁴¹

Tablo 7. CLL-IPI skorlaması

Parametre	Puan
17p delesyonu veya TP53 mutasyonu	4
IgVH mutasyonu olmaması	2
Beta-2-mikroglobulinin 3,5mg/l ve üzerinde olması	2
Yaşın 65 ve üzerinde olması	1
Evrenin Rai 1-4, Binet B-C olması	1

2.9. Tedavi

KLL, tanı konulduktan sonra doğrudan tedavi endikasyonu oluşturmaz. Erken evrelerde, asemptomatik hastalar tedavisiz takibe alınıp, rutin tam kan sayımı, fizik muayene ile yakın klinik takipte tutulur. Yapılan çalışmalarda erken evre hastalarda uygulanan genellikle klorambusilden oluşan bazı tedaviler ile gözlem-takip yöntemi arasında anlamlı sürede sağ kalım farkı saptanmamıştır. Daha güncel ibrutinib gibi hedefe yönelik tedavi yöntemleri ile özellikle kötü prognositik faktörlere sahip erken evre hastalarla yapılan çalışmalar devam etmektedir.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ İleri evredeki semptomatik hastalar, IWCLL tarafından “aktif hastalık” tanımına dahil olan hastalara tanı konulduktan sonra tedavi başlanır.

Tablo 8. KLL hastalarında tedaviye başlama endikasyonları³²

1) Progresif kemik iliği yetmezliği göstergeleri (Hgb 10g/dl altında olan anemi, platelet 100.000/mikrolitre altında olan trombositopeni)
2) Masif (kosta altından en az 6 cm büyüklüğe ulaşan) splenomegali ya da progresif splenomegali ya da semptom oluşturan splenomegali
3) Masif (en uzun çapı 10 cm ve üzerinde olan) lenfadenopati ya da progresif lenfadenopati ya da semptom oluşturan lenfadenopati
4) Lenfositozun diğer etyolojileri dışlandıktan sonra, 2 ayda lenfosit sayısının %50 ve üzerinde artması, lenfosit ikiye katlanma zamanının 6 ayın altında olması
5) Steroid tedavisine kötü yanıt veren otoimmün komplikasyonlar (anemi, trombositopeni gibi)
6) Semptomatik ya da fonksiyonel ektranodal tutulum
7) Hastalıkla ilişkili konstitüsyonel semptomların herhangi biri - 6 ayda %10 üzerinde istem dışı kilo kaybı - Aşırı yorgunluk (ECOG skoru 2 ve üzeri) - Enfeksiyon belirtisi olmaksızın 2 haftadan uzun süre olan 38 derece üzeri ateş - Enfeksiyon belirtisi olmaksızın 1 aydan uzun süren yoğun gece terlemeleri

Tedavi seçimi hastanın yaşı, performans durumu, komorbiditeleri, başlanması düşünülen ilaç yan etki profillerine, sahip olduğu 17p delesyonu, IgVH mutasyon durumu gibi prognositik faktörlere göre her hastada değişebilir. Hastanın performans durumu ECOG skoru, kümülatif hastalık değerlendirme ölçeği (CIRS), kreatinin klirensi gibi parametreler ile değerlendirilebilmektedir. KLL tedavisinde farklı

gruplardan ilaçlar yalnız başına ya da kombinasyon halinde kullanılabilir. Tedavide kullanılan ilaçlar kabaca alkilleyiciler (klorambusil, siklofosfamid, bendamustin), pürin analogları (fludarabin, kladribin), anti-CD20 antikoru (rituksimab, ofatumumab), anti-CD52 antikoru (alemtuzumab), BCL-2 inhibitörleri (venetoklaks), Bruton timidin kinaz inhibitörleri (İbrutinib, acalabrutinib), fosfatidilinositol-3-kinaz inhibitörleri (idealisib, duvelisib, umbralisib) olarak gruplandırılabilir.¹¹⁵

Birinci basamak tedavi kararında TP53 mutasyonu ya da 17p delesyonu durumu, IgVH durumu sorgulanmalıdır. 17P delesyonu ya da TP53 mutasyonu olmayan, 65 yaşından genç, performans durumu iyi olan hastalara fludarabin-siklofosfamid-rituksimab kombinasyonundan oluşan FCR protokolü uygulanabilir. Daha yaşlı hastalarda, performans durumu daha düşük olan hastalarda ise performans ve komorbiditeler birlikte değerlendirilerek rituksimab-bendamustin kombinasyonu, klorambusil-antiCD20 antikoru kombinasyonu ya da daha kötü performansı olan hastalarda klorambusil tek ajan ile palyasyon rejimleri uygulanabilmektedir.

Klorambusil ile fludarabinin tek ajan olarak karşılaştırıldığı bir çalışmada fludarabin Rai 1-2 evre hastaların %26'sını, ileri evre hastaların %10'unu tam remisyona sokabilirken; klorambusil Rai 1-2 hastaların yüzde 6'sını, ileri evre hastaların yüzde 1'ini tam remisyona sokabilmiştir.¹⁰⁸ Alman KLL çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada fludarabin-siklofosfamid kombinasyonu ile fludarabin tek ajan olarak karşılaştırılmış, kombinasyon tedavisinde %24 tam yanıt görülürken tek ajan tedavide %7 tam yanıt alınabilmiştir.¹⁰⁹ Anti-CD20 antikoru kullanımıyla fludarabin-siklofosfamid kombinasyonu ile bu kombinasyona rituksimab eklenmiş rejim bir çalışmada karşılaştırılmış olup, faz 3 çalışmaları sonunda FC kolunda tam yanıt %22 iken FCR kolunda %44 tam yanıt, %90 ise toplam yanıt saptanmıştır.¹¹⁰ Bu ve benzeri çalışmalar silsilesinin sonunda 65 yaş altı ve performans durumu iyi olan hastalarda genellikle FCR rejimi tercih edilir hale gelmiştir. Bununla beraber FCR kolunda hematolojik yan etki daha sık görülmüştür. Alman KLL çalışma grubunun rituksimab-bendamustin rejimi ile fludarabin-siklofosfamid-rituksimab rejimini karşılaştırdığı bir çalışmada FCR kolunda %45 tam yanıt %95 toplam yanıt görülürken RB kolunda %31 tam yanıt %96 toplam yanıt saptanmıştır. FCR kolunda özellikle 65 yaş üstü hastalarda nötropeni ve enfeksiyonlar daha sık izlenmiştir. Bu nedenle rituksimab-bendamustin

rejimi FCR'ye göre daha ileri yaş hastalarda tercih edilebilmektedir.¹¹¹ İleri yaş ve performans durumu kötü olan hastalar yoğun tedavi rejimlerinden beklenen faydayı görmeyebilirler. Bu hastalara anti-CD20 antikorları, klorambusil-antiCD20 kombinasyonu ya da klorambusil tek başına palyasyon rejimi şeklinde hastanın performansına göre verilebilmektedir.¹¹² Tamamı 65 yaş üstü hastalardan oluşan bir çalışmada klorambusil ile tek ajan fludarabinin arasında anlamlı bir progresyonsuz sağ kalım ve toplam sağ kalım süresi farkı saptanmamıştır.¹¹³

17p delesyonu ya da TP53 mutasyonu olan hastalar çok yüksek riskli hasta grubunu oluşturmaktadır. Klasik olarak FCR ya da FC rejimleri gibi pürin analoglarının kullanıldığı tedavilerde hem yanıtta hem de ortalama survey üzerinde belirgin düşüklük saptanır, bu da alternatif tedavi protokollerinin araştırılmasına sebep olmaktadır.¹¹⁴

17p delesyonu ya da TP53 mutasyonu olan hastalarda KLL hücrelerinin hayatta kalma, proliferasyon, adezyon gibi etkilerini sağlayan BCR sinyal yolağını hedef alan BTK inhibitörleri ve başka hedefe yönelik ajanlar kullanılabilmektedir. İbrutinib tek ajan olarak, idealisib-rituksimab kombinasyon tedavisi, venetoklax-obinutuzumab gibi tedavilerin yüksek riskli hasta grubunun tedavisinde uygulanması planlanmaktadır.¹¹⁵ Alemtuzumab bir CD52 monoklonal antikorudur. Daha önce tedavi almamış hastalarda yapılan bir çalışmada klorambusil ve alemtuzumab karşılaştırılmış, alemtuzumabın tam yanıt ve toplam yanıtta üstünlüğü görülmüş olup, alemtuzumab alan koldaki 17p delesyonu olan 11 hastanın 7'sinde de tam ya da parsiyel yanıt alınmıştır.¹¹⁶ Alemtuzumab ayrıca metilprednizolon ile de kombinasyon şeklinde kullanılabilmektedir.¹¹⁷

Tablo 9. Tedavi sonrası tam yanıt kriterleri, tamamı mevcut olmalı³²

Kan lenfosit sayısının 4000/mikrolitrenin altında olması
Fizik muayenede en uzun çapı 1,5 cm üzerinde lenfadenopatinin olmaması
Fizik muayenede hepatomegali ve splenomegalinin olmaması
Hastalıkla ilişkili konstitüsyonel semptomların olmaması
Tam kan sayımında: - Replasman yapılmadan Hgb 11gr/dl üzerinde olması - Nötrofil 1500/mikrolitrenin üzerinde olmasıdır - Platelet 100.000/mikrolitrenin üzerinde olması
Kemik iliği biyopsisinin yaşa göre normosellüler olması ve klonal KLL hücreleri ile infiltrasyonun olmaması

Tablo 10. Tedavi sonrası parsiyel yanıt kriterleri, en az 2 klinik 1 hematolojik kriter olmalı³²

Klinik Bulgular:
- Kan lenfosit sayısının bazal düzeylerinin %50'sinin altına inmesi
- Lenf nodlarının tedavi öncesi büyüklüğünün %50'sinin altında inmesi, yeni lenfadenopati oluşmaması
- Karaciğer ve dalak boyutunda %50'den fazla küçülme olması
Hematolojik Bulgular:
- Platelet sayısının 100.000/mikrolitresinin üzerinde olması ya da bazal seviyesinin %50 ve üzerinde artışı
- Hgb düzeylerinin replasman yapılmadan 11gr/dl üzerinde olması ya da bazal seviyesinin %50 ve üzerinde artışı

Kan lenfosit sayısının bazal seviyesinin %50'sinden fazla artış olması, büyümüş lenf nodlarının boyutunda %50'den fazla artış olması, hepatomegali-splenomegali boyutlarında %50'nin üzerinde artış olması, Richter transformasyonu olması, tedavi yan etkisi ya da otoimmün komplikasyonlardan bağımsız olarak hastalık ilişkili sitopenilerin olması ilerleyici hastalık gösterir. Bunlardan herhangi birinin gelişmesi halinde progresif hastalık olarak değerlendirilir. Progresif hastalığı olmayan ancak tam-parsiyel yanıt kriterlerine de uymayan durumlar stabil hastalık olarak değerlendirilir.³²

Relaps ve refrakter hastaların tedavisinde klasik standart bir rejim yoktur, progresyonsuz sağ kalım süresinin uzunluğuna ve önceki tedavi rejimine göre değişebilmektedir. Bu grup hastalarda hedefe yönelik tedaviler daha önem kazanmaktadır. RESONATE çalışmasında relaps/refrakter hastalarda bir BTK inhibitörü olan ibrutinib ile ofatumumab karşılaştırılmış olup ibrutinib kolunda progresyonsuz sağ kalım 44 ay olarak gözlenmiştir, 17P delesyonu olan 63 hastada ise 40 aylık bir progresyonsuz sağkalım sağlamıştır.¹¹⁸ Bir BCL-2 inhibitörü olan venetoklaksın, anti-CD20 rituksimab ile kombinasyonu ya da BTK inhibitörleriyle kombinasyonu, PI3K inhibitörü idealisibin rituksimab ile kombinasyonu, BTK inhibitörleri ile obinutuzumab kombinasyonu, alemtuzumabın yüksek doz metilprednizolon ile kombinasyonu gibi farklı rejimlerin relaps/refrakter hastalığın tedavisinde çalışmaları yapılmaktadır.¹¹⁵

Allojenik kök hücre nakli, KLL hastalarında graft versus lösemi etkisinden yararlanarak 17p delesyonu/TP53 mutasyonu olan relaps/refrakter vakalarda, genç fit hastalarda kullanılabilir. Fludarabin dirençli, nonmyeloablatif rejim ile allojenik nakil yapılan bir grup hastada 5 yıllık takipte yapılan çalışmada toplam sağ kalım %48, progresyonsuz sağ kalım %39, progresyon/relaps %38, relaps dışı mortalite %23 olarak izlenmiştir. 5 cm den büyük bir lenfadenopatinin varlığı relaps riskinde artışa neden

olmuştur.¹¹⁹ Ayrıca TP53, NOTCH1, SF3B1, IgVH mutasyon durumu gibi kötü prognostik faktörlerin allojenik nakil sonrası progresyonsuz sağ kalımı ve toplam sağ kalımı etkilemediği düşünülmektedir.^{120,121} Yine 17p delesyonu olup allojenik nakil yapılan 44 hastanın retrospektif bir incelemesinde 3 yıllık toplam sağ kalımın %44, progresyonsuz sağ kalımın %37 olduğu görülmüş ve delesyon olmayan gruplarla benzer sonuçlar alınmıştır.¹²²

Kimerik antijen reseptörleri (CAR) içeren T hücreleri, T lenfositlere immunoglobulinlerin bağlandığı antijen bölgesini sinyal aktivasyonu yapabilmek için eksprese edebilen, otolog üretilen T hücreleridir. Hastadan lökoferez ile toplanan hücrelerin bir grup işlem sonrası hastaya infüze edilmesiyle bu hücreler hızlı şekilde proliferasyon olup MHC den bağımsız bir T hücre aktivasyonu yaratarak tümöral hücreleri hedef almaktadır. CD19, B hücre yaşamında hem öncül hücrelerin hem olgun hücrelerin pek çoğunda pozitif olması sebebiyle KLL tedavisinde CD19 hedef alan CAR-T hücreleri için çalışmalar devam etmekte olup sitokin salınım sendromu gibi yan etkiler, hücre toplama ve geliştirme aşamasındaki bazı zorluklar çalışmaları kısıtlayabilmektedir.¹²³

3. MATERİYAL ve METOD

Çalışma Türkiye’den iki merkezden (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi) hastaların katılımı ile retrospektif olarak gerçekleştirildi. 2010-2022 yılları arasında kronik lenfositik lösemi (KLL) tanısı ile takip olunan 18 yaş üzeri toplam 144 hasta çalışmaya dahil edildi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 4 Kasım 2022 tarihli 127/21 karar no ile onay alındı. KLL tanısı, doku ve periferik kan örneğinden, morfolojik, immünohistokimyasal boyama, FISH veya akım sitometri yöntemleri ile doğrulanmıştı. KLL tanı ve tedavi kriterleri iwCLL 2018 güncellemesine göre yeniden değerlendirildi. Tanı için kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisi zorunluluğu bulunmamakta olup; BT, USG, MR gibi radyolojik yöntemlerin de kullanılması şart değildir.

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet) kayıt altına alındı. Flow sitometride CD5, CD19, CD20, CD22, CD23, FMC7 parametreleri incelendi. Hastaların lenfadenopati, splenomegali ve hepatomegalisi tanı anında yapılan fizik muayene ve radyolojik görüntülemeler ile değerlendirildi. Poliklinik arşivinden hasta dosyaları ve hastane elektronik otomasyon sistemi kullanılarak tanı anındaki hemogram değerleri, biyokimyasal parametreler, immünglobulin düzeyleri, tanı anındaki Rai evrelemesi yapılarak evre durumu kayıt altına alındı. Hastaların tanı aldıkları tarihler ve ilk tedavi aldıkları tarihleri kaydedildi. Sonuçlar içerisinde sitogenetik bir özellik olan 17p delesyonu varlığı FISH yöntemi ile değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak

1. 18 yaş ve üzeri hastalar
2. Flow sitometri veya diğer özellikler ile KLL tanısı konmuş hastalar
3. Arşiv dosyası ya da elektronik hasta kayıt sisteminde bilgilerine ulaşılabilen hastalar

Çalışmaya dışlama kriterleri olarak

1. 18 yaş altı hastalar
2. Arşiv dosyası ya da elektronik hasta kayıt sisteminde bilgilerine ulaşılamayan hastalar

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Etik Kurulu tarafından onaylıdır. (Etik kurul tarih: 04/11/2022 Toplantı Sayısı: 127 Karar No:21)

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher exact testleri kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerde bağımsız student t-testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerde ise ikili grup analizlerinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli ölçümler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 144 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları $63,6 \pm 10,9$ yıl iken, 80 (% 55,6)'i erkek idi. Tedaviye hastalardan 109'unda başlanırken, tanı ile tedavi arasındaki geçen süre ortalama $15,7 \pm 15,1$ ay olduğu tespit edildi. Hastalardan 16 (% 11,1)'sında 17p delesyonu, 54 (% 37,5)'ünde hepatomegali, 67 (% 46,5)'sinde splenomegali, 119 (% 82,6)'unda ise lenfadenopati varlığı saptandı. D. Coombs hastaların 16 (% 11,1)'sında rastlanırken, direkt coombs pozitifliği ortalaması $2,31 \pm 0,9$ idi. Evre (Rai) bulguları hastalarda sırasıyla 9 (% 6,3)'unda 0, 49 (% 34)'unda 1, 64 (% 44,4)'ünde 2, 10 (% 6,9)'unda 3, 12 (% 8,3)'sinde ise 4 olduğu tespit edildi (Tablo 11).

Tablo 11. Tanıtıcı özelliklerin incelenmesi

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	64	44,4
Erkek	80	55,6
Tedaviye başlama	109	75,7
17p delesyonu	16	11,1
Hepatomegali	54	37,5
Splenomegali	67	46,5
Lap	119	82,6
D.Coombs	16	11,1
Evre (rai)		
0	9	6,3
1	49	34
2	64	44,4
3	10	6,9
4	12	8,3
	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
Yaş	$63,6 \pm 10,9$	64 (37-90)
D.Coombs (n=16)	$2,31 \pm 0,9$	2 (1-4)
Tedaviye geçen süre (ay)	$15,7 \pm 15,1$	11,98 (0,1-64,9)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Akım sitometri belirteçlerinde CD5 ortalaması $78,2 \pm 24,2$, CD19 ortalaması $76,3 \pm 23,6$, CD20 ortalaması $68,3 \pm 23,5$, CD22 ortalaması $69,1 \pm 24,9$, CD23 ortalaması $60,5 \pm 25,2$ olarak saptandı. Hastalarda en büyük LN boyutu ortalaması $24,0 \pm 12,8$ mm iken, diğer laboratuvar bulguları ise Tablo 12'de özetlendi.

Tablo 12. Hastaların akım sitometri, laboratuvar ve biyokimyasal belirteçlerinin incelenmesi

	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
Hgb (gr/dl)	12,7±2,1	12,8 (5,8-16,8)
Plt (/mikrolitre)	199355,6±77202,5	199000 (23000-395000)
Wbc (/mikrolitre)	53594,7±73180,0	30680 (3800-482700)
Lenfosit (/mikrolitre)	43949,9±69544,2	22600 (3400-454600)
Nötrofil (/mikrolitre)	6467,1±3998,7	5610 (2300-28000)
Sedimentasyon (saat)	26,21±25,7	18,5 (2-120)
Alb/T.Protein	0,60±0,056	0,60 (0,4-0,74)
LDH (u/l)	203,0±81,6	187,5 (89-606)
FMC7	6,38±14,9	1,45 (0,07-73,9)
IGM (mg/dl)	61,4±51,5	43 (0,23-281)
IGA (mg/dl)	144,3±117,3	120 (0,29-650)
IGG (mg/dl)	914,0±277,1	873 (7,1-1767)
En büyük LN boyutu (mm)	24,0±12,8	20 (10-70)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

17p delesyonu, Hepatomegali ve Splenomegali tespit edilen hastalarda tedaviye kadar geçen süre (ay) ortalamaları daha düşük idi (sırasıyla $p=0,039$; $p=0,041$; $p=0,028$). Rai evre ile tedaviye geçen süre (ay) bulguları arasında anlamlı bir farklılık gözlemlendi ($p<0,001$). Gruplar arasındaki farklılığın kaynağı Post Hoc Bonferroni testi ile incelendiğinde Rai evre 3 ve 4 olanların, Rai evre 0, 1 ve 2 olan hastalara göre daha düşük tedaviye geçen süre bulgularının olmasından kaynaklandığı anlaşıldı (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). Hastaların tedaviye geçen süresi (ay) ile Tablo 13’de yer alan diğer parametreler arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Tedaviye geçen süre ile ilgili parametreler arasındaki farklılıkların incelenmesi

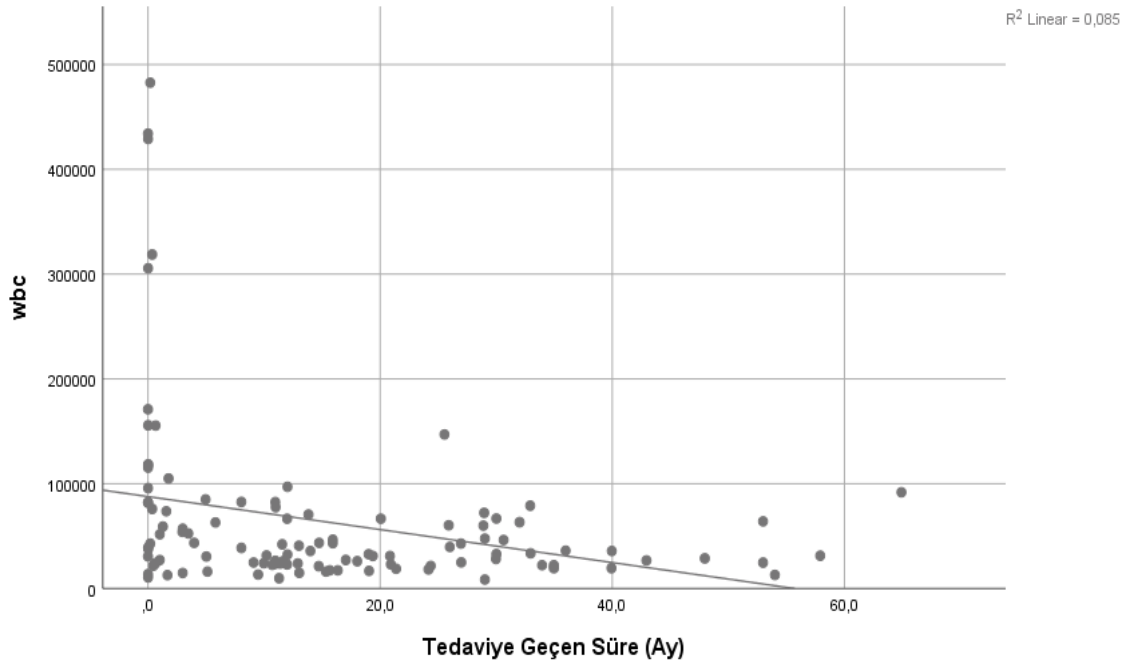
	Tedaviye geçen süre (ay) Ort±Ss	p ^a
17p delesyonu		
Yok	16,44±15,1	0,039*
Var	9,76±13,6	
Hepatomegali		
Yok	17,8±15,9	0,041*
Var	12,1±11,5	
Splenomegali		
Yok	19,1±17,7	0,028*
Var	12,6±10,8	
RAI		
0	57,9±17,5	<0,001**
1	23,1±18,4	
2	16,3±12,4	
3	2,50±4,9 ⁺	
4	3,99±5,4 ⁺⁺	
Lap		
Yok	19,2±17,8	0,494
Var	15,3±14,8	

Tablo 13'ün devamı

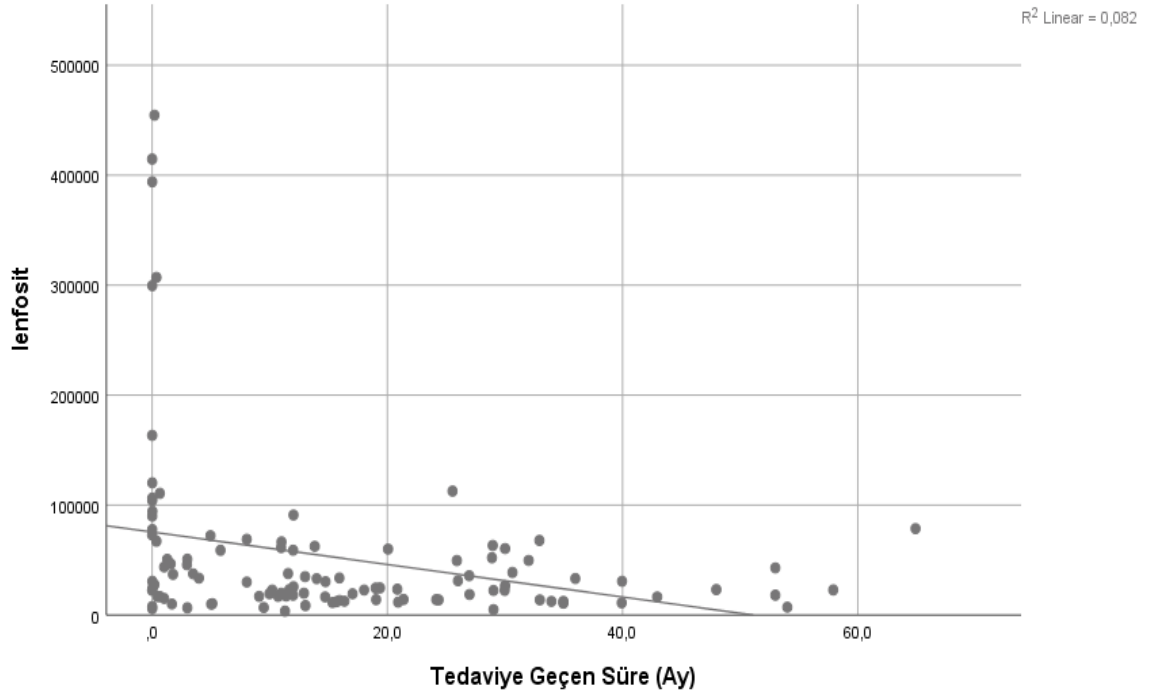
D.Coombs		
Yok	16,1±15,7	0,910
Var	12,7±10,2	

* $p < 0,05$, Mann whitney u test, Kruskal Wallis, Post Hoc Bonferroni testi

Hastaların tedavi ile tanı tarihi arasındaki geçen süre (ay) ile LDH (u/l), CD19 ve en büyük LN boyutu (sırasıyla $r = -0,239$; $r = -0,239$; $r = -0,190$) değerleri ile negatif (ters) yönlü zayıf; Wbc ve Lenfosit (sırasıyla $r = -0,308$; $r = -0,307$) değerleri ile negatif (ters) yönlü orta; Platelet, Albumin/Total Protein, IGM (mg/dl) ve IGA (mg/dl) (sırasıyla $r = 0,273$; $r = 0,244$; $r = 0,240$; $r = 0,261$) değerleri ile ise pozitif (doğrusal) yönlü zayıf bir korelasyon bulgularına rastlanıldı. Tablo 12'de yer alan diğer parametreler ile hastaların tedavi ile tanı tarihi arasındaki geçen süre (ay) bulguları arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ($p > 0,05$).



Şekil 3. Tedaviye geçen süre (ay) ile WBC değerleri arasındaki ilişki



Şekil 4. Tedaviye geçen süre (ay) ile lenfosit değerleri arasındaki ilişki

Tablo 14. Tedaviye geçen süre ile ilgili parametreler arasındaki ilişki

	Tedaviye geçen süre (ay)	
	r	p
Yaş	-0,063	0,514
Hgb	0,120	0,213
Plt	0,273**	0,004
Wbc	-0,308**	0,001
Lenfosit	-0,307**	0,001
Nötrofil	0,032	0,742
Sedimentasyon (saat)	-0,043	0,657
Mpv (FL)	-0,151	0,117
Alb/T.Protein	0,244*	0,011
LDH (u/l)	-0,239*	0,012
FMC7	-0,074	0,445
CD5	-0,081	0,404
CD19	-0,239*	0,012
CD20	-0,042	0,666
CD22	-0,109	0,257
CD23	-0,016	0,866
IGM (mg/dl)	0,240*	0,012
IGA (mg/dl)	0,261**	0,006
IGG (mg/dl)	0,137	0,157
En büyük LN boyutu	-0,190*	0,048

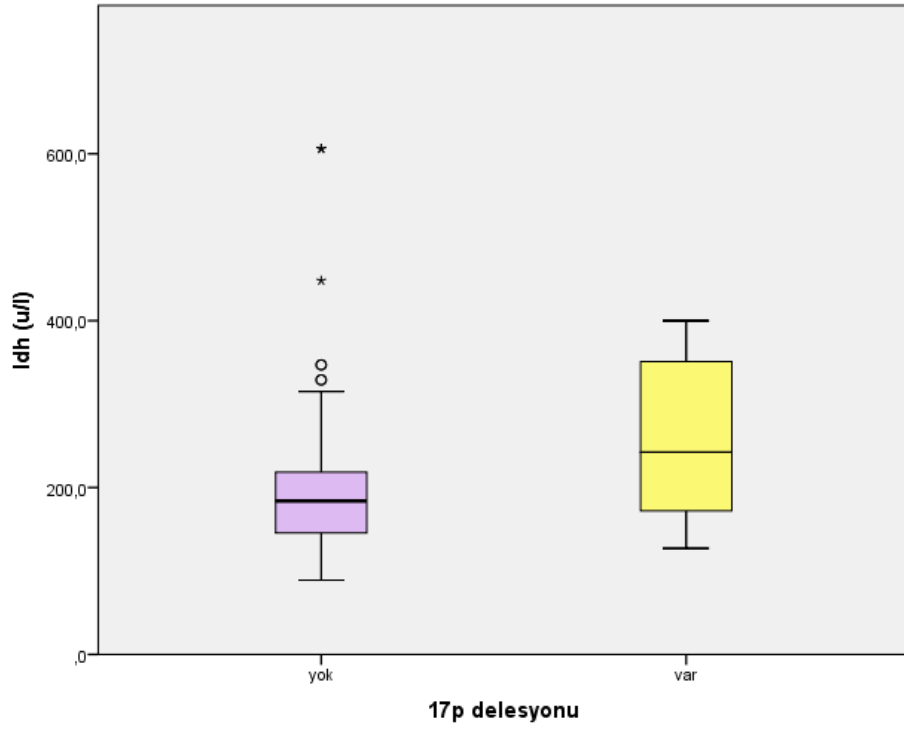
* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, Spearman's rho korelasyon

17p delesyonu tespit edilen hastalarda Sedimentasyon (saat) ve LDH (u/l) değerleri daha yüksek bulundu (sirasıyla $p<0,001$; $p=0,020$). Tablo 15’de yer alan diğer parametreler ile 17p delesyonu varlığı arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$).

Tablo 15. 17p delesyonu varlığı üzerine bütün parametrelerin etkisi

	17p delesyonu yok (n=128)	17p delesyonu var (n=16)	p
Cinsiyet (n(%))			
Kadın	55 (43)	9 (56,3)	0,313 ^a
Erkek	73 (57)	7 (43,8)	
Lap (n(%))			
Yok	24 (18,8)	1 (6,3)	0,213 ^a
Var	104 (81,3)	15 (93,7)	
D.Coombs (n(%))			
Yok	112 (87,5)	16 (100)	0,134 ^a
Var	16 (12,5)	-	
Yaş	63,8±11,0	62,5±10,8	0,777 ^b
Hgb	12,8±2,1	11,9±2,2	0,138 ^b
Plt	200118,8±76891,5	193250±81966,6	0,807 ^b
Wbc	54079,9±76698,9	49712,5±35054,7	0,457 ^b
Lenfosit	44626,1±72953,5	38540±31788,9	0,661 ^b
Nötrofil	6494,8±4175,4	6245,5±2183,8	0,471 ^b
Sedimentasyon (saat)	19,66±18,4	78,56±11,0	<0,001** ^b
Mpv (FL)	9,75±7,3	8,91±1,1	0,517 ^b
Alb/T.Protein	0,59±0,06	0,61±0,05	0,358 ^b
LDH (u/l)	197,2±78,4	249,6±94,0	0,020* ^b
IGM (mg/dl)	62,8±52,8	50±39,0	0,129 ^b
IGA (mg/dl)	148,2±120,7	113,4±81,2	0,310 ^b
IGG (mg/dl)	919,6±280,0	870,2±256,1	0,677 ^b
En büyük LN boyutu	23,6±11,4	27,2±21,2	0,621 ^b

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, a: Ki-kare ve Fisher exact, b: Mann Whitney U



Şekil 5. 17p delesyonu varlığı ile LDH (u/l) bulguları arasındaki farklılıklar

5. TARTIŞMA

KLL bir kronik B hücre lenfoproliferatif hastalık olup Batı ülkelerinde en sık görülen lösemidir. KLL yavaş seyirli bir hastalık olması nedeni ile tanı konulan hastalara hemen tedavi başlanmaz. Tedavi endikasyonunu oluşturan neden “aktif hastalık” varlığını gösteren bulgulardır. Aktif ya da ilerleyici hastalık tanımı için aşağıdaki ölçütlerden en az bir tanesinin varlığı gerekmektedir;³²

1. Progresif kemik iliği yetmezliği göstergeleri (Hgb 10g/dl altında olan anemi, platelet 100.000/mikrolitre altında olan trombositopeni)
2. Masif (kosta altından en az 6 cm büyüklüğe ulaşan) splenomegali ya da progresif splenomegali ya da semptom oluşturan splenomegali
3. Masif (en uzun çapı 10 cm ve üzerinde olan) lenfadenopati ya da progresif lenfadenopati ya da semptom oluşturan lenfadenopati
4. Lenfositözün diğer etyolojileri dışlandıktan sonra, 2 ayda lenfosit sayısının %50 ve üzerinde artması, lenfosit ikiye katlanma zamanının 6 ayın altında olması
5. Steroid tedavisine kötü yanıt veren otoimmün komplikasyonlar (anemi, trombositopeni gibi)
6. Hastalıkla ilişkili konstitüsyonel semptomların herhangi biri
 - 6 ayda %10 üzerinde istem dışı kilo kaybı
 - Aşırı yorgunluk (ECOG skoru 2 ve üzeri)
 - Enfeksiyon belirtisi olmaksızın 2 haftadan uzun süre olan 38 derece üzeri ateş
 - Enfeksiyon belirtisi olmaksızın 1 aydan uzun süren yoğun gece terlemeleri
7. Semptomatik ya da fonksiyonel ektranodal tutulum

Tanı anından tedaviye kadar geçen süre değerlendirildiğinde; bu bulgu özellikle erken dönemde tedavi ihtiyacı doğan hastaları belirlemek hasta bilgilendirilmesi ve takibi konusunda önem arz etmektedir. Özellikle hastalık evresi, splenomegali varlığı ve hepatomegali varlığı, 17p delesyonu, mutlak lenfosit sayısı, LDH düzeyleri, immunoglobulin seviyeleri, en geniş lenf nodu büyüklüğü bu süre üzerinde etkiye sahip parametreler olarak saptanmıştır ($p<0,05$, Tablo 13)

KLL erkeklerde daha sık izlenen bir hastalık olup 1,2-1,8/1 arasında oran saptanan çeşitli bildirimler olmuştur. ABD’de 2022 yılında American Cancer Society tarafından açıklanan verilere göre erkeklerde daha sık görülmekle beraber E/K oranı 1,6/1 olarak gözlenmiştir.¹ SEER verilerine göre E/K oranı yaklaşık 1,8/1 oranında görülmüştür. Bizim çalışmamızda da erkeklerde daha fazla görülmüş olup E/K oranı 1,25/1 olarak saptandı. KLL bir ileri yaş hastalığıdır, SEER verilerine göre ABD’de (2015-2019) ortalama görülme yaşı 70’tir.⁴ Brezilya merkezli bir çalışmada hastalarda ortalama yaş 65 bulunmuştur.¹²⁴ Binet ve arkadaşlarının KLL evrelemesi ile ilgili 1981 yılında yaptıkları çalışmada hasta grubunun ortalama yaşı 63,7’dir.³⁷ Bizim çalışmamızda da ortalama yaş 63,6 olarak saptanmıştır. ABD ye göre ortalama yaştan daha erken olması Türkiye’de genç nüfusun fazlalığı ve yaşlı hasta popülasyonunun hastaneye başvurma olanakları ile ilgili olabilir. KLL nin cinsiyet dağılımı ve ortalama görülme yaşı ile ilgili verilerimiz genel literatür ile uyumludur. Uluslararası CLL-IPI çalışma grubunun çalışmasında 65 yaş ve üzerinde olmak kötü prognositik özellik olarak skorlamada yer alıp, CLL-IPI skoru yüksek hastaların tanıdan tedaviye geçen sürelerinin daha kısa olduğu görülmüştür.(104) İtalya merkezli 310 hastalı bir çalışmadaysa Binet A hastalarda yaş ile tedaviye kadar geçen süre arasında ilişki bulunamamıştır.¹²⁵ Bizim çalışmamızda yaş ve cinsiyet ile tanıdan tedaviye kadar geçen süre arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05).

Rai evresi çalışma grubumuzdaki hastalarda sırasıyla 9 (% 6,3)’unda 0, 49 (% 34)’unda 1, 64 (% 44,4)’ünde 2, 10 (% 6,9)’unda 3, 12 (% 8,3)’sinde ise 4 olarak tespit edildi. Splenomegali oranı %46,5, hepatomegali %37,5, lenfadenopati ise %82,6 hastada mevcuttu. Bu evreler literatür ile kıyaslandığında çalışma grubumuzda özellikle evre 0 hasta grubunun daha az olduğu ve organomegali/LAP sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo11).^{36,37}

Çalışma grubumuzda median Hgb değeri 12,8gr/dl, trombosit değeri 199bin/mikrolitre, lenfosit median değeri 22300/mikrolitre olarak hesaplandı. Pfister ve arkadaşlarının çalışmasında median Hgb değeri 13gr/dl, trombosit değeri 180bin, lenfosit değeri 22100 olarak saptanmıştır.¹²⁴ Wierda ve arkadaşlarının çalışmasında da median değerler Hgb için 13,6gr/dl, trombosit 193bin, lenfosit 20bin olarak saptanmıştır.¹³¹ Çalışma grubumuzun değerleri genel olarak literatürde belirtilen ortalama değerler ile benzer özellikler sergilemekteydi. Dearden ve arkadaşlarının

incelediği UK CLL4 çalışmasında ilk tedavileri öncesi 637 hastanın DAT sonuçları kayıt altına alınmış ve %14'ünün pozitif olduğu görülmüştür.¹²⁶ Ricci ve arkadaşlarının 146 hasta ile yaptıkları bir çalışmada direkt antiglobulin testi hastaların %14'ünde pozitif bulunmuştur, bu oranlar bizim bulduğumuz pozitiflik (%11,1) ile benzer sonuçlar göstermektedir. Aynı çalışmada direkt antiglobulin testi pozitifliği ile daha kısa tedavisiz kalma süresi arasında ilişki bulunurken, erken evre hastalarda (Rai 0) DAT pozitifliği ile tedaviye başlama süresi arasında bir ilişki bulunamamıştır.¹²⁷ Quinquenel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise Binet A evresindeki hastalarda DAT pozitifliği olan grupta daha kısa tedavisiz geçen zaman saptanmıştır.¹²⁸ Bizim çalışmamızda da DAT pozitifliği ile tanıdan tedaviye geçen süre arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (Tablo 11, 12 ve 13).

Döhner ve arkadaşlarının 325 KLL hastasının kromozomal anormalliklerini değerlendirdiği çalışmada hastalarda 17P delesyonu %7 oranında saptanmıştır.⁶¹ Bizim çalışmamızda da hastalarımızın %11'inde 17p delesyonu saptandı. Literatür genelinde 17p delesyonu %5 ile %15 arasında farklı sıklıklarda görülebilmektedir. Cordone ve arkadaşlarının yaptığı 17p delesyonunun prognostik önemini araştıran 181 KLL hastasının değerlendirildiği bir çalışmada ise 17p delesyonu hastaların %15'inde saptanmış olup; 112 hastalı hiç tedavi almayan grupta tanıdan tedaviye geçen sürenin, 17p del olan grupta ortalama 4 ay, olmayan grupta ortalama 19,3 ay saptanarak, delesyon olan grupta daha kısa olduğu görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada 17p delesyonu olan hastaların ileri evreye sahip olan hastalar olduğu ve delesyonun ortalama sağ kalım üzerine de olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir.¹²⁹ Döhner ve arkadaşlarının çalışmasında da tanı sırasında 17p delesyonu olan hastaların tedavisiz takip edilebildiği süre olmayanlara göre kısa olup, ortalama 9 ay olarak saptanmış olup, yaptığımız çalışmada da bu süre ortalama 9,7 ay olarak bulundu.⁶¹ Sonuç itibarıyla bizim çalışmamızda da 17p delesyonu olan hastaların tanıdan tedaviye kadar geçen sürelerinin daha kısa olduğu görüldü. Ayrıca farklı bir parametre değerlendirmesi olarak, Zenz ve arkadaşlarının tedavi almamış 375 KLL hastasını değerlendirdikleri bir çalışmada, TP53 mutasyonu olan hastalarda, olmayan gruba göre daha yüksek LDH seviyeleri(ortalama 282 IU/L) bulunmuştur.¹³⁰ Yine Döhner ve arkadaşlarının çalışmasında da 17p delesyonu olan hasta grubunda daha yüksek LDH seviyeleri(ortama 247 IU/L) gözlenmiştir.⁶¹ Biz de çalışmamızda 17p delesyonu olan hastaların diğer parametrelerle

ilişisini değerlendirdiğimizde, olmayan gruba göre daha yüksek LDH seviyelerine (ortalama 249,6 U/L) sahip olduğunu gördük (Şekil 5). Bunun da bize 17p delesyonu olan hastalarda daha yüksek bir hücre turn-overı olduğunu işaret ettiğini düşünmekteyiz. 17p delesyon varlığı KLL hastalarında daha önceki çalışmalarda da gösterildiği gibi kısa süreli tanıdan tedaviye geçen zaman ile ilgili önemli bir parametreyi oluşturmaktadır.

Rai evreleme sistemi 1979 yılından beri kullanımda olan lenfositoz, lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali, anemi ve trombositopeni parametrelerine dayanan bir evreleme sistemidir. Bu evreleme sisteminde lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali hastanın daha ileri evreye taşıyan bulgulardır. Rai evreleme sistemi kullanıma girdiğinden bu yana yıllar içerisinde yapılan prognositik çalışmalarda, hastalığın evresi en önemli prognositik parametrelerden birini oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda da Rai evresi daha erken evre olan hastalarda tedavi ihtiyacı daha uzun süreler sonra ortaya çıkarken, ileri evre hastalarda daha kısa sürede tedaviye başlanmıştır. Beklendiği üzere çalışmamızda splenomegali ve hepatomegalisi olan hastalarda da daha erken tedavi ihtiyacı gelişmiştir. Çalışmamız daha önce yıllarca deneyimlenmiş ve halen de kullanılmakta olan evreleme sistemi ile paralellik göstermektedir ($p<0,05$, Tablo 13).³⁶

KLL hastalarında trombositopeninin ortaya çıkması ile hastalığın tedavi endikasyonu oluşturması açısından dikkatle değerlendirilmesi gereken bir bulgudur. Çünkü KLL hastalarında artmış otoimmünite nedeni ile bazı hastalarda kemik iliği tutulumundan bağımsız %2-3 oranında immün trombositopeni de ortaya çıkabilmektedir. Platelet düşüklüğü iwCLL kriterlerine göre aktif hastalık lehine bulgu olup tedavi endikasyonu oluşturabilmektedir. Trombositopeni ayrıca Rai evresini evre 4 haline getirmekte olup agresif hastalık göstergesi lehinedir. Bizim çalışmamızda da PLT sayıları ile tedaviye başlama süresi arasında pozitif yönde ilişki görülmüştür.^{32,36}

KLL hastalarında lenfositoya bağlı beyaz küre yüksekliği beklenen bulgular arasındadır ve beyaz küre yüksekliği tek başına bir tedavi endikasyonu değildir. Beyaz küre yüksekliğinde tedaviye başlamak için belirlenmiş bir sayı değeri yoktur. Ancak lenfosit ikiye katlanma zamanı hastalığın agresifleştiğinin ve aktif olduğunun göstergesidir, 6 ay içerisinde B lenfosit sayısının 2 katı ve/veya üzerine çıkması tedaviye başlamanın değerlendirilmesi için önemlidir. Molica, Mauro ve arkadaşlarının

İtalya’da yaptıkları bir çalışmada 310 yeni tanı Binet A evresinde hasta değerlendirilmiş, yüksek lenfosit değerlerinin tanıdan tedaviye olan süreyi daha kısa olacak yönde etkilediği görülmüştür. Aynı çalışmada erkek cinsiyet ve yüksek beta-2-mikroglobulin düzeylerinde de daha kısa tanıdan tedaviye geçen süreler görülmüştür.¹²⁵ Wierda ve arkadaşlarının tedavi almamış MDACC hastalarıyla yaptığı çalışmada KLL hastaları için; yüksek lenfosit sayısı, yaş, cinsiyet, beta-2-mikroglobulin, Rai evresi, lenf nodu sayısını içeren yeni bir prognositik skorlama oluşturulmuş, yüksek lenfosit sayısı da bu skorlamada yer almıştır.¹³¹ Giudice ve arkadaşlarının çalışmasında tanı anında lenfosit yüksekliği, LDH, b2m, CD38 yüksekliği, 17p delesyonu, unmutant IgVH durumu ile daha kısa tedaviye geçen zaman arasında ilişki bulunmuştur.¹³² Yine Brieghel ve arkadaşlarının Danimarka merkezli çalışmasında da yüksek lenfosit sayıları, yüksek LDH düzeyleri, daha kısa bir tedaviye kadar geçen zamanla ilişkili bulunmuştur.¹³³ Çalışmamızın sonucunda da tedaviye daha erken başlanan hastalarla, tanı sırasında daha yüksek lenfosit sayıları arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur (p:0,001) (Tablo 14, Şekil 3 ve Şekil 4). Bu sonuç, lenfosit sayısı yüksekliğinin tedaviye başlama endikasyonu olmasa da tedaviye kadar geçecek olan süre konusunda bize bilgi verebildiğini göstermektedir.

Hipogamaglobulinemi KLL hastalarında yaklaşık %20-60 oranında görülmektedir ve KLL hastalarının enfeksiyonunun ana nedenlerinden bir tanesidir. Hipogamaglobulinemi bozulmuş bir B hücre döngüsü nedeni ile yeterli ve sağlıklı immünoglobulin sentezinin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Özellikle KLL ilişkili sitopenilerle birleştiğinde sağ kalımı etkileyebilecek enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Parikh ve arkadaşlarının Mayo Clinic kayıtlı 1485 hastayı dahil ettikleri bir çalışmada IgG seviyeleri düşük olan 382 hastalı grupta, düşük olmayan gruba göre daha kısa tedavisiz sağ kalım izlenmiştir ancak toplam sağ kalım sürelerinde anlamlı fark izlenmemiştir. Ayrıca Ig düşüklüğü olan grupta daha ileri Rai evrelerine rastlanmıştır.⁵⁴ Andersen ve arkadaşlarının Danimarka’da yaptığı bir çalışmada 159 yeni tanı KLL hastası incelenmiş, hipogamaglobulinemi olan grupta tanı-tedavi arasındaki süre daha kısa bulunmuştur. Bu hasta grubunda ortalama sağ kalım süresi de daha kısadır.¹³⁴ Yine Reda ve arkadaşlarının yapmış olduğu yeni tanı 698 KLL hastasının dahil edildiği bir başka çalışmada IgA seviyelerindeki azalmanın daha kısa bir tanıdan tedaviye geçen süre ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.¹³⁵ Corbingi ve arkadaşları da 1505 hasta

inceledikleri çalışmalarında hipogamaglobulinemisi olan hastalarda daha kısa bir tedavisiz geçen zaman saptamışlardır.¹³⁶ Bizim çalışmamızda da IgA ve IgM seviyeleri ile tanıdan tedaviye geçen süre arasında zayıf pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Laktat dehidrogenazın kan seviyesindeki yüksekliği birçok malignenside prognositik önem arz etmektedir. Bunun sebebi yüksek LDH düzeyinin yüksek bir tümör yükünü göstermesinin yanı sıra artmış turn over döngüsünün de işareti olmasından kaynaklanmaktadır. KLL’de lenfositlerin sayısında belirgin artış olmasına rağmen KLL indolen bir seyir göstermekte ve düşük bir hücre turn overına sahiptir. KLL hücrelerinin çoğu G0 evresindedir, hastalığın hücre çoğalmasından ziyade mevcut hücrelerin apoptozdan korunmasıyla uzun ömürlü hücrelerin ortaya çıkmasından etkilendiği düşünülmektedir. Autore, Strati ve arkadaşlarının 250 trizomil2 hastasının prognositik özelliklerini araştırdıkları bir çalışmada yüksek LDH seviyelerine sahip olan hastaların, normal seviyelerde olan hastalara göre daha kısa tedavisiz sağ kalım (LDH yüksek grupta 33 ay, diğer grupta 69 ay), progresyonsuz sağ kalım ve toplam sağ kalıma sahip oldukları görülmüştür. LDH yüksek olan hasta grubunda daha yüksek evreler ve yüksek lenfosit sayıları da izlenmiştir.¹³⁷ Yine Giudice ve arkadaşlarının çalışmasında da LDH yüksekliği ile tedavisiz sağ kalım süresinin kısalığı arasında ilişki saptanmıştır.¹³² Galle ve arkadaşlarının Belçika’da yaptığı 156 hastalı bir çalışmada ise yüksek LDH değerlerinin daha erken tedavi ihtiyacı gelişmesi açısından yüksek prediktif değeri olduğu gösterilmiştir. Yine çalışma sonucunda 17p delesyonu ve yüksek lenfosit sayılarının da erken tedavi ihtiyacı ile ilişkili olduğu görülmüştür.¹³⁸ Çalışma grubumuzdaki hastalarda da daha kısa tanıdan tedaviye geçen süre ile artmış bir tümör döngüsünün belirteci olan daha yüksek LDH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ilişki ortaya çıkmıştır (p:0,012) (Tablo 14). Çalışmamızda 17P delesyonuna sahip hasta popülasyonunun da LDH ile ilişkisi incelenmiş, şaşırtıcı olmayacak bir şekilde daha hızlı seyir gösteren bu hasta grubunda LDH düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (Şekil 5).

Uzun yıllardır KLL hastalarının evrelemesinde kullanılan Rai ve Binet sınıflamaları, hastanın lenfadenopati durumunun prognositik önemini değerlendirmiş, lenadenopatinin varlığı ve lenfadenopati olan bölge sayısı evrelemelerin içinde yer almıştır. Bu sınıflamalarda lenf nodlarının büyüklüğü evrelemede yer almamıştır. Rossi

ve arkadaşlarının 185 hasta ile yaptıkları Richter transformasyon riskini araştırdıkları bir çalışmada tanı konulduğu sırada en büyük lenf nodu çapının 3 cm ve üzerinde olan hasta grubunda agresif lenfomaya dönüşüm riski daha fazla bulunmuş olup, progresyonsuz sağ kalım süresi de kısa olan grup daha kötü prognositik özellikler sergilemiştir.¹³⁹ Yaptığımız çalışmada da tanıda en büyük lenf nodu çapının büyüklüğü ile tanıdan tedaviye geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak zayıf bir negatif yönde korelasyon izlenmiştir.

Çalışma, az sayıda hasta ve kısa takip ile sınırlıydı. İleri alışmalar, bu hastaların uygun prognozunu belirlemek için toplam sağkalım analizini de içermelidir.



6. SONUÇ

KLL her ne kadar yavaş bir seyir gösterme potansiyeline sahip olsa da bu hastalarda tanı anından itibaren tedavi ihtiyacı olacak hastaları erken dönemde belirleme ve takip etme oldukça önemlidir. Çeşitli merkezlerde KLL hastalarının daha erken tedavi gelişebilecek risk gruplarını belirlemek üzere çalışmalar yapılmış, farklı parametrelerle farklı skorlamalar oluşturulmuştur. Bizim çalışmamızda da tanı anından tedaviye kadar geçen süre üzerinde özellikle Rai evresinin yanında 17p delesyonu, hepatomegali ve/veya splenomegali varlığı, lenfosit düzeyi, LDH düzeyi, IgA ve IgM seviyeleri, en büyük lenf nodunun büyüklüğünün etkili olduğu görülmüştür. Literatürde genellikle daha erken tedavi ihtiyacı ile ilişkilendirilen ve skorlamalarda yer alan IgVH mutasyonu hastalarda rutin olarak bakılmadığından, beta-2-mikroglobulin düzeyi ise çalışma grubumuzdaki hastaların tanı anındaki düzeylerine az sıklıkta ulaşılabilmesinden dolayı retrospektif olan çalışmamıza dahil edilemedi.

Çalışmamızda yeni tanı KLL hastalarında tanı anında bu parametreler ile erken tedavi açısından dikkatli olunması gereken hasta popülasyonunun belirlenmesinin yanında prognositik öngörüye de sahip olunacağı kanaatindeyiz. Ancak özellikle sitogenetik analizlerin ve genetik mutasyonların da dahil edildiği uzun dönemli, çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. **Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A.** Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*, **2022**; 72:7.
2. **Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al.** HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. **2010**; 116(19):3724-34.
3. **Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, et al.** Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study *JAMA Oncol*. **2019**; 5(12):1749-1768.
4. **The Surveillance E.** End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Leukemia-Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>; **2022**.
5. **Yamamoto JF, Goodman MT.** Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control*, **2008**; 19:379.
6. **Yang S, Varghese AM, Sood N, et al.** Ethnic and geographic diversity of chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia*, **2021**; 35:433.
7. **Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F.** Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol*. **2018**; 5(1):14-24.
8. **Burmeister LF, Van Lier SF, Isacson P.** Leukemia and farm practices in Iowa. *Am J Epidemiol* **1982**; 115(5):720-8.
9. **Baumann Kreuziger LM, Tarchand G, Morrison VA.** The impact of Agent Orange exposure on presentation and prognosis of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. **2014**; 55(1):63-6.
10. **Mescher C, Gilbertson D, Randall NM.** The impact of Agent Orange exposure on prognosis and management in patients with chronic lymphocytic leukemia: a National Veteran Affairs Tumor Registry Study. *Leuk Lymphoma*. **2018**; 59(6):1348-1355.
11. **Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M.** Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* **1994**; 137:68.

12. **Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O.** Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. **2009**; 94(5):647-53.
13. **Berndt SI, Camp NJ, Skibola CF.** Meta-analysis of genome-wide association studies discovers multiple loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun*. **2016**; 7:10933.
14. **Speedy HE, Di Bernardo MC, Sava GP.** A genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet*. **2014**; 46(1):56-60.
15. **Barragán M, Bellosillo B, Campàs C, Colomer D, Pons G, Gil J.** Involvement of protein kinase C and phosphatidylinositol 3-kinase pathways in the survival of B-cell chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood*. **2002**; 99(8):2969-76.
16. **Meinhardt G, Wendtner CM, Hallek M.** Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia: factors and signaling pathways regulating cell growth and survival. *J Mol Med (Berl)*. **1999**; 77(2):282-93.
17. **Kitada S, Andersen J, Akar S, Zapata JM.** Expression of apoptosis-regulating proteins in chronic lymphocytic leukemia: correlations with In vitro and In vivo chemoresponses. *Blood*. **1998**; 91(9):3379-89.
18. **Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, et al.** Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2002**; 99(24):15524-9.
19. **Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Iorio MV, Ferracin M, et al.** miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2005**; 102(39):13944-9.
20. **Fabbri G, Rasi S, Rossi D, Trifonov V, Khiabani H, et al.** Analysis of the chronic lymphocytic leukemia coding genome: role of NOTCH1 mutational activation. *J Exp Med*. **2011**; 208(7):1389-401.
21. **Quesada V, Conde L, Villamor N, Ordóñez GR, et al.** Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet*. **2011**; 44(1):47-52.
22. **Rossi D, Fangazio M, Rasi S, Vaisitti T.** Disruption of BIRC3 associates with fludarabine chemorefractoriness in TP53 wild-type chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. **2012**; 119(12):2854-62.

23. **Ngo VN, Young RM, Schmitz R, Jhavar S.** Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. *Nature*. **2011**; 470(7332):115-9.
24. **Seifert M, Sellmann L, Bloehdorn J, Wein F.** Cellular origin and pathophysiology of chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med*. **2012**; 209(12):2183-98.
25. **Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Wiestner A, Rosenwald A, Thomas PW, et al.** ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. **2004**; 363(9403):105-11.
26. **Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG.** Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. **1999**; 94(6):1848-54.
27. **Goldin LR, Lanasa MC, Slager SL.** Common occurrence of monoclonal B-cell lymphocytosis among members of high-risk CLL families. *Br J Haematol*, **2010**; 151:152.
28. **Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M, et al.** Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. **2008**; 359(6):575-83.
29. **Daids MS, Brown JR.** Targeting the B cell receptor pathway in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. **2012**; 53(12):2362-70.
30. **Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, et al.** Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. **2017**; 3:16096.
31. **Herishanu Y, Pérez-Galán P, Liu D, Biancotto A, Pittaluga S, Vire B, et al.** The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappaB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. **2011**; 117(2):563-74.
32. **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D.** iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*, **2018**; 131:2745.
33. **Oken MM, Creech RH, Tormey DC.** Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* **1982**; 5:649.
34. **Morrison VA.** Infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia: pathogenesis, spectrum of infection, and approaches to prophylaxis. *Clin Lymphoma Myeloma*. **2009**; 9(5):365-70.

35. **Dearden C.** Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* **2008**; 450-6.
36. **Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP.** Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood,* **1975**; 46:219.
37. **Binet JL, Auquier A, Dighiero G.** A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer,* **1981**; 48:198.
38. **Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, O'Brien S, Wierda WG, Lerner S, et al.** Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol.* **2009**; 27(6):904-10.
39. **Lazarian G, Munger M, Quinquenel A.** Clinical and biological characteristics of leukemia cutis in chronic lymphocytic leukemia: A study of the French innovative leukemia organization (FILO). *Am J Hematol,* **2021**; 96:353.
40. **Wagner G, Fenchel K, Back W, Schulz A, Sachse MM.** Leukemia cutis - epidemiology, clinical presentation, and differential diagnoses. *J Dtsch Dermatol Ges.* **2012**; 10(1):27-36.
41. **Moulin B, Ronco PM, Mougnot B, Francois A.** Glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia and related B-cell lymphomas. *Kidney Int.* **1992**.
42. **Seney FD, Federgreen WR, Stein H, Kashgarian M.** A review of nephrotic syndrome associated with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Intern Med,* **1986**; 146:137-141.
43. **Strati P, Nasr SH, Leung N, Hanson CA.** Renal complications in chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis: the Mayo Clinic experience. *Haematologica,* **2015**; 100:1180-8.
44. **Hill BT, Weil AC, Kalaycio M, Cook JR.** Pulmonary involvement by chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma is a specific pathologic finding independent of inflammatory infiltration. *Leuk Lymphoma.* **2012**; 53(4):589-95.
45. **Nudel M, Baran-Marszak F, Bossard JB, Dubois R, et al.** Characterisation of a new clinical presentation of chronic lymphocytic leukaemia: symptomatic bronchial involvement, a study from the FILO group. *Br J Haematol.* **2019**; 186(5):126-130.
46. **Strati P, Uhm JH, Kaufmann TJ.** Prevalence and characteristics of central nervous system involvement by chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* **2016**; 101:458.

47. **Baer MR, Stein RS, Dessypris EN.** Chronic lymphocytic leukemia with hyperleukocytosis. The hyperviscosity syndrome. *Cancer*. **1985**; 56(12):2865.
48. **Borthakur G, O'Brien S, Wierda WG, Thomas DA, Cortes JE, Giles FJ, et al.** Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab--incidence and predictors. *Br J Haematol*. **2007**; 136(6):800-5.
49. **Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M, Filella X, Pereira A, et al.** Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood*. **2010**; 116(23):4771-6.
50. **Hodgson K, Ferrer G, Pereira A.** Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *British Journal of Haematology*, **2011**; 154:14-22.
51. **Diehl LF, Ketchum LH.** Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol* **1998**; 25:80.
52. **Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, Stasi R, Zanotti R, Giaretta I, et al.** Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. **2008**; 111(3):1110-6.
53. **Keating MJ, O'Brien S, Albitar M.** Early Results of a Chemoimmunotherapy Regimen of Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab As Initial Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia *J Clin Oncol*. **2005**; 23(18):4079-4088.
54. **Parikh SA, Leis JF, Chaffee KG.** Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia: Natural history, clinical correlates, and outcomes. *Cancer* **2015**; 121:2883.
55. **Tsai HT, Caporaso NE, Kyle RA.** Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. *Blood* **2009**; 114:4928.
56. **Dearden C.** How I treat prolymphocytic leukemia. *Blood* **2012**; 120:538-551.
57. **Rawstron AC, Villamor N, Ritgen M.** International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia* **2007**; 21:956.

58. **Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A.** Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom* **2018**; 94:121.
59. **Ginaldi L, De Martinis M, Matutes E, Farahat N, Morilla R, Catovsky D.** Levels of expression of CD19 and CD20 in chronic B cell leukaemias. *J Clin Pathol.* **1998**; 51(5):364-9.
60. **Sandes AF, Maria de LC, Regina C.** CD200 has an important role in the differential diagnosis of mature B-cell neoplasms by multiparameter flow cytometry, *Cytometry b Clin Cytom* **2014**; 86(2):98-105.
61. **Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A.** Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* **2000**; 343:1910.
62. **Klein U, Lia M, Crespo M, Siegel R, Shen Q, Mo T, et al.** The DLEU2/miR-15a/16-1 cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Cell.* **2010**; 17(1):28-40.
63. **Pfeifer D, Pantic M, Skatulla I, Rawluk J, Kreutz C, Martens UM, et al.** Genome-wide analysis of DNA copy number changes and LOH in CLL using high-density SNP arrays. *Blood.* **2007**; 109(3):1202-10.
64. **Rozman C, Montserrat E, Rodríguez-Fernández JM, Ayats R, Vallespi T, et al.** Bone marrow histologic pattern--the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood.* **1984**; 64(3):642-8.
65. **Ben-Ezra J, Burke JS, Swartz WG.** Small lymphocytic lymphoma: a clinicopathologic analysis of 268 cases. *Blood* **1989**; 73:579.
66. **Muntañola A, Bosch F, Arguis P, Arellano-Rodrigo E.** Abdominal computed tomography predicts progression in patients with Rai stage 0 chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* **2007**; 25(12):1576-80.
67. **Papajík T, Mysliveček M, Urbanová R, Buriánková E.** 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography examination in patients with chronic lymphocytic leukemia may reveal Richter transformation. *Leuk Lymphoma.* **2014**; 55(2):314-9.
68. **Hudnall SD, Patel J, Martinez J.** Comparative immunophenotypic features of EBV-positive and EBV-negative atypical lymphocytosis. *Cytometry* **55B**: 22, 2003.

69. **Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD.** Clinical findings in Bordetella Pertussis infections: Results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics*, **1997**; 100:10.
70. **Fiala M, Heiner DC, Turner JA, Rosenbloom B, Guze LB.** Infectious mononucleosis and mononucleosis syndromes. *West. J. Med.* **1977**; 126(6):445-59.
71. **Teggatz JR, Parkin J, Peterson L.** Transient atypical lymphocytosis in patients with emergency medical conditions. *Arch Pathol Lab Med.* **1987**; 111(8):712-4.
72. **Mossafa H, Malaure H, Maynadie M, Valensi F.** Persistent polyclonal B lymphocytosis with binucleated lymphocytes: a study of 25 cases. Groupe Français d'Hématologie Cellulaire. *Br J Haematol.* **1999**; 104(3):486-93.
73. **DiRaimondo F, Albitar M, Huh Y.** The clinical and diagnostic relevance of CD23 expression in the chronic lymphoproliferative disease. *Cancer* **2002**; 94:1721.
74. **Bosch F, Jares P, Campo E.** PRAD-1/cyclin D1 gene overexpression in chronic lymphoproliferative disorders: a highly specific marker of mantle cell lymphoma. *Blood* **1994**; 84:2726.
75. **Dreyling M, Campo E.** Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, **2017**; 28.
76. **Buske C, Leblond V.** How to manage Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia*. **2013**; 27(4):762-72.
77. **Putowski M, Giannopoulos K.** Perspectives on Precision Medicine in Chronic Lymphocytic Leukemia: Targeting Recurrent Mutations-NOTCH1, SF3B1, MYD88, BIRC3, *J Clin Med* **2021**; 10(16):3735.
78. **Swerdlow SH, Campo E, Harris NL.** World health organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, revised 4th edition, IARC, Lyon **2017**.
79. **Grever MR, Blachly J, Andritsos LA.** Hairy cell leukemia: Update on molecular profiling and therapeutic advances *Blood Reviews*, **2014**; 197-203.
80. **Ott G, Katzenberger T, Lohr A, Kindelberger S, Rüdiger T, et al.** Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood*. **2002**; 99(10):3806-12.

81. **Zucca E, Arcaini LC.** Buske Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol* **2020**; 31(1):17-29.
82. **Franco V, Florena AM, Campesi G.** Intrasinusoidal bone marrow infiltration: a possible hallmark of splenic lymphoma. *Histopathology*. **1996**; 29(6):571-5.
83. **Hubbard SM, Chabner BA, DeVita VT.** Histologic progression in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* **1982**; 59:258.
84. **Rossi D, Spina V.** Gianluca Gaidano Biology and treatment of Richter syndrome **2018**; 131(25):2761-2772.
85. **Tsimberidou AM, Keating MJ.** Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer* **2005**; 103:216.
86. **Döhner H, Ficher K, Bentz M.** p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias **1995**; 85(6):1580-9.
87. **Constantine ST, Ta140it D S, Wierda WG.** De novo deletion 17p13.1 chronic lymphocytic leukemia shows significant clinical heterogeneity: the M. D. Anderson and Mayo Clinic experience *Blood*. **2009**; 114(5):957-64.
88. **Sameer A Parikh, Shanafelt TD.** Risk factors for Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia **2014**; 9(3):294-9.
89. **Gaidano G, Ballerini P, Gong JZ.** p53 mutations in human lymphoid malignancies: association with Burkitt lymphoma and chronic lymphocytic leukemia *Proc Natl Acad Sci Usa*, **1991**; 88(12):5413-7.
90. **Rossi D, Rasi S, Spina V, Bruscaggin A, Monti S, Ciardullo C, et al.** Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. **2013**; 121(8):1403-12.
91. **Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, Chen L, Keating MJ, Gribben JG, et al.** ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. **2004**; 351(9):893-901.
92. **Zanotti R, Frattini F, Ghia P.** ZAP-70 expression is associated with increased risk of autoimmune cytopenias in CLL patients. *Am J Hematol* **2010**; 85:494-498.

93. **Lin KI, Tam CS, Keating MJ, Wierda WG, O'Brien S, et al.** Relevance of the immunoglobulin VH somatic mutation status in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) or related chemoimmunotherapy regimens. *Blood*. **2009**; 113(14):3168-71.
94. **Giné E, González-Díaz M, Hernández JM.** NOTCH1 mutations identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome. *Leukemia* **2013**; 27:1100-6.
95. **Kröber A, Seiler T, Benner A, Bullinger L.** V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. **2002**; 100(4):1410-6.
96. **Rassenti LZ, Jain S, Keating MJ, Wierda WG, Grever MR, et al.** Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. **2008**; 112(5):1923-30.
97. **Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F.** Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. **1999**; 94(6):1840-7.
98. **Joshi AD, Hegde GV, Dickinson JD, Mittal AK, Lynch JC, et al.** ATM, CTLA4, MND4, and HEM1 in high versus low CD38 expressing B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res*. **2007**; 13(18):5295-304.
99. **Montserrat E, Sanchez-Bisno J, Vinolas N, Rozman C.** Lymphocyte Doubling Time in Chronic Lymphocytic Leukaemia: Analysis of Its Prognostic Significance. *Br J Haematol*, **1986**; 62(3):567-75.
100. **Molica S, Alberti A.** Prognostic Value of the Lymphocyte Doubling Time in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer*, **1987**; 60(11):2712.
101. **Morabito F, Tripepi G, Moia R, Recchia AG.** Lymphocyte Doubling Time As A Key Prognostic Factor To Predict Time To First Treatment In Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia. *Front Oncol*. **2021**; 11:684621.
102. **Gentile M, Cutrona G, Neri A, Molica S, Ferrarini M, Morabito F.** Predictive value of beta2-microglobulin (beta2-m) levels in chronic lymphocytic leukemia since Binet A stages. *Haematologica*. **2009**; 94(6):887-8.
103. **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.

- 104. International CLL-IPI working group.** An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* **2016**; 17(6):779-790.
- 105. Shustik C, Mick R, Silver R, Sawitsky A, Rai K, Shapiro L.** Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation. *Hematol Oncol.* **1988**; 6(1):7-12.
- 106. Langerbeins P, Zhang C, Robrecht S, Cramer P, Hallek M, et al.** The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* **2022**; 139(2):177-187.
- 107. CLL Trialists Collaborative Group.** Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* **1999**; 91:861-868.
- 108. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, et al.** Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* **2000**; 343(24):1750-7.
- 109. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, et al.** German CLL Study Group. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* **2006**; 107(3):885-91.
- 110. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, et al.** International Group of Investigators; German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* **2010**; 376(9747):1164-74.
- 111. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E.** international group of investigators; German CLL Study Group (GCLLSG). First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* **2016**; 17(7):928-942.
- 112. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, et al.** Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* **2014**; 370(12):1101-10.
- 113. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, et al.** German CLL Study Group (GCLLSG). First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* **2009**; 114(16):3382-91.

- 114. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, et al.** Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*. **2014**; 123(21):3247-54.
- 115. Hallek M, Al-Sawaf O.** Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*. **2021**; 96(12):1679-1705.
- 116. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, Sirard C, Mayer J.** Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. **2007**; 25(35):5616-23.
- 117. Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, Dodd J, Dodd S, et al.** Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial. *J Clin Oncol*. **2012**; 30(14):1647-55.
- 118. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, et al.** Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. **2019**; 94(12):1353-1363.
- 119. Sorrow ML, Storer BE, Sandmaier BM, Maris M, et al.** Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol*. **2008**; 26(30):4912-20.
- 120. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, et al.** European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. 2014 Dec 18;124(26):3841-9
- 121. Dreger P, Schnaiter A, Zenz T, Böttcher S, Rossi M, et al.** TP53, SF3B1, and NOTCH1 mutations and outcome of allotransplantation for chronic lymphocytic leukemia: six-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood*. **2013**; 121(16):3284-8.
- 122. Schetelig J, van Biezen A, Brand R, Caballero D, et al.** Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a retrospective European Group for Blood and Marrow Transplantation analysis. *J Clin Oncol*. **2008**; 26(31):5094-100.
- 123. Koehler P, Schmidt P, Hombach AA, Hallek M, Abken H.** Engineered T cells for the adoptive therapy of B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Adv Hematol*. **2012**; 2012:595060.

124. **Pfister V, Marques FM, Parra F, Yamamoto M, et al.** Lower access to risk stratification tests and drugs, and worse survival of chronic lymphocytic leukaemia patients treated in public as compared to private hospitals in Brazil: A retrospective analysis of the Brazilian registry of chronic lymphocytic leukaemia. *EJHaem*. **2022**; 3(3):698-706.

125. **Molica S, Mauro FR, Callea V, Giannarelli D.** The utility of a prognostic index for predicting time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia: the GIMEMA experience. *Haematologica*. **2010**; 95(3):464-9.

126. **Dearden C, Wade R, Else M.** 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**; 111:1820-1826.

127. **Ricci F, Tedeschi A, Vismara E, Colombo C.** Should a positive direct antiglobulin test be considered a prognostic predictor in chronic lymphocytic leukemia? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. **2013**; 13(4):441-6.

128. **Quinquenel A, Al Nawakil C.** Old DAT and new data: positive direct antiglobulin test identifies a subgroup with poor outcome among chronic lymphocytic leukemia stage A patients. *Am J Hematol*. **2015**; 90(1):5-8.

129. **Cordone I, Masi S, Mauro FR.** p53 expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia: a marker of disease progression and poor prognosis. *Blood*, **1998**; 91:4342.

130. **Zenz T, Eichhorst B, Busch R.** TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. **2010**; 28(29):4473-9.

131. **Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S.** Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. **2007**; 109(11):4679-85.

132. **Del Giudice I, Mauro FR, De Propriis MS, Santangelo S.** White blood cell count at diagnosis and immunoglobulin variable region gene mutations are independent predictors of treatment-free survival in young patients with stage A chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. **2011**; 96(4):626-30.

133. **Brieghel C, Galle V, Agius R, da Cunha-Bang C.** Identifying patients with chronic lymphocytic leukemia without need of treatment: End of endless watch and wait? *Eur J Haematol*. **2022**; 108(5):369-378.

134. **Andersen MA, Vojdeman FJ, Andersen MK, Brown Pde N, et al.** Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia is a predictor of early death. *Leuk Lymphoma*. **2016**; 57(7):1592-9.

- 135. Reda G, Cassin R, Gentile M, Mauro FR, Giannarelli D, et al.** IgA hypogammaglobulinemia predicts outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. **2019**; 33(6):1519-1522.
- 136. Corbingi A, Innocenti I, Tomasso A.** Monoclonal gammopathy and serum immunoglobulin levels as prognostic factors in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. **2020**; 190(6):901-908.
- 137. Autore F, Strati P, Innocenti I.** Elevated Lactate Dehydrogenase Has Prognostic Relevance in Treatment-Naïve Patients Affected by Chronic Lymphocytic Leukemia with Trisomy 12. *Cancers (Basel)*. **2019**; 11(7):896.
- 138. Galle V, Vlummens P, Offne F.** Is it possible to predict who may never need treatment for B-CLL? *Belg J Hematol*. **2018**; 9(3):124-129.
- 139. Rossi D, Cerri M, Capello D, Deambrogi C.** Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *Br J Haematol*. **2008**; 142(2):202-15.
- 140. Strefford JC.** The genomic landscape of chronic lymphocytic leukaemia: biological and clinical implications. *Br J Haematol*. **2015**; 169(1):14-31.