



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

**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARININ CD38
DÜZEYİNE GÖRE BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ OLARAK;
RİTÜKSİMAB-BENDAMUSTİN VE RİTÜKSİMAB-FLUDARABİN
SİKLOFOSFAMİD TEDAVİSİ ALANLARIN YANITLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Kevser BAKIRCI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Emin KAYA**

MALATYA-2022



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

**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARININ CD38
DÜZEYİNE GÖRE BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ OLARAK;
RİTÜKSİMAB-BENDAMUSTİN VE RİTÜKSİMAB-FLUDARABİN
SİKLOFOSFAMİD TEDAVİSİ ALANLARIN YANITLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Kevser BAKIRCI
ORCID ID:0000-0002-2169-3489**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Emin KAYA**

MALATYA-2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Lenfositik Lösemi'nin Tarihçesi.....	3
2.2. Kronik Lenfositik Lösemi Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.3. Kronik Lenfositik Lösemi Etiyolojisi	4
2.4. Kronik Lenfositik Lösemi Patogenezi.....	5
2.5. Kronik Lenfositik Lösemi Klinik Bulguları	10
2.6 Kronik Lenfositik Lösemi'de Laboratuvar Bulguları	12
2.6.1. Periferik Kan Sayımı Bulguları	12
2.6.2. Kemik İliği ve Lenf Nodu Bulguları.....	14
2.6.3. İmmunfenotipleme Bulguları	15
2.6.4. Kromozomal Bozukluklar ve Sitogenetik Analiz.....	18
2.7. Kronik Lenfositik Lösemi'de Tanı ve Ayırıcı Tanı	19
2.8. Kronik Lenfositik Lösemi Evreleme ve Prognostik Faktörler	24
2.8.1. Rai Evreleme Sistemi.....	25
2.8.2. Binet Evreleme Sistemi.....	25
2.8.3. Kronik Lenfositik Lösemide Prognoz ve Prognostik Faktörler	26
2.9. Kronik Lenfositik Lösemi Tedavisi	35
2.9.1. Tedavi Öncesi Değerlendirme	35
2.9.2. Tedaviye Başlama Endikasyonları.....	36
2.9.3 Tedavi Rejimleri	38
2.9.4. Tedaviye Yanıt Kriterleri	48
2.10. Kronik Lenfositik Lösemi Komplikasyonları.....	50
2.10.1.Enfeksiyonlar	50

2.10.2. Richter Sendromu:	51
2.10.3. Otoimmün Komplikasyonlar:	51
2.10.4. Sekonder Maligniteler:	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	53
3.1. Hastalar ve Metodoloji	53
3.2. İstatistiksel Analiz	53
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	74
KAYNAKLAR	75



TEŞEKKÜR

Tez danışmanım sayın Prof. Dr. Emin KAYA ve İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN başta olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Minnet ve teşekkürün en büyüğüne layık olan sevgili annem Sıddıka AKGÜN ve sevgili babam Ramazan AKGÜN, size sevginizi ve şefkatinizi hiçbir zaman eksik etmediğiniz ve her kararında en büyük destekçim olduğunuz için, bugünlere gelişimin en büyük mimarı olarak saygımı, sonsuz sevgimi ve en büyük teşekkürlerimi sunuyorum. Sahip olduğu dik duruşuyla ve geniş vizyonuyla her zaman yol göstericimiz olan sevgisini ve ilgisini kardeşlerinden hiçbir zaman eksik etmeyen sevgili ablam Derya SOYSAL'a ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum. Her zaman sonsuz bir vefa ile yanımızda olan ve bizden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım kardeşim Kübranur AKGÜN'e tezime sunduğu katkılar için ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum. Ve tabii ki sonsuz sevgileri ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan canım ablam Dilek ÖZCAN'a ve Esmâ AKGÜN'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Tanıdığım ilk günden beri hayatıma mânâ katan, en zor zamanlarda bile desteğini bir an olsun esirgemeyen ve hep yanımda olan sevgili eşim Suat BAKIRCI'ya ve hayatımdaki en güzel duyguyu bana tattıran; parçam, mutluluğum, sevincim, her şeyim, canım kızım Elif Şura'ya ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Kronik Lenfositik Lösemi Hastalarının CD38 Düzeyine Göre Birinci Basamak Tedavi Olarak; Ritüksimab-Bendamustin ve Ritüksimab-Fludarabin-Siklofosfamid Tedavisi Alanların Yanıtlarının Değerlendirilmesi

Giriş-Amaç: Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) sıklıkla yaşlı nüfusta görülen, olgun B lenfositlerin anormal artışı ile karakterize lenfoproliferatif bir malignitedir. Çalışmamızda özellikle CD38 düzeyine göre birinci basamakta Ritüksimab-Bendamustin (RB) ve Ritüksimab-Fludarabin-Siklofosfamid (R-FC) alan hastaların tedavi yanıtı ve sağ kalımını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda Aralık 2011-Aralık 2021 tarihleri arası İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezine başvuran KLL tanılı 411 hasta tarandı ve CD38 düzeyleri tespit edilen, hastalığı boyunca takip ettiğimiz 209 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, prognostik faktörleri, başvuru anındaki kliniği, laboratuvar verileri, genetik ve görüntüleme bulguları, periferik yayma bulguları, kemik iliği biyopsi sonucuna göre tutulum oranları, flow sitometrik CD38 değerleri, evreleri ve komorbiditeleri değerlendirildi. Hastaların progresyonsuz yaşam süreleri (PFS), ortalama yaşam süreleri (OS) ve tedavisiz yaşam süreleri (TFS) analiz edildi. Sonuçlar CD38 düzeyi ve diğer prognostik faktörlere göre biyoistatistiksel yöntemler ile veri analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışmada 209 hastanın 74'ü kadın ve 135'i erkek, hastaların yaş ortalaması 66,7 olarak hesaplanlandı. Hastaların Hgb ortalaması 12,9, Plt ortalaması 188500, WBC ortalaması 55,0, lenfosit değeri ortalaması 42,1, LDH değeri ortalaması 253,4 ve CD38 ortalaması 14,1 olarak bulundu. Hastaların %7,7'sinde anemi, %15,8'inde trombositopeni görüldü. Hastaların %12,4'ünün CD 38 sonucu %30 üstü olduğu belirlendi. Hastaların %58,9'unda splenomegali, %39,9'unda hepatomegali görüldü. Hastaların %73,7'sinde LAP vardı. Hastaların 89'unda (%42,6) en az bir komorbidite mevcut olduğu görüldü. Hastaların 76'sı RAİ Evre 2 (%36,4), hastaların 110'u (%52,6) BİNET Evre A ile uyumludur. Hastaların 88'i (%42,1) ECOG 2 olup çoğunluğunu oluşturmaktadır. Hastaların %50'den fazlasının ilk bir yılda, yaklaşık %25'inin ise ilk 5 yıl içinde tedaviye ihtiyaç duymadan yaşadıkları görüldü. Hastaların 119'u (%56,9) tedavi almıştır ve bunların 36'sı (%30,3) RFC, 11'i (%9,2) RB ve 72'si (%60,5) diğer tedavileri almıştır. İlk basamakta RFC alanlarda PFS 31,6, RB alanlarda PFS 18,4, tüm hastaların OS 60,0 ay, TFS ise 54,5 ay ve tedavi ihtiyaç süresi 34,4 ay olarak bulunmuştur. Birinci basamak tedavi olarak RFC alanlar ile RB alanlar arasında yaş (p=0,061), tedavi ihtiyaç süresi (p=1,000), ECOG (p=0,665), OS (p=0,143), PFS (p=0,075), TFS (p=0,158) ve komorbidite (p=0,737) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. CD38 sonuçlarına göre yaşam süreleri ve tedavi ihtiyaç süresi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05). Tedavi alan hastalar ile almayan hastalar arasında yaşam süresi açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,553). CD38 negatif olanlarda RFC PFS, RB PFS'den anlamlı ve yüksek bulunmuştur (p=0,027). CD38 pozitif hastalarda RFC alanlar ile RB alanlar arasında PFS açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,661).

Sonuç: Sonuç olarak tanı aşamasında hastalık evresine ek olarak prognostik faktörler de değerlendirilerek yüksek riskli hastalar belirlenebilir. Çalışmamızda, prognostik faktörlerden biri olan CD38'in hastalığın prognozu ve tedavi yanıtıyla olan ilişkisi araştırıldı.

Anahtar Kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi, Prognoz, Sağkalım, CD38

ABSTRACT

Evaluation of Treatment Response According to CD38 Level of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Receiving Ritüksimab-Bendamustin- Cyclophosphamide and Ritüksimab-Fludarabin Treatment in Primary Stage

Introduction-Purpose: CLL is a lymphoproliferative malignancy characterized by an abnormal increase of mature B lymphocytes, often seen in the elderly population. In our study, we aimed to evaluate the treatment response and survival of patients who received Ritüksimab-Bendamustin- Cyclophosphamide and Ritüksimab-Fludarabin in primary care, especially according to CD38 level.

Results: In the study, 74 of 209 patients were female and 135 were male, and the mean age of the patients was calculated as 66,7. The mean Hgb of the patients was 12,9, the mean Plt was 188500, the mean WBC was 55,0, the mean lymphocyte value was 42,1, the mean LDH value was 253,4, and the mean CD38 was 14,1. Anemia was observed in 7,7% of the patients and thrombocytopenia was observed in 15.8% of the patients. It was determined that 12.4% of the patients had a CD 38 result above 30%. Splenomegaly was observed in 58,9% of the patients, and hepatomegaly was observed in 39,9% of the patients. LAP was present in 73,7% of the patients. Comorbidity was present in 89 (42.6%) of the patients. Majority of the patients, 76, were RAI Stage 2 (36.4%), 110 (52.6%) of the patients were compatible with BINET Stage A. 88 (42.1%) of the patients were ECOG 2, which makes up the majority. It has been observed that more than 50% of the patients live without the need for treatment in the first year, and approximately 25% in the first 5 years. Of the patients, 119 (56,9%) received treatment, of which 36 (30.3%) received R-FC, 11 (9.2%) RB, and 72 (60,5%) other treatments. In the first step, PFS was found to be 31.6 in R-FC patients, 18.4 in RB patients, OS 60.0 in all patients, 54.5 months in TFS and 34.4 months in need for treatment. Age ($p=0.061$), duration of treatment need ($p=1,000$), ECOG ($p=0.665$), OS ($p=0.143$), PFS ($p=0.075$), TFS between those who received R-FC as first-line therapy and those who received RB There was no significant difference in terms of ($p=0.158$) and comorbidity ($p=0.737$). There was no significant difference between CD38 results in terms of survival and need for treatment ($p>0.05$). There was no significant difference in survival between patients who received treatment and those who did not ($p=0.553$). In CD38 negative patients, R-FC PFS was found to be significantly higher than RB PFS ($p=0.027$). There was no significant difference in terms of PFS between those who received R-FC and those who received R-B in CD38 positive patients ($p=0.661$).

Conclusion: As a result, high-risk patients can be identified by evaluating prognostic factors in addition to the disease stage at the diagnosis stage. In our study, we investigate the relationship of CD38, one of the prognostic factors, with the prognosis of the disease and treatment response.

Keywords: Chronic Lymphocytic Leukemia, Prognosis, Survival, CD38

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKİT	: Allojenik Kemik İliği Transplantasyonu
ATM	: Ataksi Telenjektetzi Mutasyonu
Bax	: Bcl 2 ilişkili X protein
Bcl 2	: B Hücre Lösemi İki
Bcr	: B Hücre Reseptörü
BTK	: Bruton Trozin Kinaz
CMV	: SitomegaloVirüs
CR	: Tam Yanıt
DAT	: Direk Antiglobulin Testi
Del	: Delesyon
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
Ebf	: Erken B Hücre Faktörü
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
FA	: Fludarabin- Alemtuzumab
FC	: Fludarabin- Siklofosfamid
FCL	: Serbest Hafif Zincir
FGF	: Fibroblast Growth Faktör
FISH	: Floresan In Stu Hibridizasyon
FL	: Foliküler Lenfoma
HCL	: Tüylü Hücreli Lösemi
HT	: Hipertansiyon
HGB	: Hemoglobin
IgHV	: İmmünglobulin Hafif Zincir Geni
ITP	: İmmün Trombositopenik Purpura
İT	: İmmün Trombositopeni
KAH	: Koroner Arter Hastalığı

KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KLB	: Klorambusil
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
KLL-IPI	: Kronik lenfositik Lenfoma-Uluslararası Prognostik İndeks
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LAP	: Lenfadenopati
LDT	: Lenfosit İki Katına Çıkış Süresi
LPL	: Lenfoplazmositik Lösemi
M Protein	: Monoklonal Protein
MBL	: Monoklonal B Hücre Lenfositozu
MCL-1	: Myeloid Hücre Lösemi-1
MCL	: Mantle Hücreli Lenfoma
MDS	: Miyelodisplastik Lezyon
miRNA	: MikroRNA
MRD	: Multi Reziduel Disease
NFAT	: Nükleer Faktör Aktive Edici T Hücresi
NFkB	: Nükleer Faktör Kappa B
NK	: Naturel Killer
OİHA	: Otoimmün Hemolitik Anemi
ORR	: Toplam Yanıt
OS	: Ortalama Sağkalım
PFS	: Progresyonsuz Yaşam Süresi
PI3K	: Fosfodi İnozitol-3 Kinaz
PLL	: Prolenfositik Lösemi
PRCA	: Saf Kırmızı Hücre Aplazisi
Plt	: Platelet
RB	: Ritüksimab- Bendamustin
R-CHOP	: Ritüksimab-Siklofosfamid-Vinkristin-Adriamisin-Prednizolon
RFC	: Ritüksimab- Fludarabin-Siklofosfamid

RNA	: Ribonükleik Asit
RR	: Risk Oranı
SD	: Stabil Hastalık
SIgM	: Düşük Yüzey Membran İmmünglobulini
SLL	: Küçük Lenfositik Lenfoma
SMZL	: Splenik Marjinal Zone Lenfoma
STAT 3	: Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü 3
SVO	: Serebro Vasküler Hastalık
Syk	: Spleen Tyrosine Kinase
TFS	: Tedavisiz Yaşam Süresi
TGF β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. KLL tanı kriterleri.....	Error! Bookmark not defined.
Tablo 2.2. Rai evrelemesi	25
Tablo 2.3. Binet evrelemesi	26
Tablo 2.4. İyi ve kötü prognostik belirteçler.....	30
Tablo 2.5. Birinci basamakta KLL tedavi algoritması	46
Tablo 2.6. İkinci basamakta KLL tedavi algoritması	47
Tablo 2.7. Risk grubuna göre KLL tedavi seçenekleri.....	47
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve kan değerleri.....	54
Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar değerleri	55
Tablo 4.3. Hastaların klinik özellikleri	55
Tablo 4.4. Hastaların yaşam sürelerinin hepatosplenomegali varlığına göre karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.5. LAP varlığı ve sayısına göre tedavi alanlar arasında yaşam süresinin karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.6. Hastaların komorbiditeleri.....	57
Tablo 4.7. Hastaların yaşam sürelerinin KİA sonucuna göre karşılaştırılması.....	57
Tablo 4.8. Hastaların yaşam sürelerinin ECOG performansına göre karşılaştırılması ..	58
Tablo 4.9. Hastaların RAI ve BINET evresi	58
Tablo 4.10. Hastaların tedavileri ve sürelerle ilgili verileri	59
Tablo 4.11. Hastaların birinci basamak tedavilerine göre tedavi ihtiyaç süresi ve ECOG değerinin karşılaştırılması	59
Tablo 4.12. İlk basamak tedavi olarak RFC veya RB alan hastaların yaşam sürelerinin CD38 sonucuna göre karşılaştırılması	60
Tablo 4.13. İlk basamak tedavisi alan hastaların yaşam sürelerinin CD38 sonucuna göre karşılaştırılması	60
Tablo 4.14. Hastaların yaşam sürelerinin CD38 sonucuna göre karşılaştırılması	61
Tablo 4.15. Hastaların yaşam sürelerinin tedavi alma durumuna göre karşılaştırılması	61
Tablo 4.16. CD38 düzeyine göre tedavi alanlar arasında progresyonsuz yaşam süresinin karşılaştırılması	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. KLL/SLL'nin patogeneğinde MBL gelişimi ve tümör hücre birikimi.....	6
Şekil 2.2. a. Parçalanmış lenfositler (smaç hücresi) ve prolenfosit artışı, b. Kemik iliğinin diffüz tutulumu.....	15
Şekil 2.3. CD38 durumuna göre sağ kalım eğrileri	17
Şekil 2.4. B hücreli prolenfositik lösemi.....	22
Şekil 2.5. Tüylü hücreli lösemi.....	23
Şekil 2.6. Başlangıçta R-FC ile tedavi edilen kronik lenfositik lösemili hastalarda TP53 mutasyon durumuna göre PFS ve OS.....	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik lenfositik lösemi (KLL) olgun görünümüne sahip monoklonal lenfositlerin kemik iliği, periferik dolaşım kan ve lenfatik sistem dokularında aşırı ve anormal birikimi ile prezente olan hematopoietik sistem neoplazisidir. KLL hastaları semptomatik olabilirken, birçoğu rutin kan sayımlarında insidental saptanmış lenfositoz ile başvurur bir kısmı ise semptomsuzdur, bu nedenle hastalığa ait epidemiyolojik veriler değişkenlik gösterebilir. Ancak genel kanı, hastalığın insidansının yaşla artışı ve erkek cinsiyette daha sık görüldüğü lehinedir. Hastalığın ortalama görülme yaşı 72'dir ve hastaların %11'i 55 yaşın altındadır (1).

Hastalığı evrelemek için Rai ve Binet evrelemesi kullanılmaktadır. Modifiye Rai sistemine göre yüksek risk (evre III ve IV) hastalar ya da Binet B ve C grubuna dahil olgular genelde tedavi almaya aday iken asemptomatik Binet B ve intermediate (evre 1 ve 2) Rai evresindeki hastalar semptomlar gelişinceye ya da progresyona kadar 3-6 aylık zaman dilimlerinde tedavisiz izlenebilir (2). Bu iki sınıflamanın yanı sıra genetik verilerin de yer aldığı Kronik Lenfositik Lösemi-Uluslararası Prognostik İndeks (KLL-IPI) olarak adlandırılan yeni bir sınıflama sistemi de günümüzde kullanıma girmiştir. Bu sınıflamada yaş, klinik evre, TP53 durumu, IGHV mutasyon durumu ve serum β 2-mikroglobulin seviyesini içeren 5 adet bağımsız prognostik faktör kullanılmaktadır (3) .

Kronik lenfositik lösemide hastaların prognozu çok fazla değişkenlik göstermektedir. Heterojen kliniğe sahip hastalıkta olguların bir kısmı; asemptomatik, uzun yıllar progresyonsuz yaşarken bir kısım hasta ise tanı anında progresif seyredebilir veya erken evre olmasına rağmen hızlıca progrese olabilir. Erken evredeki olgularda prognozun kötü seyretmesi evrelemenin dışında yeni nesil prognostik faktörlerin önemine işaret etmektedir (4, 5). Hastaların CD38 düzeyinin yüksek olması hastalığın agresif seyrinin göstergesi olarak görülmekle beraber son dönemler yapılan birçok çalışmada IgHV mutasyonu olmayan, 17 p delesyonu veya p53 mutasyon varlığı bulunan hastalar ile de pozitif yönde korelasyon gösterdiğinin ifade edilmesi; erken evrede CD38'in prognostik önemine işaret ederken, tedavilerden alınan yanıtlar ile arasında prediktif bir ilişki olup olmadığı da sorgulanmaktadır (6–9).

Yine yapılan çalışmalarda erken evre KLL hastalarında tedavi ihtiyaını belirlemek için yaş, cinsiyet, lenfosit sayısı, beta 2 mikroglobulin düzeyi, lenfosit iki katına çıkış süresi, CD38 düzeyi gibi diğerk prognostik faktörler denenmiş olup, erken evre tedavide sağ kalımda fark saptanmaması nedeni ile halen tedavi ileri evre hastalara verilmektedir (10).

KLL'de tek bir tedavi yaklaşımı yoktur. Hastaların kemoterapi ya da immunoterapiyi tolere edecek klinik performansta olması, p53 anomalisi varlığı, daha önce kanıtlanmış sitopeni ya da lenfomatöz transformasyon varlığı gibi faktörler tedavi seçimini belirler (11)

Biz bu çalışma ile İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezine başvuran KLL tanısıyla takip edilmiş hastaların genel klinik ve laboratuvar bulgularını, aldıkları birinci basamak tedavi seçeneklerini, tedaviye verdikleri cevapları, sağkalıma etkisi olabilecek prognostik faktörlerini ve özellikle CD38 flow sitometrik düzeylerini saptayarak bu parametrelerin hastaların prognozuna ve verdikleri tedavi yanıtlarına olan etkilerini incelemeye çalıştık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KLL'nin Tarihçesi

Beyaz hücrelerin “globuli albicanates” olarak tanımlanması ile ilk olarak 1749'da Joseph Lieutaud tarafından KLL tanısının temeli atılmıştır. Alman patolog Rudolf Virchow 1845'de, bir hastanın otopsisinde, kanda çok miktarda lökositte rastlamış ve “lösemi” terminolojisini kullanmıştır. KLL özgeçmişini kabaca 3'e bölmek mümkün; kliniği 1845-1924 arasında oturmuş, ilk klinik çalışmalar 1924-1973 yılları arasında yapılmış, moleküler genetiğinin keşfi 1973-2002 arasında incelenmiştir (12).

Kanti Rai, 1- moleküler sitogenetik, 2- immünolojik sınıflandırma, 3- uzun dönem takipte kullanılacak yeni terapötik belirteçlerin keşfedilmesi ve 4-prognostik faktörler şeklinde 4 temel unsur üzerine çalışmalar yapmış ve KLL'nin algoritmik değerlendirilmesi, önceliklerin belirlenmesi adına katkısı olmuştur (12).

2.2. KLL Tanımı ve Epidemiyolojisi

KLL/SLL, ilerleyen monoklonal B lenfositlerin birikimi ile prezente olan olgun bir B hücreli neoplazmdır. KLL, hodgkin olmayan lenfoma SLL ile eşdeğer kabul edilip, kronik lenfositik lösemi ve küçük lenfositik lenfomada görülen olgun, malign B hücreler aynı immünofenotipik ve patolojik özelliklere sahiptir. Hastalık kanda ortaya çıktığında KLL, tutulum esas olarak nodal olduğunda SLL terimi kullanılır.

KLL/SLL, batıda, yetişkinlerde en sık tanı alan lösemidir, erkeklerde daha yaygındır ve erkek/kadın oranı yaklaşık 1,2:1 ile 1,7:1'dir (13). Hastaların yüzde 10'undan azında sadece nodal tutulum (SLL) olan lösemik olmayan bir tablo mevcuttur; bu sunum, tüm hodgkin olmayan lenfomaların yüzde 5'inden azını oluşturur (13).

KLL/SLL'li genel popülasyon yaşlı erişkinler olmakla birlikte ortalama tanı yaşı yaklaşık 70'tir ancak daha genç bireylerde de (örn; 30 ila 39 yaş arası) görülebilir. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı hızla artmaktadır (14).

KLL/SLL insidansı ırka ve coğrafi konuma göre değişir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, Afrikalı Amerikalılar veya Asya Pasifik Adalıları ile karşılaştırıldığında Beyaz Amerikalılar arasında daha yüksek bir insidans vardır (15).

Bu farklılıkların en olası açıklaması çevresel faktörlerden ziyade genetik faktörlerdir. Afrikalı Amerikalılarda bu popülasyonun diğer popülasyonlarda artan KLL/SLL insidansı ile bağlantılı olarak daha düşük tek nükleotit polimorfizm sıklığına sahip olduğunu gösteren bir genotipleme çalışması vardır (16). KLL/SLL'ye yatkınlık oluşturan açıkça fark edilebilir mesleki veya çevresel risk faktörleri yoktur (17–19).

KLL insidansı değişken olup, dünyada en sık Kuzey Amerika'da, en seyrek Uzak Doğu'da görülür. KLL; Kuzey Amerika'da, tüm lösemilerin %22,6'sını kapsar. Erkeklerde yıllık insidans 3,35–3.69.100000, bayanlarda ise 1,69–1.92.100000'dir (20).

KLL 65 yaşından büyük kişilerde lösemilerin %40'ını oluşturmaktadır, 30 yaş altında nadir görülmekle beraber, 55 yaş altında %7–30 oranında KLL görülebilmektedir (21).

2.3. Kronik Lenfositik Lösemi Etiyolojisi

Ailesel yatkınlığın en sık görüldüğü lösemi türü olarak; genetik temeline bakıldığında %10 KLL hastasında yakın akrabalarda (1. ve 2. derece akrabalarda) KLL saptanmıştır. Ailesel geçiş oranları karşılaştırıldığında, maligniteler içinde en sık genetik geçişe uğrayan dördüncü risk oranına sahiptir. Ancak kalıtsallığın mekanizması hala çözülememiştir. Ailesel geçişlerde hastaların tanı yaşının ortalama 10 yıl erken olduğu görülmüştür (22, 23).

KLL'de öncü hücrenin; çoğunlukla antijenik uyarıya anormal yanıtla oluşan, sitogenetik bozukluğun eşlik ettiği monoklonal B lenfositöz (MBL) varlığı olarak bulunmuştur. MBL 60 yaş üstünde %5-15 oranında bulunmaktadır (24, 25) ancak KLL/SLL'ye dönüşme hızı yıllık ortalama %1-2'dir (26, 27).

Sitogenetik anormallikler, genetik mutasyonlar, mikroçevresel değişiklikler, epigenetik modifikasyonlar ve antijenik uyarımına yanıt gibi çoklu faktörler MBL'nin oluşumuna zemin hazırlamaktadır.

Mesleki ve çevresel maruziyetlere bakıldığında; radyasyon ve zehirli atıkların etkisi ile KLL'de artış saptanmamıştır (28). Atom bombasında tüm lösemi tiplerinde bir artış olmasına rağmen, KLL/SLL insidansında bir artış olmamıştır. KLL ile çevresel faktörlerin etiyolojik incelemesinde; çiftlikte yaşayanlarda veya çalışanlarda güneşin KLL'yi artırıcı etki yapabileceği üzerinde durulmuştur (18). Ayrıca bu çalışmada,

kuaförlerdeki kimyasalların ve hepatit C'nin lenfoproliferatif hastalıklar için risk artışına sebep olduğu tespit edilmiştir (29, 30).

2.4. Kronik Lenfositik Lösemi Patogenezi

KLL/SLL oluşumu; kemik iliği, lenf düğümleri, periferik kan ve dalakta, işlevsel olarak yetersiz, olgun, monoklonal B lenfositlerinin birikmesine yol açan karmaşık, çok aşamalı bir süreçtir.

B lenfositler, birçok kan hücresi gibi, pluripotent kök hücrelerden köken alırlar. Lenfoid öncüller interlökin 7 reseptörüne sahip olup; lenfoid, miyeloid/megakaryosit/eritroid ayrımından sonra B veya T lenfositlere evrilirler (31). Lenfoid öncüllerin B hücrelerine dönüşmesinde ise E2A, EBF (erken B hücre faktörü) ve PAX 5 gibi transkripsiyon faktörleri rol alır (32). Antijen bağımsız yani erken dönem ile antijen bağımlı geç dönem evrelerinden geçerek olgunlaşırlar. Ig ağır zincir düzenlenmesi ve hafif zincir oluşumu ile Pre B hücresi olgun B hücresine dönüşür. Bu dönem erken-antijen bağımsız evre olarak adlandırılır. Periferik lenfoid dokulara geçen olgun, antijenle karşılaşmamış naif B hücresi, geç evre yani antijen bağımlı evrede, antijenle karşılaşmış olup germinal merkezlerde toplanarak, antikor üretebilen B hücrelerine yani bellek hücrelere evrilirler (33). Sentroblast olarak bilinen bellek hücreleri, hızla bölünürler ve sonuçta somatik hipermutasyon ile değişken gen bölgeleri mutasyona uğrar. Sentroblastlardan, sentrositler gelişir ve bu hücreler antijene yüksek affinite göstererek antikor üretirler. Antijen varlığında sentrositler çoğalırlar. Sentrositler ise bellek hücrelerine dönüşürler. Yeniden aynı antijenle uyarıldıklarında ise, uyarıya immunglobulin sentezi veya çoğalma ile karşılık verirler (22). KLL hücresinin kökünün de, bellek B hücrelerine dayandığı düşünülmektedir.

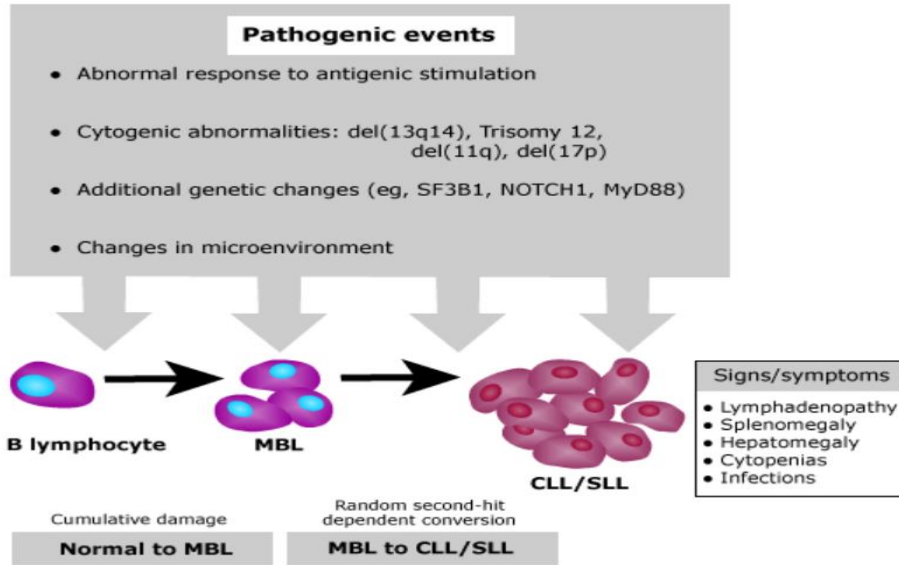
KLL oluşumunun ilk basamağı; monoklonal B hücre lenfositozu (MBL) olarak bilinen asemptomatik premalign B hücre proliferatif bozukluğudur. B hücreli lenfoproliferatif bozukluğun diğer özellikleri (örn; B lenfadenopati, organomegali, sitopeniler veya ekstramedüller tutulum) olmaksızın, bir KLL/SLL fenotipi olan periferik kan bulgularının olmasıdır.

MBL, 60 yaş üstü kişilerin yüzde 5-10'unda ve daha genç kişilerin daha küçük bir yüzdesinde mevcuttur (24, 25). Yüksek sayımlı SLL benzeri MBL (>2000 hücre/microL [$>2 \times 10^9 / L$] bir KLL fenotipi ile), yılda yaklaşık yüzde 1-2 oranında KLL/SLL'ye ilerler

(26, 27). Bu ilerleme hali; periferik kanda monoklonal B lenfosit popülasyonunun ≥ 5000 hücre/mikroL'ye ($\geq 5 \times 10^9 /L$) yükselmesiyle tanımlanır (34). Sonuç olarak, oluşumun ikinci basamağını tetikleyen olay bilinmemekle birlikte; MBL'den KLL-SLL gelişimi muhtemelen, kemik iliği mikroçevresindeki değişiklikler, genetik değişiklikler, antijenik stimülasyon, epigenetik modifikasyon dahil olmak üzere bir çok faktörün kombinasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (34).

Nihayetinde, bazı hastalarda fonksiyonel olarak yetersiz lenfositlerin birikmesi ve normal organ fonksiyonunun baskılanması (örn; lenfadenopati, hepatosplenomegali, sitopeniler, enfeksiyonlar) ile ilgili belirti ve semptomlar gelişir ve semptomatik KLL-SLL prezente olur.

Zamanla ve tedavinin seçici baskısı altında klonal evrim, daha agresif ve tedaviye dirençli KLL/SLL ile sonuçlanabilir. Ek olarak, vakaların az bir kısmı, diffüz büyük B hücreli lenfoma (Richter transformasyonu olarak da bilinir) gibi daha agresif bir lenfoproliferatif bozukluğa histolojik transformasyon geçirecektir.



Şekil 2.1. KLL/SLL'nin patogeneğinde MBL gelişimi ve tümör hücre birikimi (35).

KLL/SLL hücreleri, normal bireylerin periferik kanında görülen olgun küçük lenfositler gibi görünsede, B hücresi farklılaşma yolunda ön-B hücresi ile olgun B arasındaki bir ara aşamada takılan işlevsel olarak yetersiz klonal B hücreleridir. Menşе hücre adı verilen bu hücreler, belki de "aktive edilmiş, antijen-deneyimli" B hücresi alt kümesinde, (36–38) CD5+ B hücrelerinin spesifik alt kümeleri, KLL/SLL'nin (39, 40)

normal karşılıkları olabilir. Gen ekspresyon profilini kullanan çalışmalar, menşec hücrenin, mutasyona uğramış immünoglobulin ağır zincir değişken bölge (IgHV) genleri olan ve olmayan vakalar arasında büyük olasılıkla farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır (30).

Lösemik hücrelerdeki immünoglobulin ağır zincir değişken bölge geninin (IgHV) mutasyonlu veya mutasyonsuz halleri mevcuttur. Normal B hücreleri; germinal merkezde gerçekleşen olgunlaşmalar ve T hücre aracılı somatik hipermutasyon ile IgHV geninde seri mutasyona uğrarlar. Mutasyonlar sonucunda antikor yapı taşında ve tutunma bölgesinde oluşan değişiklikler ile birlikte yüksek affinite ile antijene bağlanmaları sağlanır. IgHV mutasyon pozitifliğinde hücreler farklılaşabilme yetisi kazanırlar, fakat mutasyonsuz hücrelerde bu yetenek gelişmez (42).

Mutasyona uğramamış IgHV'li KLL hücreleri, büyük olasılıkla pre-germinal merkezden (mutasyona uğramamış) olgun CD5+ B hücrelerinden türetilmiştir; hücreler polireaktiftir, sürekli B hücre reseptörü (BCR) sinyali ile sonuçlanabilen çoklu epitoplara bağlayabilir; klonlar daha hızlı genişler ve klinik seyir daha agresiftir (41).

Mutasyona uğramış IgHV'li KLL hücreleri; büyük olasılıkla post-germinal merkez B hücrelerinden türetilmiştir; hücreler dar bir antijen özgüllüğüne (daha anerkjik) ve azaltılmış BCR sinyaline sahiptir; klonlar daha yavaş genişler ve klinik seyir daha tembeldir (41).

KLL patolojisinin temel taşlarından biri BCR aktivasyonudur. IgHV Mutasyonu negatif olgularda yüzeydeki immünoglobülin M'e bağlanması ile BCR'de zincirleme reaksiyonlar başlar, bunlarda sitoskeletal yapılanma, hücre siklusu, ve bölünme gibi fonksiyonları düzenlemektedir. IgHV pozitif olgularda ise daha zayıf ve geçici seyreden bu süreç, yüzey IgD gibi diğer reseptörlerden devam eder (43, 44). ZAP-70 ve CD38 mutasyonsuz hücrelerde görülen BCR'in uyarılmasıyla sonucu aktifleşen sinyal sisteminde etkili moleküllerdir ve mutasyonsuz hücrelerde anlamlı düzeyde yükseklikleri saptanır (43, 44).

IgHV mutasyonlu hücreler hafıza B hücrelerine veya plazma hücrelerine dönüşürler ve immünoglobulin sentezleyebilirler. Mutasyonsuz hücreler ise apoptozdan korunmak için yüzey immünoglobulinleri sentezler, bu Ig'lerden biri de CD38'dir. Mutasyonsuz hücrelerdeki yüksek düzeydeki CD38 pozitifliği, agresif seyrin bir göstergesidir (6,45). Ayrıca ZAP 70 (zeta zincir ilişkili protein kinaz 70) pozitifliğinin Ig

negatif hastaları belirlemede iyi bir prediktif faktör olup kötü prognozun da ayrıca göstergesidir (46–48).

Lyn ve Syk gibi PTK yani ‘protein tirozin kinazlar’ BCR uyarılmasıyla neticesinde aktive olmaları antiapoptotik etkiye sebep olmaktadır. KLL’de Bax ve Bak gibi apoptotik proteinler azalmış; Bcl-XL ve Bcl-2 gibi apoptoz karşıtı proteinler ise artmıştır (49).

KLL hücreleri, istirahat halindeki lenfositler olup, apoptoza giremeyip, çoğunlukla G0 fazında bulunurlar. Apoptozda ana düzenleyici mekanizma, BCL2 protein ailesidir. Antiapoptotik protein B hücre lösemi/lenfoma 2’nin (BCL2) aşırı ekspresyonu nedeniyle apoptotik özelliğini kaybeden bu hücreler, apoptoza girememelerinden dolayı birikir (50).

Artmış BCL2 ekspresyonuna sahip diğer lenfoid neoplazmaların (örneğin, foliküler lenfoma) aksine, artmış ekspresyon at(14;18) kromozomal translokasyonundan kaynaklanmaz (51,52). Aşırı ifade, aşağıdakiler de dahil olmak üzere bir veya daha fazla mekanizmaya bağlı olabilir:

- Del(13q14) ile KLL’de miR15A ve miR16A microRNA’nın silinmesi, *BCL2* gen upregülasyonu ile sonuçlanabilir(53).
- Tümör mikroçevresi, lenf düğümlerinden türetilen KLL hücrelerinde görülen aşırı ekspresyon, periferik kan veya kemik iliğinden türetilen KLL/SLL hücrelerine kıyasla daha yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür(54).

Myeloid hücre lösemi-1 (Mcl-1), Bcl-2 (B hücre lösemi/lenfoma-2), Bak ve XIAP (X bağımlı apoptoz protein inaktivatörü) antiapoptotik proteinler hastalık patogenezinde yüksek miktarda eksprese edilirken, Bax (Bcl-2 associated X), Fas inhibitör molekülleri (TOSO gibi), gibi proapoptotik proteinler ise daha az oranda eksprese edilmektedir (55,56). Antiapoptotiklerin fazla eksprese edilmesi ve proapoptotiklerin az eksprese edilmesi tedaviye yanıtızsızlık ve yaşam süresinin kısalma ile ilişkilidir (57).

KLL’de; TGF- β , interferon- β , FGF, interlökin (IL) IL-13, IL-6, IL-4, IL-10, IL-8, antiapoptotik etkinliğe sahip sitokinlerdir, KLL’de proliferasyonunu arttıran sitokinler ise IL-7, IL-2 ve TNF- α , IL-15 ve CD40’tır (58).

Hücre içi sinyal iletimi, sitokin uyarısı ile protein kinaz C ve fosfotidilinozitol-3 kinaz aracılığıyla aktive olur (59,60). Bu uyarı sonrası ise antiapoptotik proteinler

etkilenerek lösemik hücrelerin ölümsüzlüğünü devam ettiren NFkB, STAT3, NFAT gibi transkripsiyon faktörleri uyarılır (59,60).

Bunlardan en önemli olanı NFkB'dir.(60,61) NFkB aktivasyonu ile hücreler kemoterapi, TNF- α , iyonize radyasyon gibi etmenlerin neden olduğu apoptozdan kaçarlar. Bu durum tedavide kullanılabilmesi adına NFkB'yi hedefleyen biyolojik ajanların çalışmaları sürmektedir. (22, 59, 61).

Postranskriptif fazda mikroRNA (miRNA) transkripsiyonu sırasında oluşan mutasyonlar da KLL'ye predispozisyon oluşturabilirler (62, 63). Bir protoonkogen olarak Bcl-2 ekspresyonu da KLL'de %95 oranında artmış görülmektedir. Bcl-2 ekspresyonu sadece CD5+ neoplastik B hücrelerinde gerçekleşir (64).

KLL'de sık mutasyona uğrayan genler ise; DNA hasarı ve hücre döngüsünde kontrolde önemli genler; ATM, p53, inflamatuvar yolak genleri, Notch sinyal yolağı genleri, RNA işleme ve yapıştırma yolağı genleridir. Bu genlerin mutasyonları kromozomal anomaliler olmadan, bağımsız olarak oluşmaktadır (34). Bunlardan p53 geni tümör süpresördür ve apoptozu indüklemektedir, mutasyon olması halinde antiapoptotik etki oluşur ve lösemik hücreler birikerek, tedavi direnci gelişir (48, 62, 63).

KLL/SLI hastalarında otoimmün fenomenlerin gelişimi muhtemelen tümör mikro çevresindeki malign B hücrelerini, rezidüel poliklonal B hücrelerini ve T hücrelerini içeren karmaşık bir süreçtir ve birden fazla mekanizma söz konusu olabilir. Lösemik hücreler polireaktif reseptörler içerirler. Otoantijenler dahil çeşitli antijenler ile uyarılabilen bu reseptörler, mikrobiyal antijenler ve otoantijenler ile sıklıkla uyarılmaya izin verirler (65, 66). Malign B hücreleri ile normal B hücreleri arasındaki etkileşimler, kırmızı kan hücreleri ve trombositler üzerindeki antijenlere karşı yönlendirilen poliklonal yüksek afiniteli immünoglobulin üretimine yol açabilir (67).

KLL'de tanı için gerekli olan ve normal B hücrelerinin %15'inde saptanan CD5+ yüzey belirteci bulunduran B lenfosit düzeyleri, romatoid artritteki otoimmünitenin de sebebi olduğu görülmüştür (68, 69). Bu noktadan yola çıkarak, hastalık evresine bağlı olarak hastaların yüzde 25'inde ortaya çıkan Coombs pozitif OİHA, ITP, PRCA ve otoimmün granülositopeni gibi otoimmün reaksiyonların temelini çok desteklemesede yapılabilecek çalışmalara ışık tutması açısından önemlidir.

Tanı anında KLL/SLL tümörlerinin büyük çoğunluğunda genetik anormallikler mevcuttur ve hastalık evrimi ile ek genetik anormallikler elde edilir (70, 71). En sık rastlanan yapısal bozukluk kromozom 13q14 delesyonudur (72). Bu gen KLL/SLL tümörlerinin yüzde 50 ile 60'ında tespit edilir. Silinen bölge miR15A ve miR16A microRNA'yı içerir (73). Bu mikroRNA, apoptoz ve hücre döngüsünde yer alan proteinlerin ekspresyonunu düzenler. MikroRNA'nın silinmesi, fare modellerinde KLL/SLL'nin gelişmesine yol açmıştır (74). Onlar olmadan hücreler, apoptozu indüklemesi gereken stres sinyallerine uygun şekilde yanıt vermezler. B hücresi lösemi/lenfoma 2 (BCL-2) geni, antiapoptotik protein BCL-2'yi kodlar ve bu mikroRNA silindiğinde yukarı regüle edilen gen ekspresyon edilir. 13q14 delesyonu olan KLL hastalarında genellikle IgHV gen mutasyonu vardır ve prognozları normal karyotipli hastalarla benzerdir.

Kromozom 11q22-q23 delesyonu yaklaşık %10-20 oranında görülür, hızlı ilerleme, belirgin lenfadenopati ve kısa sağkalımla ilişkilidir (75, 76). Silinen bölge ataksi telenjiyektazi (ATM) genini içerir. ATM gen ürünü, DNA hasarının tespitinde yer alır ve hücre döngüsü ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Normal ATM işlevi olmayan KLL/SLL hücreleri, kemoterapinin neden olduğu DNA hasarına uygun şekilde yanıt verememektedir.

Trisomi 12 sıklığı da yaklaşık %20'dir. Trisomi 12'li KLL/SLL, RUNX3'ün aşırı ekspresyonunu içeren bir gen ekspresyon profiline sahiptir. Genellikle tanı anında saptanmazken hastalık progresyonu ile ortaya çıkar, kötü prognoz belirteçidir (77, 78).

Kromozom 17p12 delesyonunda, prognoz kötüdür. KLL/SLL tümörlerinin yüzde 4 ile 10'unda ve nüks sırasında daha büyük bir yüzdede saptanır. Silinen bölge, apoptoza yol açan normal bir DNA hasar yanıtı için gerekli olan tümör supresör gen, p53 mutasyonu ile ilişkilidir. TP53 genini içerir. Del(17p12) veya TP53 mutasyonu yoluyla normal TP53 işlevi olmayan KLL/SLL hücreleri, kemoterapinin neden olduğu DNA hasarına yanıt olarak apoptozu tetikleyemez, bu nedenle hastalarda sıklıkla tedaviye direnç vardır (79).

2.5. Kronik Lenfositik Lösemi Klinik Bulguları

Tam kan sayımında lenfositoz saptandığında çoğu hasta asemptomatikken, semptomatik olanlarda en sık karşılaşılan şikayetler güçsüzlük ve yorgunluktur.

Hastaların bir bölümü ise servikal bölgede, kendiliğinden büyüyen ve azalan, ancak tamamen kaybolmayan lenf düğümlerinin ağrısız şişmesini fark ettikleri için doktora başvururlar. Hastaların yüzde 5-10'u ise, aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını içeren tipik "B" semptomlarıyla başvurur (80).

- Önceki altı ay içinde vücut ağırlığının yüzde 10'u ve üzerinde kasıtsız kilo kaybı
- Enfeksiyon kanıtı olmaksızın ≥ 2 hafta boyunca $>100,5^{\circ}\text{F}$ ($>38^{\circ}\text{C}$) ateşler
- Enfeksiyon kanıtı olmadan sırsıklam gece terlemeleri
- Aşırı yorgunluk (yani, ECOG Performans durumu 2 veya daha kötü; çalışmıyor veya olağan faaliyetleri gerçekleştiremiyor).

Bazen de; enfeksiyon, hemolitik anemi, trombositopeni veya saf kırmızı hücre aplazisi gibi komplikasyonlar veya böcek sokmalarına veya ısırıklarına karşı abartılı reaksiyonlar ile başvurabilirler. En sık ölüm sebebi enfeksiyonlar olup, KLL hastalarında %60 oranında görülebilen, şiddetli seyreden bu enfeksiyonlar, hipogamaglobulinemiye sekonder geliştiği düşünülmektedir. Otoimmün hemolitik anemi %10-20, otoimmün trombositopeni de %2 oranında görülmektedir (81). Hastalardaki en sık ölüm sebebi ise enfeksiyonlardır (81). İstisnai vakalarda, paraneoplastik sendrom gelişebilir. Bunlardan en çok bilinenler, anjioödem, nefrotik sendrom, pemfigusdur.

Bazı hastalarda ise nadir olarak sadece muayene sırasında saptanan lenfadenopati veya splenomegalinin araştırılması ile teşhis konabilir. KLL/SLL'li hastanın fizik muayenesinde en sık görülen anormal bulgu, çeşitli serilerde hastaların yüzde 50 ile 90'ında mevcut olan lenfadenopatidir (82, 83). Lenf nodu lokalize büyüyebilir veya genel olabilir, boyutları değişkenlik gösterebilir. Lenf nodları servikal, aksiller, supraklaviküler bölgelerde sık görülür. Büyümüş lenf düğümlerinin morfolojisi karakteristik olarak sağlam, yuvarlak, ayrıktır. Palpasyonda hassasiyet olmayıp, serbest hareket eder.

Dalak ikinci en sık büyüyen lenfoid organdır ve vakaların yüzde 25 ile 55'inde palpe edilebilir şekilde büyümüştür. Genellikle ağrısız olup, palpasyona hassasiyet yoktur. Muayenede ele sert, keskin kenarlı ve pürüzsüz, gelir. Vakaların yüzde 15 ile 25'inde ilk tanı anında karaciğerde büyüme görülebilir (82, 83). Muayenede sağ kaburga

kenarından 2 ile 6 cm altında, 10 ile 16 cm'lik bir açıklıkla, genellikle hafifçe büyümüştür. Palpasyonda hassasiyet yoktur.

Lenfoid doku dışı en sık tutulan organ cilttir. Deri lezyonları (lösemi kutis) en yaygın olarak yüzü içerir ve maküller, papüller, plaklar, nodüller, ülserler veya kabarcıklar olarak ortaya çıkabilir(84). Tutulum lezyonlu deri biyopsisi ile doğrulanabilir. Lösemi kutis vakaların yüzde 5'inden daha azında görülür ve biyopsi richter dönüşümünü göstermediği sürece genel prognozu önemli ölçüde etkilemeyebilir. Spesifik olmayan ikincil kutanöz lezyonlar enfeksiyon, kanama, vaskülit veya paraneoplastik pemfigusa bağlı olabilir (85).

2.6 Kronik Lenfositik Lösemi'de Laboratuvar Bulguları

2.6.1. Periferik Kan Sayımı Bulguları

KLL'de bulunan en dikkate değer laboratuvar bulgusu, özellikle ilk etapta kendini gösteren periferik kan lenfositozdur. KLL teşhisi için tam kan sayımındaki lenfosit değerinin 5000/microL'nin üzerinde artması B lenfosit düzeyi için ön tanı oluşturmak adına yeterli iken, hastaların önemli bir kısmı 100.000/microL kadar yüksek sayımlarla başvurur. SLL'li hastalarda ise periferik kan lenfosit sayısı normal olabilir veya sadece hafif yükselmiş olabilir; tanım gereği, SLL'li hastaların mutlak lenfosit sayısı, tanı anında <5000/microL'dir (86, 87).

Aşırı lenfositoz, anormal derecede yüksek tam kan viskozitesi (örneğin; geçici iskemik atak, inme) nedeniyle komplikasyonlara neden olabilir (88). Komplikasyon risk yönetiminde bir değişiklik gerektirecek kadar yüksek bir toplam beyaz kan hücresi (WBC) sayısı eşiği belirlemek zordur. Ancak klinik uygulamalarımızda $250 \times 10^9 /L$ WBC düzeyi cut off kabul edersek, hiperviskozite komplikasyonları gözlemlemesek de, WBC sayısı bu eşiğin üzerinde olan hastaların çoğunda komplikasyon görülmezken, klinisyenler, özellikle serebrovasküler hastalık için diğer risk faktörlerine sahip hastalarda (örn; hipertansiyon, aterosklerotik hastalık) SVO riskine karşı dikkatli olmalıdır. Bu nedenle aşırı lenfositozu olan hastalar için hidrasyon teşvik edilir ve diüretikler önerilmez.

Hastaların %15-30'unda anemi ve trombositopeni görülebilmektedir. (82, 89) Çoğunlukla kemik iliği infiltrasyonu neden olup, yanı sıra immün nötropeni, OİHA, İT gibi otoimmün hadiseler de neden olabilir. En sık görülen otoimmün olay OİHA olup

stabil hastalıklı KLL hastalarında %3 oranında görülebilir. OİHA tanısında pozitif prediktif değeri yüksek bir test olarak, Direkt antiglobulin (Coombs) testi (DAT), vakaların yüzde 35'ine kadar hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamanda pozitif olabilir; aşikâr OİHA vakaların yaklaşık yüzde 10'unda ise hastalık seyrinin ilerleyen dönemlerinde pozitifleşebilir (90). Aynı zamanda bir başka çalışmada, hastalığın progrese olması ile OİHA insidansının artabildiği, Binet evre B ve C'de %11'e kadar çıkabildiği ifade edilmiştir. (82, 89). Yine aneminin farlı bir prezentasyon hali olan saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) nadir olmakla birlikte hastaların yaklaşık yüzde 0,5'inde görülebilir. İmmün trombositopeni (ITP), KLL/SLL'li hastaların yüzde 2 ile 3'ünde meydana gelebilirken, nadiren görülen agranülositoz ile yaklaşık yüzde 0,5 oranında karşılaşılabılır. KLL' de immün disregülasyonun varlığı ise trombositlerin ve eritrositlerin membran antijenlerine afinite gösteren ve malign olmayan klon B hücrelerinden sentezlenen otoantikorların işleyişi ve oluşturduğu otoimmünite ile açıklanabilir (91). Ayrıca kan sayımında değişiklik yapmayan diğer nonhematolojik otoimmün komplikasyonlar; paraneoplastik pemfigus, kazanılmış anjioödem ve soğuk aglutinin hastalığıdır (92).

Periferik yayma ile lenfositoz doğrulandığı gibi lösemik hücrelerin tayini yapılmış olur. Lenfositlerin çoğunluğu; tipik olarak küçük, koyu lekeli bir çekirdeğe, kısmen yoğun (kümelenmiş) kromatin ve ayırt edilemez nükleollere, hafif bazofilik dar bir sitoplazmaya sahip olgun bir görünüm verirler (80).

Ek olarak, hücrelerin bir kısmı, büyük oval veya çentikli çekirdeklere sahip orta büyüklükte lenfositlerden, dantelli görünen nükleer kromatin ve belirgin, tek merkezli olarak yerleştirilmiş nükleollerden oluşabilir (93). Bu hücreler "prolenfositler" olarak adlandırılıp, genellikle lenfosit popülasyonunun azınlığını oluşturur, ancak lenfoid hücrelerin yüzde 55'ini oluşturabilir. Bir çalışmada, yüzde 10 ve üzeri bir prolenfosit yüzdesi daha agresif hastalık ile ilişkilendirilmiştir (93). Yayma ayrıca sıklıkla "leke" hücreleri sepet hücreleri olarak da adlandırılır. Bunlar, muhtemelen KLL hücreleri normal lenfositlerden daha kırılğan olduğu için, cam slayt üzerine yayılma sürecinde mekanik olarak parçalanan ve bulaşan lenfositlerdir (94). Otoimmün hemolitik anemi mevcut ise, sferositik kırmızı hücreler (sferositler) de belirgin olabilir.

Klasik KLL'de lenfositlerin %90'dan çoğu küçük olgun görünümlüdür. KLL/PLL'de lenfositlerin %11-%54, prolenfositler, %55'ten fazla ise prolenfositik

lösemi olarak tanımlanır. Atipik KLL’de ise lenfositlerin %15’ten çoğu plazmositoid veya çentiklidir, prolenfosit oranı %10’dan azdır. Hastaların %80’i klasik KLL morfolojik özelliklerini taşıırken geri kalan %20’si KLL/PLL veya atipik KLL’dır.(95)

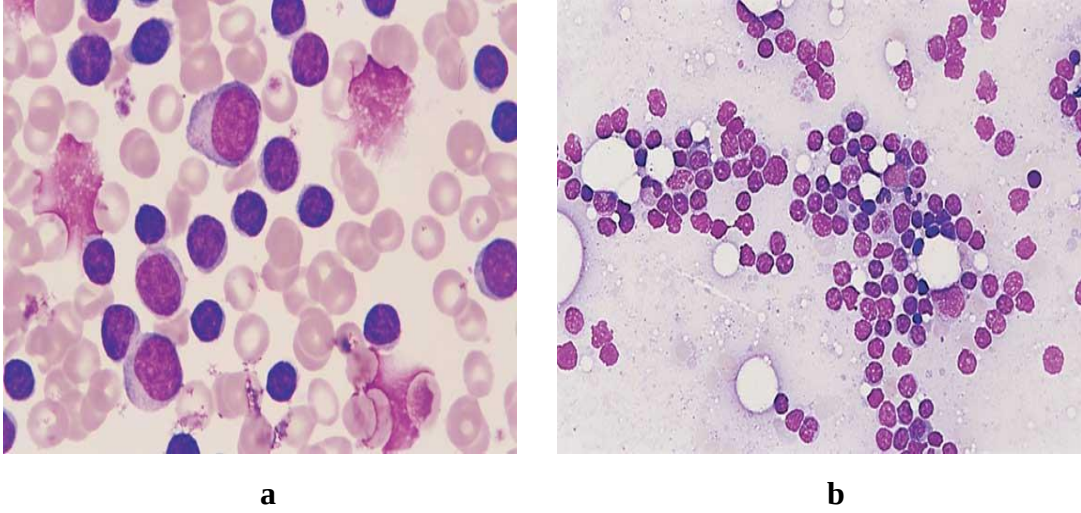
Hastalarda tanı anında hipogamaglobulinemi, yaklaşık yüzde 25’inde mevcuttur ve üçte ikisinde hastalığın seyri sırasında gelişebilir (96). Genelde immünoglobulerden üçü (IgG, IgA ve IgM) de azalır ancak bazı hastalarda bu değişebilir. Hipogamaglobulinemi derin olduğunda, hastalarda bakteriyel enfeksiyonlar artar.

Gama globulinlerde poliklonal artışlar hastaların yüzde 15’ine kadar görülebilenken, hastaların yüzde 5’ine kadar bir monoklonal protein (M-protein) mevcuttur (97, 98). Seri olarak ön tanısal serum örnekleri toplanmış 109 kişiden oluşan bir çalışmada, KLL tanısı öncesi anormal serbest hafif zincir (FLC) oranı, M-protein ve hipogamaglobulinemi prevalansları sırasıyla yüzde 38,13 ve yüzde 3’tür (97). Bu çalışmada 109 deneğin 48’inde, KLL teşhisinden 9,8 yıl öncesine kadar M-protein ve anormal bir FLC oranı tespit edilmiştir.

Kan kimyasında karakteristik anormallikler yoktur, ancak terapötik bir denemeye giren progresif veya ilerlemiş KLL’li bir hasta serisinde yüksek serum laktat dehidrojenaz (LDH) ve beta-2 mikroglobulin seviyeleri yaklaşık yüzde 60 bulunmuştur (99). Karaciğer enzimlerinde, ürik asitte, otoimmün hadiseler halinde bilirubinlerde ve nadiren kalsiyum değerlerinde yükselmeler gözlenebilir.

2.6.2. Kemik iliği ve Lenf Nodu Bulguları

Tanı için kemik iliği aspiratı ve biyopsisi gerekli olmayıp günümüzde sadece ayırıcı tanı ve sitopenilerin ayrımında kullanılmaktadır. İlk tanı anında yapılan biopside, genellikle normale göre artmış selülarite ve lenfositoz saptanır.



Şekil 2.2. a. Parçalanmış lenfositler (smaç hücresi) ve prolenfosit artışı, b. Kemik iliğinin diffüz tutulumu (100)

Kemik iliğinin biyopsi örneklerinden üç ana infiltratif lenfosit modeli vardır: nodüler, interstisyel ve diffüz. Bazen, belirli bir biyopsi örneğinde, nodüler ve interstisyel veya nodüler ve yaygın infiltratif paternlerin bir karışımı görülebilir. Yaygın kemik iliği infiltrasyonu olan hastalar kötü bir prognoza sahip olup ilerlemiş hastalığa sebep olabilir. Nodüler ve interstisyel patern ise daha iyi prognozu olup; "diffüz olmayan" kategoride gruplandırılabilir (101,102).

Kemik iliğindeki durumun aksine lenf nodu genelde diffüz tutulur. Hem lenf nodunda hem de kemik iliğinde, prolenfosit ve paraimmünoblastlardan oluşan proliferasyon merkezlerine sıklıkla rastlanmaktadır (103). KLL hücreleri genellikle "psödofoliküller" içinde kümelenirler. KLL/SLL için patognomonik değeri olan bir bulgudur.

2.6.3. İmmünofenotipleme Bulguları

Flow sitometri ile yapılan immünofenotipik analiz, tanının mihenk taşıdır(104). Bu anahtar bileşenler lenfoproliferatif hastalıklardan ayrımı kolaylaştırmıştır. Çoğu vaka; CD23, CD5, CD20, CD19, kappa ve lambda immünooglobulin hafif zincirine özgü bir antikor paneli aracılığıyla tanımlanabilir (105). Üç ana karakteristik immünofenotipik bulgu vardır (80, 87):

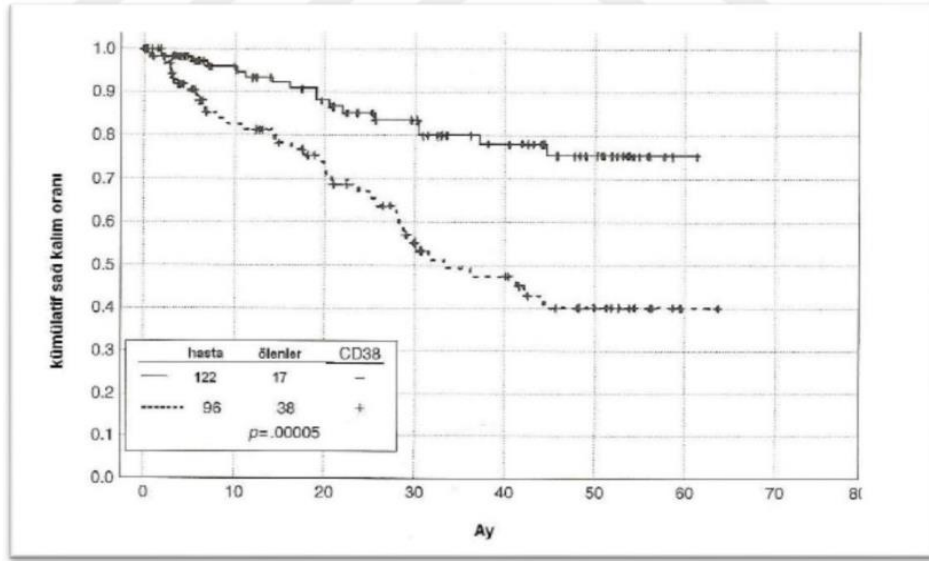
- B hücresi ile ilişkili antijenler; CD20, CD19, CD23'ün ifadesi, düşük/loş CD20 boyama yoğunluğu mevcuttur.

- T hücreleri ve KLL hücrelerinden, olgun B hücresinin alt kümeleri üzerinde ifade edilen bir antijen olan CD5'in ifadesi.
- Bu hücrelerde SmIg zayıf olup, İmmünoglobulin çoğunlukla IgM veya hem IgM hem de IgD'dir, tipik olarak bu hücrelerde tek immünoglobulin hafif zinciri eksprese edilir, bu hücrelerin klonalitesini gösterir. (80, 87).

KLL hücreleri, yüzeylerinde B hücrelerinde olan CD19, CD20 (düşük), CD79b, CD43, (düşük) ve bir T hücre yüzeyinde olan CD5 bulundurlar. Ek olarak klonal hafif zincirlerden, zayıf sIgM ve sIgD ekspresyonu vardır (106, 107). Çoğunda CD23 pozitif olup Siklin D1, CD10 negatifliği, CD79, CD22, FMC7 negatiflik veya zayıf ekspresyonu ayırıcı tanıda önemlidir (44). Bellek B lenfositlerinde de olduğu gibi CD27 pozitiflikleri vardır. CD27'nin CD23 ve CD5 ile birlikte pozitif olması ise aktif hücre faaliyetinin olduğunu göstermektedir (106, 107).

CD5 antijeni en sık olgun T lenfositleri ile bağlantılıdır, bunun yanı sıra timositlerde de zayıf olarak eksprese edilir (108). CD5 antijeni fizyolojik T lenfositlerinde hücre aktivasyonunda görev alır. Yapılan çalışmalarda CD5(+) B lenfositlerin in vitro uyarılması sonucunda, anti DNA antikoru ve romatoid faktör sekrete ettikleri gösterilmiştir. Romatoid artrit, SLE ve Sjögren hastalarının periferik kanlarında artmış sayıda CD5(+) B lenfosit olduğu bildirilmiştir (109). Araştırmaların sonucu olarak, KLL hücrelerinin "normal" formu olan CD5(+) B lenfositlerin, otoimmün hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir yeri olduğu düşünülmüştür (109).

Damle ve ark. çalışmalarında hastaların %50 sine yakınının, CD38 düzeyleri %30'un üzerindedir. Bu hastaların çoğunda IgHV gen mutasyonu olmadığı görülmüş ve yapılan bu çalışmalar CD38'in sağ kalımları etkileyen önemli bir prognostik faktör olduğunu doğrulamaktadır (6, 110). Ancak diğer çalışmalarda IgHV gen mutasyonu ve CD38 arasında ilişki saptanamamıştır (8, 111). CD38 gibi prognostik önemi olan ZAP-70 + hücreler ise; çoğunlukla mutasyonsuz IgHV geni bulundurur ancak tedaviye yanıtları ve total sağkalımlara etkisi açısından kesin bir bilgi yoktur (112).



Şekil 2.3. CD38 durumuna göre sağ kalım eğrileri (110)

Yapılan çoğu çalışmada görülmüş ki, yüksek düzeyde CD38 varlığı, kısa sağ kalım, toraks ve batin içi lenfadenopati, ileri Rai evresi, kısa ikiye katlanma zamanı, artmış $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi atipik morfoloji ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda; Binet B ve C evreleri, atipik morfoloji ve CD38+ ekspresyonu arasında bir korelasyon bulunmuştur. CD38+ ile ileri klinik evreler arasında da bir ilişki olduğu bildirilmiştir (110). Hastaların takibi esnasında, CD38(-) olanlar zamanla CD38(+) hale gelebilir (110).

KLL'de mevcut CD23, aktivasyonu sağlamasının yanında apoptozu baskılama görevi de vardır (113). CD5(+) hastalıkların ayırıcı tanısında, CD23 pozitifliği, ayırıcı tanı (örnğ; Mantle hücreli lenfoma) için önemlidir. Yapılan son araştırmalarda, CD23 seviyelerinin yüksek olması, Notch-2 ileti yollarında meydana gelen denetim bozukluğundan kaynaklandığı anlaşılmıştır (114). Serum CD23 düzeyleri, hastalığın ilerlemesi ile giderek artar.

İmmün uyarılar ile B hücre çoğalmasında en önemli reseptör, B hücre antijen reseptör kompleksidir. Kompleks $Ig\alpha/Ig\beta$ (CD79a/CD79b) ve Ig ve $Ig\alpha/Ig\beta$ 'den oluşur. Normal B lenfositlere göre CD79b bulunmaz çünkü artmış alternatif bölünmenin sonucu olarak CD79a aşırı eksprese olur (115).

KLL'de genelde negatif olan FMC-7, hastaların yaklaşık %16'sında eksprese olur. Prolenfositik lösemi ve tüylü hücreli lösemide ayırıcı tanıda önemli olan bu belirteç, bu

hastalıklarda yüksek oranda eksprese olur. Bu hastalarda CD23 negatiftir, sIgM belirgin olup prognoz oldukça kötüdür (116). Hastaların %5'inde CD5 belirteci negatiftir. CD5 negatif hastaların genelinde; FMC7(+), CD23(-), CD11b(+) ve CD13(+)'tir ve prognozu kötü etkiler (116, 117).

KLL tanısı için; lenfosit sayısı ile birlikte, klonalite (lambda ve kappa hafif zincir fazlalığı) bulgusunun varlığı gerekir. KLL hücresi lambda veya kappa hafif zincirlerinden birini taşır. CD200'un ayırıcı tanıda ki (özellikle MHL ile) yeri lenfoproliferatif hastalıkların ayırıcı tanısıdır. Çalışmalarda KLL' de CD200 pozitif iken, MHL de negatif gelmiştir (118).

2.6.4. Kromozomal Bozukluklar ve Sitogenetik Analiz

Tanı anında KLL/SLL tümörlerinin büyük çoğunluğunda genetik anormallikler mevcuttur ve hastalık evrimi ile ek genetik anormallikler elde edilir (119, 120). Bu anormalliklerin çoğunun önemi belirsiz olsa da, bazıları prognostik öneme sahiptir ve tedavi kararını etkileyebilirler. KLL hastalarında sitogenetik analizlerin yapılamamasının nedeni, malign hücrelerin bölünmesinin, uyarılamamasından kaynaklıdır (121, 122). İnterfaz FISH yöntemi ile vakaların %80'ninde sitogenetik anomaliler saptanabilir (122,123). Sitogenetik anormallikler, KLL/SLL'deki B hücreleri ile sınırlı görünmektedir (124). Sitogenetik çalışmada ve FISH yöntemi aracılığıyla belirlenebilen anomaliler; 13q delesyonu, 11q delesyonu, trisomi 12 ve 17p delesyonudur (86). KLL'de ki komplike genomik değişiklik önceden tedavi verilmemiş hastaların %15-30'unda saptanabilmektedir. KLL'de hızlı, progresif hastalık, Richter transformasyonu ile alakalı olabilir prognoz bu hastalarda daha kötüdür (125, 126).

Del (13q14); KLL/SLL tümörlerinin yüzde 50 ile 60'ında tespit edilir. Mutasyonlu bölge miR15A ve miR16A microRNA'yı içerir (127). Bu mikroRNA, apoptoz ve hücre döngüsünde yer alan proteinlerin ekspresyonunu düzenler. MikroRNA'nın silinmesi, fare modellerinde KLL/SLL'nin gelişmesine yol açar (128). MikroRNAlar olmadan hücreler, apoptozu indüklemesi gereken stres sinyallerine uygun şekilde yanıt vermezler. B hücresi lösemi/lenfoma 2 (*BCL-2*) geni, antiapoptotik protein BCL-2'yi kodlar ve bu mikroRNA silindiğinde yukarı regüle edilen genlerden biridir (127). BCL-2 ekspresyonu, KLL/SLL'li hastaların yaklaşık yüzde 95'inde yükselir. BCL-2 bir antiapoptotik proteindir; aşırı eksprese edildiğinde, KLL hücreleri apoptozu indüklemesi gereken sinyallere uygun şekilde yanıt vermez. BCL-2'nin hücre döngüsü ilerlemesini veya hücre

proliferasyonunu teşvik etme yeteneği çok az veya hiç yoktur, bunun yerine hücrel apoptotik eşiği yükseltir. Apoptozu (programlanmış hücre ölümü) baskılayarak ilgili hücrelerin uzun süre hayatta kalmasına neden olur.

Trizomi 12; KLL/SLL tümörlerinin yüzde 10 ile 20'sinde tespit edilir. Trizomi 12'li KLL/SLL, RUNX3'ün aşırı ekspresyonunu içeren bir gen ekspresyon profiline sahiptir (129).

Del (11q22-23); tanı anında KLL/SLL tümörlerinin yüzde 10 ile 20'sinde tespit edilir. (130). Silinen bölge ataksi telenjektazi (ATM) genini içerir (130). ATM geni ve ekspre ettiği ürünler, DNA hasar tespitinde rol alır ve hücre döngüsünün doğru ilerlemesi için önemlidir. Normal ATM işlevi olmayan KLL/SLL hücreleri, kemoterapinin neden olduğu DNA hasarına uygun şekilde yanıt verememektedir. DNA hasarının varlığında ATM kinaz, tümör baskılayıcı protein p53'ü fosforile eder (130). Fosforillenmiş p53, hücre döngüsü durmasına veya apoptoza neden olan genlerin transkripsiyonel aktivatörü olarak hizmet eder. ATM kinazın yokluğunda, p53 fosforile olmaz ve hücrenin hücre döngüsünün bir sonraki aşamasına geçmesini engelleyemez (130).

Del(17p12), tanı anında KLL/SLL tümörlerinin yüzde 7 ile 10'unda ve nüks sırasında daha büyük bir yüzdede saptanır. (121). Mutasyonlu bölge, apoptoza yol açan normal bir DNA hasar yanıtı için gerekli olan TP53 genini içerir. Del(17p12) veya TP53 mutasyonu yoluyla normal TP53 işlevi olmayan KLL/SLL hücreleri, kemoterapinin neden olduğu DNA hasarına yanıt olarak apoptozu tetikleyemez. Dolayısıyla kemoterapinin yanı sıra klinisyeni hedefe yönelik tedavi seçimine yönlendirir.

2.7. Kronik Lenfositik Lösemi'de Tanı ve Ayırıcı Tanı

Mutlak lenfositozu olan bir erişkinde KLL ön tanısı oluşmalıdır. Bu hastaların değerlendirilmesi; ilk etapta klinik, bulgular, dolaşımdaki lenfositlerin immünofenotipini belirlemek için periferik kanın akış sitometrisi, ve periferik yaymanın incelenmesi ile olur (80). Kemik iliğinin değerlendirilmesi gerekli olmayıp, açıklanamayan sitopenisi olan hastaların değerlendirilmesine dahil edilebilir. Vücudun herhangi bir bölgesinde, özellikle servikal bölgede, lenf düğümlerinin ağrısız şişmesi olan ve kendiliğinden artıp azalan, ancak tamamen kaybolmayan bir erişkinde, SLL tanısından şüphelenilir. Bu tür hastaların değerlendirilmesi tipik olarak bir lenf düğümünün eksizyonel veya iğne nüvesi

biyopsisini veya ilgili diğer dokuların biyopsisini ve sitopenisi olanlar için de kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu planlamak gerekir.

KLL tanısı için kullanılan ve takip edilen yaygın iki tane rehber bulunur. Bunlar, Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü Sponsorluğundaki Çalışma Grubu (NCI-WG), ve Uluslararası Kronik Lenfositik Lösemi Çalışma Grubu” (IWCLL) ‘dur (80).

- Periferik kandaki mutlak B lenfosit sayısı $\geq 5000/\text{microL}$ [$5 \times 10^9 /\text{L}$] üzerinde ise, en az üç ay süreyle devam etmesi halinde ve periferik yaymada ağırlıklı olarak morfolojik olarak olgun görünen küçük lenfosit popülasyonu mevcudiyeti bizi tanıya götürür (80).
- Dolaşımdaki B lenfositlerinin klonalitesi, immünoglobulin hafif zincir kısıtlaması (kappa veya lambda) periferik kanın akış sitometrisi ile doğrulanmalıdır. Popülasyonun çoğunluğu, aşağıdaki belirteç modelini ifade etmelidir:
 - Son derece düşük SmIg seviyeleri ve kappa veya lambda (ancak ikisi birden değil) hafif zincirler
 - B hücresi bağlantılı antijenlerin (CD19, CD20 ve CD23) ekspresyonu
 - T hücresi bağlantılı antijen CD5'in ekspresyonu (80).

Şüpheli tanıların netleştirilmesi için kemik iliği aspirasyon ve biopsisi yapılan hastalarda, daha büyük, atipik hücreler olan prolenfositlerin küçük bir yüzdesi, morfolojik olarak tipik KLL hücreleriyle birlikte bulunsa bile, eğer $\geq 55\%$ in üzerinde prolenfosit var ise, prolenfositik lösemi tanısını destekler; ancak, yine de tam ayrımı zordur. Nedeni, yalnızca morfolojik kriterlere dayanmış olmasıdır. Ayrıcı tanı için güvenilir bir immünolojik veya genetik belirteç tanımlanmamıştır (80).

Tablo 2.1. KLL tanı kriterleri

1.Tam kan sayımında lenfositoz: (en az 3 ay devam eden 5.000/mm ³ 'ün üzerinde)
2.İmmunfenotipleme: (CD20, CD19, CD23) + CD5 gibi en az bir B hücre işareti
3.Kemik iliğinde lenfosittik tutulumun %30'un üzerinde olması
4.Atipik hücre oranınının %55'in altında olması
Tanı: 1+2 veya 1+3'üncü kriterler ile; ya da lenfosit sayısı 5.000/mm ³ 'ten düşükse, 2+3 mutlak varlığı ile tanı konulabilir (80).

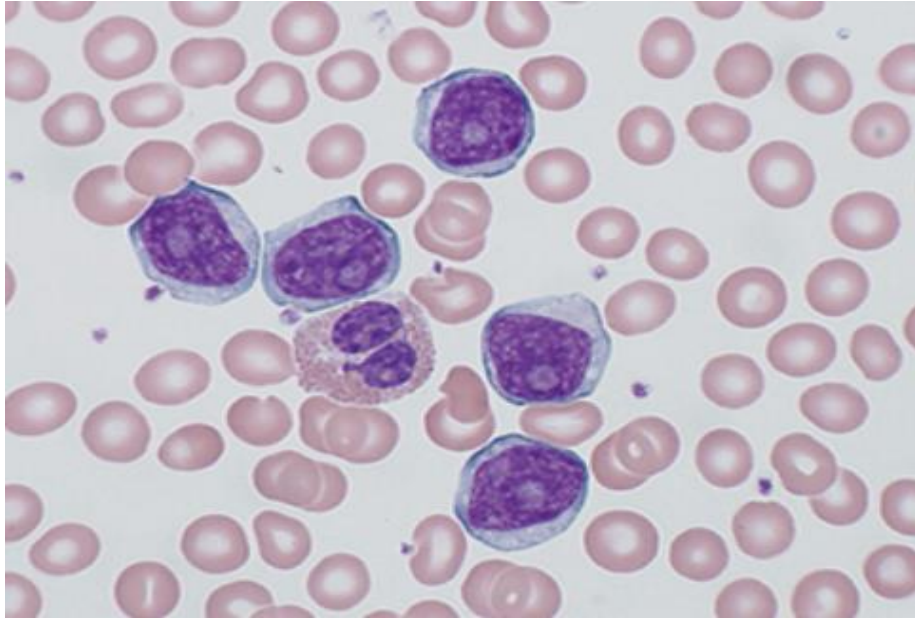
Mutlak lenfosit sayısı (ALC) <5000/microL [5×10^9 /L] olan klonal B lenfositleri olan hastaların sınıflandırılması, aşağıdaki hastalık belirtilerinin sayısına ve tipine bağlıdır: Lenfadenopati, hepatosplenomegali, hastalıkla ilişkili sitopeniler veya hastalıkla ilgili semptomlar (80).

- Bu hastalık belirtilerinin hiçbirine sahip olmayan hastalara monoklonal B hücreli lenfositoz teşhisi konur.
- Bir veya birden çok sitopenisi olan hastalarda, kemik iliği bakılmış ve KLL hücrelerinin infiltrasyonunun saptanmış olması; periferik kanda lenfositin 5000/microL den düşük olmasından ve LAP varlığından bağımsız olarak KLL teşhisi koydurmuştur.
- Nodal, dalak veya diğer ekstremiteler tutulumu olan, kemik iliği infiltrasyonuna bağlı sitopeni olmayan hastalara SLL teşhisi konur.

Lenfositoz ile gelen hastada; reaktif nedenler ile klonal (malign) nedenler arasında ayırım yapmak ve KLL'yi diğer malign lenfoproliferatif hastalıklardan ayırt etmek de son derece önemlidir. Enfeksiyonu mevcut hastalarda kanda lenfositoz görülebilir. Ancak geçicidir, lenfositozun üç aydan fazla sürmesi KLL teşhisi koydurur. Süre ayrımı; enfeksiyöz mononükleoz, boğmaca ve toksoplazmoz gibi kan lenfosit sayımlarının yükseldiği ve ardından birkaç hafta sonra tipik olarak normale döndüğü durumları, etkin bir şekilde hariç tutar. Ayrıca farklı olarak; enfeksiyona bağlı lenfositoz klonal değildir, immünofenotipi karakteristik değildir ve kemik iliği infiltrasyonu görülmez. Viral enfeksiyonlar da ise, lenfositoya ek olarak, B lenfositlerden ziyade, seyrek azurofilik granüllere sahip, bol sitoplazmalı, aktive edilmiş T hücreler bulunmaktadır.

Kandaki klonal B lenfosit sayısı 5000/microL'yi aşmayan artış durumunda; lenfadenopati, organomegali veya sitopeni gibi belirtileri de olmayan hastalarda ise

ayırıcı tanıda Monoklonal B hücreli lenfositozu (MBL) düşünmek gerekir. Prolenfositik lösemide (PLL) de, KLL gibi lenfositoz ve splenomegali bulunabilir. Ancak prolenfositler, tipik KLL hücrelerinden morfolojik olarak farklıdır. PLL hücreleri olgunlaşmamış belirgin nükleolusa sahip, görünebilir veziküler nükleer kromatin içeren orta miktarda sitoplazması olan büyük boyutlu hücrelerdir. B-PLL'de prolenfositler B soyundandır, "parlak" yüzey membran immünoglobulini (SmIg) ifade eder ve genelde CD5 ifade etmemeleri ayırıcıdır(131). Buna karşılık, KLL hücreleri ise "dim", SmIg ve CD5'i yüzeyinde taşır. Bunlar gibi prolenfositler KLL'de görülebilirken, tanım gereği B-PLL'de periferik kanda dolaşan hücrelerin yüzde 55'inden fazlası prolenfositlerdir ve daha tipik olarak prolenfositlerin yüzdesi yüzde 90'dan fazladır (131).



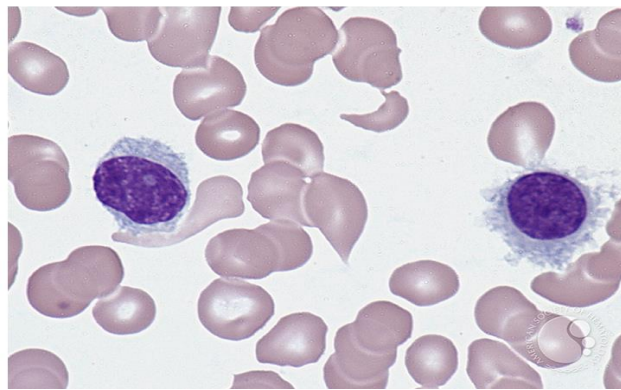
Şekil 2.4. B hücreli prolenfositik lösemi. (132)

KLL/SLI hücreleri bazen mantle hücreli lenfomadaki (MCL) kötü huylu hücrelere benzer şekilde orta derecede nükleer düzensizlik gösterir (133,134). Ek olarak, MCL, KLL'yi taklit eden bir lösemik faza sahip olabilir. KLL'nin habis hücreleri gibi, MCL tümörleri de CD5 ve CD20'yi birlikte eksprese eder. Bununla birlikte, vakaların büyük çoğunluğunda MCL'nin neoplastik hücreleri, siklin D1 için güçlü bir şekilde boyanır, yüksek seviyelerde SmIg ve CD20 eksprese eder, at(11;14) kromozomal anormalliğe sahiptir ve CD23 için negatiftir (135). Ancak, KLL'de bu belirteçler siklin D1 için negatif ve sıklıkla CD23 pozitifdir (136). Yapılan çalışmalar göstermiş ki CD200

KLL ile MCL ve diğer lenfoproliferatif hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılabilir. Bu çalışmalarda, KLL' de CD200 ifade olursa da MCL' de saptanamamıştır (136).

LPL (Lenfoplazmositik lösemi)'de periferik kan tutulumu genellikle KLL'den daha az belirgindir, ancak nadir durumlarda "lösemik" sunumlar görülür. LPL'de dolaşan habis hücreler sıklıkla plazmasitoid bir görünüme sahipken, KLL'de ise değişken sayılarda bulunan prolenfositler, farklı nükleollere sahip daha büyük hücreler ile karıştırılmış olgun lenfositlere benzer. LPL'nin kemik iliği infiltratı genellikle KLL'den daha az kapsamlıdır ve KLL'den farklı olarak küçük lenfositler, plazma hücreleri ve plazmasitoid hücrelerin bir karışımını içerir ve prolenfositler ve proliferasyon merkezlerinden yoksundur. LPL'deki lenf nodu tutulumu, KLL/SLL için patognomonik olan proliferasyon merkezlerinden yoksundur. LPL'nin immünofenotipi, CD23'ün yokluğu, yüzey IgM ve CD20 için güçlü boyamanın varlığı ve sitoplazmik Ig'nin varlığı ile dikkate değerdir. Çoğu LPL vakası, KLL'de ifade edilen CD5 ifadesinden yoksundur.

Tüylü hücreli lösemide (HCL) kanda yüksek lenfosit sayısı vardır. HCL sıklıkla sitopeni ve splenomegali ile prezente olur. Ek olarak lenf düğümlerini genelde tutmaz, KLL/SLL'de ise çoğunlukla lenfadenopati mevcuttur. HCL'de dolaşımda tüylü lenfositlerin varlığına bağlı olarak şüphelenilir (87). Klasik HCL formları, CD20 ve yüzey immünoglobulin için "parlak" boyama, CD25, CD11c, annexin A1 ve CD103 pozitifliği ve çoğunlukla CD5 negatifliği ile immünofenotipik olarak KLL'den ayrılır (137). Biyopsilerde, SLL iliği nodüler bir patern ile tutarken, HCL her zaman interstisyel patern ile ilikte kendini gösterir.



Şekil 2.5. Tüylü hücreli lösemili (87)

Diğer bir ayırıcı tanıya giren hastalık Foliküler lenfoma, KLL/SLL gibi yaygın ağrısız periferik adenopati ile ortaya çıkabilir, lenf nodunun patolojisinde foliküler

lenfomanın büyüme paterni, KLL/SLL'ye göre nodüler olduğu görülmüştür. FL'i immünofenotipik olarak ayıran nüans ise CD10 pozitifliği olup, FL hücreleri CD5 eksprese etmez. Splenik marjinal bölge KLL gibi, splenomegali ve lenfositoz ile ortaya çıkabilir. Ek olarak, tipik KLL'de görülen sitogenetik değişiklikler, genellikle SMZL'de görülmez.

2.8. Kronik Lenfositik Lösemi Evreleme ve Prognostik Faktörler

Evrelemede Binet ve Rai olarak iki sınıf evreleme sistemi kullanılmaktadır (82, 89). Hastalarda sağ kalım değişkenlik göstermekle beraber KLL hastalarının çoğu uzun sağ kalıma sahiptir, hatta nadirde olsa spontan remisyon da görülebilir (5). Bazı hastalarda ise hastalık seyri çok hızlı seyredip, ölümle sonuçlanabilir. Bu nedenle kötü sağ kalım öngörüsü olan olguları iyi sağ kalım öngörüsü olan olgulardan ayırmak maksadıyla 1975'de Rai evreleme sistemi oluşturmuştur (82). Binet tarafından ise 1977'de bir diğer evreleme sistemi oluşturulmuştur (89). Tedaviden fayda görecekt hastaları belirlemek ve ortalama sağ kalım fikrine ulaşmak için oluşturulan bu evreleme sisteminde fizik muayene ve tam kan sayımı kullanır. KLL'de evreleme yapmak için görüntüleme rutinde önerilmez ancak organomegali erken evrede saptanabilir ve progresyonunu gösterebilir (138).

Evreler klinisyene hastalık yükü hakkında fikir verir. Artan evreler; lenfositozun kan, kemik iliği, lenf düğümlerini, dalak ve karaciğeri kademeli tutulumunu ve içeren lösemik lenfositlerin vücut yükünde ki artışını yansıtır. Zaman geçtikçe hastalar erken evreden (düşük risk), orta evreye ve sonunda ileri evreye (yüksek risk) ilerleme eğilimindedir (82). Bununla birlikte, başarılı bir tedavi ile hastanın evresi daha yüksek bir riskten daha düşük bir risk kategorisine geçerse, hayatta kalma görünümü buna göre iyileşir (139).

Anemi ve trombositopeni başka başka nedenleri olsa da (otoimmünite, kemoterapiye sekonder ve kemik iliği infiltrasyonu), nedenler dikkate alınmaksızın evrelemenin kriterleri içerisinde bulunur. Evreleme esnasında nedenlere göre sınıflandırma yapılmamış olsa bile yapılan çalışmalarda, otoimmün süreçlere bağlı sitopenisi olan hastalar, kemik iliği yetmezliği nedeniyle sitopenisi olan hastalara göre daha iyi bir prognoza sahip olduğu görülmüştür (140, 141).

Bu konu, 70 hastada (yüzde 7) otoimmün sitopeni tespit eden KLL/SLL'li 960 hastayı kapsayan tek bir kurumun retrospektif çalışmasıyla ele alındı (140). Otoimmün sitopeniler nedeniyle Binet evre C olarak sınıflandırılan hastalar, kemik iliği infiltrasyonu nedeniyle sitopenili hastalardan daha uzun medyan sağkalıma (7'ye karşı 4 yıl) ve evre A hastalığı olanlara göre daha kötü bir medyan sağkalıma (7'ye 10 yıl) sahipti.

2.8.1. Rai Evreleme Sistemi

1975'de sınıflandırılmış 5 evreden oluşan risk skalası sonradan modifiye Rai adında 3 skala olarak belirlenmiştir. Lenfositöz ile karakterize ek bulgu olmayan evre 0 olup, modifiye Rai evrelemesinde düşük risk grubuna giriyor ve toplam sağkalım 10 yıldan uzun bekleniyor. Evre I'de lenfositöz ve LAP (lenfadenopati) bulunur. LAP'ların lokalizasyonu ve sayısı evreleme açısından değersizdir. Evre II lenfositöz ve splenomegali veya hepatomegali birlikteliğidir. 1.ve 2. evredeki hastalar modifiye Rai evrelemesine göre orta risk grubuna denk gelir ve hastalardaki toplam sağkalım 7 yılı aşmaktadır. Evre III'de diğer bulgular var olabilir ancak önemlisi anemi bulunmasıdır, evre IV'te ki önemli nokta ise platelet düşüklüğüdür. 3. ve 4. evrelerdeki hasta grubuna modifiye Rai evrelemesi göre yüksek riskli kabul edilmiş, ortalama yaşam süresi 4 yıldan kısa saptanmıştır (142).

Tablo 2.2. Rai evrelemesi

RAİ	Modifiye RAİ	Ort. Sağ Kalım	Klinik Özellikler
Evre 0	Düşük Risk	>10 Yıl	Yalnızca lenfositöz
Evre1	Orta Risk	7 Yıl	Lenfositöz+LAP
Evre 2			Lenfositöz+hepatosplenomegali
Evre 3	Yüksek Risk	<4 Yıl	Anemi (Hgb 11 g/dL'nin altında)
Evre 4			Plt düşüklüğü (Plt < 100.000/mcl)

(Plt: platelet, LAP: lenfadenopati, Hgb: hemoglobin)

2.8.2. Binet Evreleme Sistemi

Bu evrelemede baz alınan en önemli detay LAP tutulum bölge sayısı olup, 5 bölge (karaciğer, dalak, baş-boyun, aksilla, inguinal bölge) tanımlanmıştır. Herhangi bir bölgede lenf nodunun varlığı ve 1 cm'den büyük olması tutulum olduğunu

göstermektedir. Yapılan çalışmalarda ortalama sağkalım ise; RAİ evresine benzer şekilde bulunmuş; düşük risk grubuna ait hastalarda 12 yıl veya daha uzun, orta risk grubunda 7 yıl, yüksek risk grubunda ise 2-4 yıl olarak tespit edilmiştir (142).

Tablo 2.3. Binet evrelemesi

Binet Evrelemesi	Klinik Özellikler	Ort.Sağ Kalım
A	Lenfositoz (>5000/mikroL) + LAP< 3 Bölge	>12
B	Lenfositoz + LAP ≥ 3 bölge	7
C	Lenfositoz + Anemi (Hemoglobin <10 g/dl veya trombositopeni< 100.000 /mcl)	2-4 <yıl

(LAP: lenfadenopati)

2.8.3. KLL’ de Prognoz ve Prognostik Faktörler

Hastaların heterojen bir klinik seyri mevcuttur. Hastaların surveyleri birkaç aydan on yıla kadar geniş bir yelpazeye sahip olduğundan, 10 yıllık survey için kaba veriler mevcut. Hastaların üçte biri kadarı aseptomatik olup, tedaviye ihtiyaç duymadan düzenli olarak takip edilirken yine üçte birlik bir grupta ise derin anemi, trombositopeni, organomegali ve LAP gibi bulguları olan grupta tanı anından hemen sonra tedaviye ihtiyaç duyulabilir. Bu grubun survi çok düşük seyredebilir. Son olarak, diğer üçte birlik hastalarda, çeşitli belirti ve bulgular olur ancak tanıdan tedavi ihtiyacına kadar geçen süre değişken olabilir.

KLL ‘de evreleme sistemlerinin çok eski bir dayanak noktası olmasının ve günümüze kadar aktif kullanılmasının yanında; yapılan çalışmalar ve gelişmeler esnasında takipte yetersiz kaldığı düşünülerek, hastalığın prognozunu tayin etmek için ek biyolojik ve klinik prognostik faktörler üzerinde çalışılmıştır. Prognostik ve prediktif belirteçler, hastalık sonucu ile ilişkili ölçülebilir değişkenler olup tek bir ölçüm (örn, TP53 mutasyonu) veya ölçümlerin bir kombinasyonu (örn, Rai evreleme sistemi) olabilirler. Bir belirtecin prognostik, prediktif veya hem prognostik hem prediktif olup olmadığı hasta bakımından potansiyel rolünü etkiler (143, 144).

Prognostik Belirteçler

Bu belirteçler tedavi sonucundan bağımsızdır, klinik sonuçlarla (örneğin, progresyonsuz sağkalım, ortalama genel sağkalım) ilişkilidir. Tümör büyüme hızını,

tümör yükünü ve dağılımını yansıtır. Klinik evreleme sistemi (RAİ ve BİNET evrelemesi) bu belirteçlerin başında gelir ancak klinik evrelemeler de prognoz tahmini açısından zamanla kusurlar bulunmuştur. Bu evreleme sistemine göre erken evre hastalık olarak nitelendirilen bazı hastaların hızla ilerlediği görülmüş ve bu hastalar için prognostik belirteçler araştırılmıştır. Bu belirteçlerin bazıları prognostik skorlara dahil edilmiştir.

Prognostik skorlar erken evre KLL (Rai evre 0, I veya II veya Binet evre A) olarak kabul edilen hastalarda ilk tedaviye kadar geçen süreyi tahmin etmek için geliştirilmiştir. Bu skorlardan;

- **CLL1-PM** modeli, aşağıdaki değişkenlerini kullanarak, hastaları tedavi gerektirmeyen sağkalım (TFS) olasılığına göre dört risk grubuna ayırır: (145,146)

1. 17p delesyonu – 3,5 skor
2. Nonmutant IGHV – 2,5 skor
3. 11q delesyonu – 2,5 skor
4. Serum beta-2 mikroglobulin >3,5 mg/L – 2,5 skor
5. Lenfosit iki katına çıkma süresi <12 ay – 1,5 skor
6. Yaş >60 – 1,5 skor

Bu risk grupları,

- Çok düşük risk (0 ile 1,5 puan): %86-%67,5 10 yıllık TFS; ortanca ulaşılmadı
- Düşük risk (2 ile 4 puan): %52- %26 5-10 yıllık TFS; medyan 64 ay
- Yüksek risk (4,5 ile 6,5 puan): %28-%35 5- 10 yıllık TFS; medyan 41 ay
- Çok yüksek risk (7 ile 14 puan): %11-%5 ve 10 yıllık TFS; ortanca 28 ay

CLL1-PM, kayıtlı Binet evre A KLL'li 539 hastadan alınan veriler kullanılarak geliştirilmiştir. O zamanlar standart tedavi kemoimmünoterapi olmasına rağmen, bu faktörler aynı zamanda OS' nin bağımsız öngörücüleri olmuştur.

- **IPS-E** modeli, tanı anında erken evre KLL/SLL olan hastaları sınıflandırmak için üç değişken kullanır (147):

1. Mutasyona uğramamış IgHV

2. Lenfositler $>15.000/\text{microL}$ ($>15 \times 10^9 /\text{L}$)

3. Palpe edilebilen lenf düğümleri

Bu değişkenler, hastaları 1 ve 5 yılda tedavi gerektirme olasılığına göre üç risk grubunu ayırır:

- Düşük risk (risk faktörü yok); 1 yılın altında tedavi edilen yüzde 1; yüzde 8'i 5 yılda tedavi edildi
- Orta risk (bir risk faktörü); 1 yılda tedavi edilen yüzde 3; yüzde 28'i 5 yılda tedavi gördü
- Yüksek risk (iki veya üç risk faktörü); 1 yılda tedavi edilen yüzde 14; yüzde 61'i 5 yılda tedavi gördü

IPS-E, başlangıçta aktif sürveyansla yönetilen erken evre KLL'li (Rai evre 0, I veya II veya Binet evre A) yaklaşık 5000 hastadan oluşan 11 uluslararası kohorttan alınan bireysel hasta verileri kullanılarak geliştirilmiş ve doğrulanmıştır (147). Bu çalışmaya göre; ilk tedaviye kadar geçen süre mutasyona uğramamış IgHV, lenfositlerin $>15.000/\text{microL}$ olması ve palpe edilebilen lenf nodları ile tutarlı ve bağımsız bir şekilde koreledir. Buna karşılık, del(17p) ve TP53 mutasyonu, tedavi yanıtının önemli belirleyicileri olmalarına ve belirtildiğinde tedavi seçimine rehberlik etmelerine rağmen, ilk tedaviye kadar geçen süre için prognostik değildir.

CLL-IP modeli, hastalık evresi, biyoloji ve hastayla ilgili faktörlerle ilgili verileri içerir. Kemoimmünoterapi (CIT) alan hastalardan elde edilen veriler kullanılarak geliştirilmiştir ve hedefe yönelik tedavilerle prognostik değerin korunup korunmayacağı bilinmemektedir. Aşağıdaki prognostik değişkenleri değerlendirmek için bir ağırlıklı puan sistemi kullanılır(3):

- 17p delesyonu veya TP53 mutasyonu – 4 skor
- Serum beta-2 mikroglobulin $>3,5 \text{ mg/L}$ – 22 skor
- Nonmutant IgHV – 2 puan
- Orta veya yüksek riskli Rai veya Binet aşaması – 1 puan
- >65 yaş – 1 puan

Bu noktaların toplamı, hastaları orijinal kohortta farklı tahmini OS'ye sahip dört risk grubuna ayıran prognostik skoru belirler. Bu risk grupları anlamlı derecede farklı toplam sağkalım oranlarına sahiptir.

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

Bu skarlama sisteminin OS'yi ve ilk tedaviye kadar geçen süreyi tahmin etme yeteneği, KLL/SLL'li yeni teşhis edilmiş ve daha önce tedavi görmemiş hastalardan oluşan bağımsız hasta gruplarında da doğrulanmıştır (148–151). Birkaç çalışmanın meta-analizinde, artan CLL-IPI risk grubuyla (yüzde 82 düşük risk, yüzde 45 orta risk, yüzde 30 yüksek risk ve yüzde 16 çok yüksek risk) tanıdan sonraki beş yılda tedavisiz kalan hastaların yüzdesinin azaldığı gösterildi (148).

Erkek cinsiyet, LDH yüksekliği, kemik iliği infiltrasyonu olup infiltrasyonun %80'den yüksek olması, kötü prognoza işaret ettiği gibi aynı zamanda LDH yüksekliğinin Richter transformasyonu ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kemik iliği infiltrasyon paterni, rutin olarak yapılmamakla birlikte; çalışmalar bağımsız bir prognostik belirteç olduğunu göstermektedir. Diffüz tutulum ilerleyici bir seyir ile ilişkili olup yaygın olmayan interstisyel veya nodüler tutulum bir model daha yavaş bir seyir ile ilişkilidir (152–154). Rutin pratikte $\beta 2$ mikroglobulin yüksekliği, LDT ve sitogenetik bozukluklar, prognozu belirlemek ve tedavi kararı için sık kullanılmaktadır (155).

Lenfosit iki katına çıkış süresi (LDT), mutlak lenfosit sayısının iki katına çıkması için geçen ay sayısıdır. <12 aydan küçük tedavi edilmemiş hastalarda gerçek veya öngörülen bir LDT, daha agresif hastalık ile ilişkilidir ve daha uzun bir LDT, yavaş bir seyir ile ilişkilidir (156, 157). LDT, acil tedavi gerektirmeyen hastalarda hastalık temposunu tahmin etmede faydalı iken, daha ileri evre hastalıkta, ölçülmesi zaman aldığından uygulama sınırlıdır.

Tablo 2.4. İyi ve Kötü Prognostik Belirteçler

İyi Prognostik Belirteçler
Düşük Rai veya Binet klinik evresi
Kemik iliğinde interstisyel veya nodüler lenfosit infiltrasyonu paterni (%80 altı)
Lenfosit iki katına çıkma süresi >12 ay,
CD38 negatifliği (%30 altında)
Mutasyona uğramış immünoglobulin Vh genleri
ZAP-70 olumsuzluğu (düşük seviyeler)
13q14
LDH düşüklüğü
Kötü Prognostik Belirteçler
Yüksek Rai veya Binet etapları
Yaygın lenfosit iliği infiltrasyonu paterni (%80 üstünde)
Lenfosit iki katına çıkma süresi <12 ay
CD38 pozitifliği (%30 üstünde)
Mutasyona uğramamış immünoglobulin Vh genleri
ZAP-70 pozitifliği (yüksek seviyeler)
LDH yüksekliği (Yüksek seviyelerinin Richter transformasyonu ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir)
Del 11q23
17p-/p53 anormallikleri
TP53 disfonksiyonu veya artmış ekspresyon
Artan TNF-alfa, beta-2 mikroglobulin, IL-6, IL-8, IL-10, LDH, VEGFR-2, CD20 ve CD52, artan Timidin kinaz ve CD 23 seviyeleri
(ZAP-70: Zeta zinciri bağlantılı protein 70, IL: interlökin, TNF-alfa: Tümör nekrozis faktör alfa, Del: Delesyon, VEGFR-2: Vasküler endoteleyal büyüme faktörü-2, Vh: Hafif zincir)

Beta-2 mikroglobulin seviyeleri, KLL/SLL'li hastalarda hastalık evresi ve tümör yükü ile ilişkilidir ve artan seviyeler daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir (158–161). β 2 mikroglobulin apoptozda IL-6 sitokininin uyarısı ile rol almaktadır. β 2 mikroglobulin seviyeleri ayrıca böbrek fonksiyon bozukluğunun kötüleşmesiyle birlikte yükselir ve bazı araştırmacıların glomerüler filtrasyon hızı için ayarlanmış bir β 2 mikroglobulin ölçüsü önermesine yol açar (162).

Prediktif Belirteçler

Belirli bir tedavi sonucunun olasılığını bildirir ve bu nedenle tedavi seçimini etkiler. Tercih ettiğimiz başlangıç tedavimize öngörücü belirteçler olduğu gibi nükseden veya refrakter KLL'nin yönetimine ışık tutan birkaç genomik araştırma sonucunda geliştirilmiş sitogenetik belirteçler de mevcuttur.

Sitogenetik bozuklukların çoğunluğu prediktif olduğu gibi prognostik öneme de sahiptir. KLL/SLL hastalarının tedavi öncesi değerlendirmesinde, KLL tümörlerinin yaklaşık yüzde 80'inde tespit edilebilen aşağıdaki dört yaygın kromozomal anormallik için periferik kanda rutin olarak FISH uygularız (121, 163, 164):

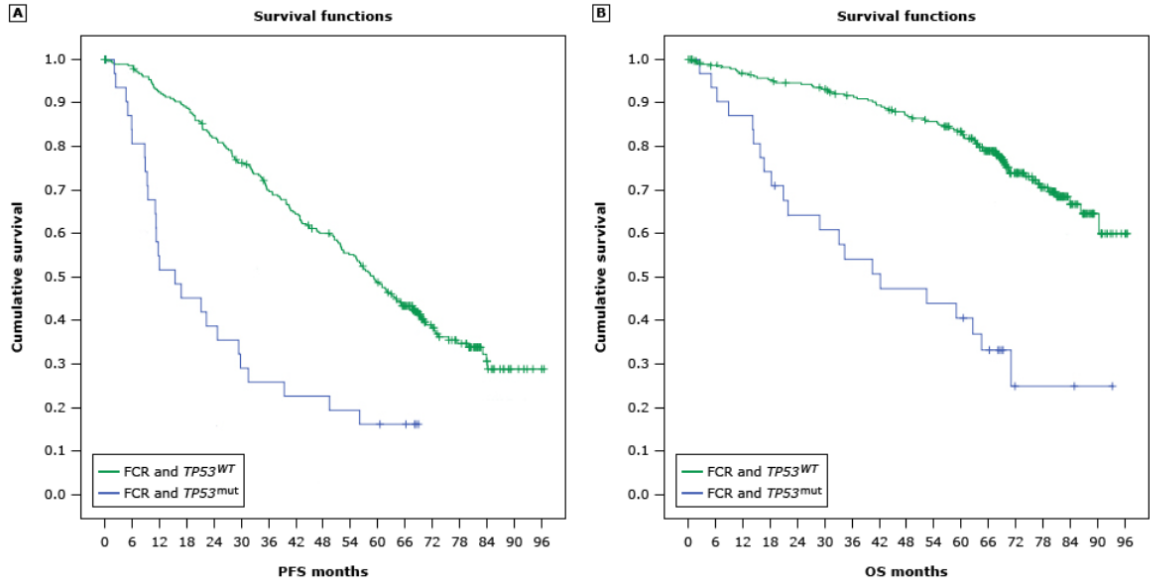
- Del (13q14)
- Trizomi 12
- Del (17p12)
- Del (11q22-23)

Ek olarak, tedaviye rehberlik etmeye yardımcı olan aşağıdaki genetik anormallikleri değerlendiririz.

- TP53 mutasyonu
- IgHV gen mutasyon durumu

17p delesyonu, birinci basamakda verilecek tedavi seçiminine yön veren en kötü prognostik faktördür (165). Ancak bu hastaların % 50' sinde 12-18 aya kadar progresif hastalık seyrinde tedavi gereksinimi oluşmaktadır ve hastaların diğer %50'si ise 70 aya kadar tedavi gereksinimi duymamaktadır(166). Daha önce tedavi görmemiş KLL/SLL hastalarının yüzde 7 ile 10'unda ve nüks etmiş veya refrakter hastalığı olanların çok daha yüksek bir oranında bulunur (121, 167). TP53, 17. kromozomun bir kolunda eksprese olan tümör supressör gendir; nokta mutasyonu ve/veya silinme ile inaktive edilebilir. Del(17p) ve TP53 mutasyonlarının test edilmesi, klonal evrimi saptamak için her yeni tedavi hattından önce KLL/SLL'nin tedavi öncesi değerlendirmesinin rutin bir parçasıdır ve tedavi seçimimizi etkiler. KLL/SLL'de, del(17p) ve TP53 mutasyonu, hedefe yönelik tedavilere kıyasla kemoimmünoterapi alanlarda daha kötü klinik sonuç elde edildiğinin habercisidir (**Şekil 2.6**) ve mevcut tüm tedavilerle tedavi edilen hastalar için prognostiktir. TP53 gen mutasyonları, hastalık evresine ve önceki tedaviye bağlı olarak KLL/SLL'li

hastaların yüzde 10 ile 47'sinde tanımlanır (168). Prediktif değerinin yanında prognostik önem taşıyan Del(17p) veya TP53 mutasyonu taşıyan hastalar hedefe yönelik ajanlarla tedavi edilse bile, aynı ajanlarla tedavi edilen mutant olmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha kötü sonuçlara sahiptir (169).



Şekil 2.6. Başlangıçta RFC ile tedavi edilen kronik lenfositik lösemili hastalarda TP53 mutasyon durumuna göre PFS ve OS (170)

Del(11q22-q23), KLL/SLL'li hastaların yüzde 10 ile 20'sinde mevcuttur(121,171). Del(11q) içeren KLL/SLL, orta düzeyde bir risk prognozuna sahiptir. Del(11q) aynı zamanda hepatosplenomegali ve masif LAP ile prezente olan hastalığın bulky tipinin öncü geni olup agresif seyir ile ilişkilidir (121). Del(13q14), KLL/SLL tümörlerinin yüzde 50 ile 60'ında saptanır(121, 171). Del(13q14), silinen bölge miR15A ve miR16A microRNA'yı içerir (172). Bu mikroRNA, apoptoz ve hücre döngüsünde yer alan proteinlerin ekspresyonunu düzenler. Bu proteinler olmadan hücreler, apoptozu indüklemesi gereken stres sinyallerine uygun şekilde yanıt vermezler. B hücreli lösemi/lenfoma 2 (BCL-2) geni, antiapoptotik protein BCL-2'yi kodlar ve bu mikroRNA silindiğinde gen yukarı eksprese edilir (172).

Trizomi 12, KLL/SLL tümörlerinin yüzde 10 ila 20'sinde tespit edilir. FISH ile tespiti yapılan trizomi 12'nin prognostik önemi belli değildir. FISH kullanan bir çalışma, trizomi 12 ile ileri hastalık ve daha yüksek proliferatif aktivite arasında bir ilişki buldu

(173). Ancak başka bir çalışmada ise FISH tarafından saptanan KLL/SLL ve trizomi 12'li hastalarda medyan sağkalımın KLL/SLL'li hastalarinkine benzer olduğu bulundu.

Timidin kinaz; DNA kurtarma yolağında görev alan enzim olup proliferasyon ile ilişkilidir. Yavaş seyreden, tedavisiz izlemdeki hastalıkta artmış timidin kinaz düzeyleri (7,1 U/L'in üzerinde olması) agresifleşme eğilimine, nonmutant IgHV genine, yüksek riskli ve kısa LDT'ye işaret eder (174).

KLL prognozunda önemli olan diğer bir sitogenetik ise IgHV mutasyonunun rolüdür.(45) Lösemik hücreler, immüoglobulin ağır zincir değişken bölge genlerinde (IgHV genleri) somatik mutasyonlara maruz kalmış olabilecek veya olmayabilecek immüoglobuller eksprese ederler (175). IgHV mutasyon durumu tedavi seçimini etkileyebileceğinden, KLL/SLL'nin tedavi öncesi değerlendirmesinin rutin bir parçasıdır. IgHV gen mutasyon durumu, hastalık evrimi ile değişmez ve ilerlemede yeniden test edilmesi gerekmez. Mutant IgHV varlığında yavaş seyirli hastalık mevcutken, non-mutant IgHV varlığında agresif bir hastalık prezente olur (45). KLL/SLL tümörlerinin yaklaşık yarısı IgHV genlerini mutasyona uğratmıştır (6, 45, 176).

KLL/SLL'de, IgHV gen mutasyon durumu, hedefe yönelik tedavi (Venatoklaks, ibrutinip, obinituzumab) sonuçlarına kıyasla kemoimmünoterapinin (RFC, RB, CVP, RCHOP) sonuçlarının prediktif belirteci olup; uzun takipli prospektif çalışmalarda, IGHV mutasyonlu KLL/SLL'li hastaların bir alt grubu, kemoimmünoterapiden sonra uzun süreli kalıcı remisyonlar elde eder (177–179). Bu kalıcı remisyonlar, IGHV ile mutasyona uğramamış KLL/SLL'li hastalarda görülmez. IgHV mutasyonun saptanması maliyetli ve zor moleküler teknikler gerektirir, dolayısıyla klinik pratikte kullanımı kısıtlıdır. Bu nedenle IgHV mutasyonunun varlığı veya yokluğu hakkında bilgi verebilecek belirteçlere ihtiyaç doğmuştur.

Nonmutant IgHV yüzey Ig'leri sentezliyerek, apoptozdan korunurlar, bu yüzey immüoglobulinlerinden biride CD38'dir. CD38 pozitifliği ile nonmutant IgHV arasında benzer yönde korelasyon bulunmaktadır (6, 8, 9, 45). Nonmutant IgHV ile ZAP-70 pozitifliği arasında da CD38 ile IgHV geni arasındaki ilişkiye benzer bir korelasyonun olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (47, 48, 155). Zeta zinciri bağlantılı protein 70 (ZAP-70) ve CD38'in ifadesi, IgHV mutasyon durumu için kusurlu vekiller olmakla birlikte, çoklu çalışmalarda, ZAP-70 ve CD38'in artan ekspresyonu, mutasyona uğramamış IgHV genleri, daha yüksek klinik evre, daha fazla hastalık progresyonu

eğilimi, tedaviye zayıf yanıt ve daha kısa sağkalım ile ilişkilidir (6,48,180–183). Yapılan bir diğer çalışmada; CD38 pozitif vakalar %69 oranında mutasyona uğramamış IgHV genlerini tahmin ederken, CD38 negatif vakalar %71 oranında mutasyona uğramış IgHV genlerini öngörmüştür. Kombine ZAP-70+/CD38+ vakaları, vakaların %93'ünde mutasyona uğramamış IgHV genlerini tahmin ederken, hem CD38 hem de ZAP-70 için negatif olan vakalar, %79'unda mutasyona uğramış IgHV genleri gösterdi. Bu nedenle, ZAP-70 ve CD38 ekspresyonunun kombinasyonu, her iki faktörün tek başına kullanılmasıyla karşılaştırıldığında, IgHV genlerinin mutasyonunu tahmin etme kabiliyetini arttırdığı ifade edilmiştir (184). Ancak, korelasyonun mükemmel olmadığını söyleyen çalışmalar da vardır (185). Ek olarak, ZAP-70 pozitifliğini belirlemek için en iyi eşik değeri belirsizdir ve IgHV mutasyon durumu sabit kalırken, ZAP-70 ve CD38 seviyelerinin zamanla değiştiğinin görülmesi korelasyona gölge düşürmüştür (185,186).

Lenfosit gelişim evresi ve morfolojisi, CD38 ve ZAP-70 pozitifliği, genetik çalışmalar (örn, kromozomal değişiklikler, gen ekspresyon profili, IgHV gen mutasyon durumu, mikroRNA imzaları) ve önemli prognostik özellikler olarak diğer hücresel değişkenler arasındaki ilişkiler karmaşıktır ancak klinikte kullanım ve takip kolaylığı açısından sundukları avantaj nedeni ile önemli ölçüde devam eden bir ilgi ile araştırılmaya ve geliştirilmeye devam etmektedir (187–192).

NOTCH1 mutasyonunun prediktif ve prognostik değeri tartışmalı olup, testi KLL/SLL'de rutin olarak yapılmaz. NOTCH-1'deki mutasyonlar, KLL /SLL'li hastaların yüzde 4 ile 13'ünde bulunabilir (193–195). NOTCH1 mutasyonları, SF3B1 mutasyonları ile neredeyse birbirini dışlar (170). Bazı çalışmalar, NOTCH-1 mutasyonlarının, CD20'yi hedefleyen tedavileri takiben daha kötü klinik sonuçların öngörüsü olduğunu öne sürüyor. Etki, kullanılan spesifik anti-CD20 tedavisine göre farklılık gösterebilir. CLL8 çalışmasının bir alt grup analizinde, NOTCH-1 mutasyonlu KLL/SLL'nin fludarabin artı siklofosfamid ile tedaviye rituksimabın eklenmesinden fayda sağladığı görülmedi (170). Dolayısıyla NOTCH-1 mutasyonu taşıyan hastaların RFC rejiminden (170) yarar görmediği ve alemtuzumab monoterapisinden daha uzun PFS değerine ulaşıldığı yapılan çalışmalarca ortaya konmuştur (196) Bununla birlikte, diğer çalışmalar, NOTCH-1 mutasyonlu KLL/SLL'nin obinutuzumab'dan fayda sağladığını ileri sürmektedir (169). NOTCH-1 mutasyonları, mutasyona uğramamış IgHV ile ilişkilidir ve bağımsız bir prognostik belirteç olup olmadığı belirsizdir (3). Aynı zamanda NOTCH-1 'in artmış

Richter transformasyonu riski ile ilişkili olduğu da çalışmalar tarafından bildirilmiştir. (39).

SF3B-1 mutasyonları için testler, bir klinik araştırmanın dışında KLL/SLL'de rutin olarak yapılmaz. SF3B-1 mutasyonları (en yaygın olarak K700E), KLL/SLL'li hastaların yüzde 15 ile 18'inde tanımlanabilir ve kötü bir prognoz ile ilişkilidir(170, 193). Randomize CLL8 çalışmasına katılan hastaların bir analizinde, SF3B-1 mutasyonu, ilk kemoimmünoterapiyi takiben daha kötü PFS ve OS ile ilişkili bağımsız bir belirteç olarak tanımlanmıştır (194).

2.9. Kronik Lenfositik Lösemi Tedavisi

2.9.1. Tedavi Öncesi Değerlendirme

Tanının netleştirmek, ayırıcı tanı yapılarak tedavi tayini yapabilmek adına klinik, laboratuvar ve görüntüleme bazlı değerlendirmeler yapılır.

Hastalarda ilk etapta yapılacak testler(2);

1. Fizik muayene: bölgesel LAP' ların saptanması, tahmini boyutlandırılması, hepatomegali ve splenomegali açısından, karaciğer ve dalağın kendi kosta sınırlarının altındaki boyutları saptanmalı ve kaydedilmeli
2. Hastanın performansına göre ECOG sınıflandırması yapılması
3. Tam kan sayımı:
4. Flow sitometri (immünfenotip tayini)
5. KLL'nin diğer hastalıklarda ve mevcut sitopeninin (özellikle otoimmün reaksiyonların kemik iliği tutulumundan ayırmak için) ayırıcı tanısında (175),
6. Serum biyokimyasal testleri: Elektrolitler, Karaciğer ve böbrek fonksiyonunu gösteren testler, β 2 mikroglobulin, LDH, immünglobulinler
7. Akciğer grafisi,
8. Direk antiglobulin testi,
9. Özellikle HIV, HBV (HBsAg pozitiflere tedavi öncesi lamivudin profilaksisi açısından (197)), HCV başta olmak üzere bazen de CMV (özellikle alemtuzumab tedavisi ve AKİT öncesi (2,198)); Antilösemik tedavinin

potansiyel immünsüpresif etkisi nedeniyle tedavi öncesi yapılması önerilmektedir.

10. Kemoterapi kararı alınacaksa yaş itibari ile bayan hastalarda gebelik testi ve genç hastalarda infertilite açısından ürolojik danışmanlıklar

Özel durumlarda yapılabilecek diğer testler ise:

- a) Sitogenetik değerlendirme: sitopenilerin etiyoloji incelemesinde ve yeterli immünfenotipleme yapılamadığı durumlarda FISH veya moleküler genetik çalışılabilmesi(199), del (17p), del (13q), del (11q), trisomi 12 ve del (6q) tayini,
- b) CD38, IgHV, ve ZAP-70 tayini,
- c) Toraks, tüm abdomen, pelvis BT görüntülemesi: klinik araştırma yapılması durumunda yanıt değerlendirmesi açısından
- d) Yine otoimmün hadise şüphesi halinde Direk Coombs testi ve retikülosit sayımı

2.9.2. Tedaviye Başlama Endikasyonları

KLL'li tüm hastaların tanı anında tedaviye ihtiyacı yoktur. Bunun başlıca nedeni:

- KLL, tedavi olmaksızın normal popülasyona benzer sağ kalım oranlarına sahip, belirli hasta alt grupları nedeniyle son derece heterojen bir hastalıktır (200).
- AKİT dışında, mevcut tedaviler ile iyileştirilememesi
- Hemen ve gecikmeli tedavi stratejilerini değerlendiren randomize çalışmalar, Genel uygulamada, asemptomatik erken evre hastalığı (Rai 0, Binet A) olan hastalar, hastalık progresyonuna dair kanıt veya hastalıkla ilişkili semptomlar olmadıkça tedavisiz izlenmelidir. Birkaç çalışma, erken evre hastalığı olan hastaların tedavi edilmesinin sağkalım avantajı sağlamadığını göstermiştir (201–204). Bu nedenle, sinyal inhibitörleri veya BCL-2 antagonistleri dahil olmak üzere antilösemi ilaçları ile tek başına veya monoklonal antikorlarla kombinasyon halinde erken müdahale tedavisi şu anda endike değildir.

Modifiye Rai sınıflamasına göre yüksek dereceli (evre III ve IV) ve orta dereceli (evre I ve II) hastalığı olan, Binet'e göre evre B veya C olan olgular genellikle tedavinin başlangıcından fayda görse de, bu olgulardan bazıları özellikle (Rai orta risk veya Binet evre B), ilerleyici veya semptomatik hastalık ("aktif hastalık" olarak özetlenir) için kanıt bulununcaya kadar tedavi olmadan izlenebilir.

Tedavi, Uluslararası Kronik Lenfositik Lösemi Çalıştayı (iwCLL) tarafından "aktif hastalık" olarak adlandırılan, hastalıkla ilgili aşağıdaki komplikasyonları olan hastalar için endikedir (80).

Tedaviye başlamak için aktif hastalık açıkça belgelenmelidir. Aşağıdaki kriterlerden en az 1 tanesi karşılanmalıdır.

1. Sitopeninin gelişmesi veya ilerlemesi ile prezente olan ilerleyici kemik iliği yetmezliğinin kanıtı. Hb <10 g/dL eşik seviyeleri veya $<100 \times 10^9$ /L trombosit sayısı genellikle tedavi endikasyonu olarak kabul edilir. Bununla birlikte, bazı hastalarda trombosit sayısı $<100 \times 10^9$ /L uzun bir süre boyunca sabit kalabilir; bu durum otomatik olarak terapötik müdahale gerektirmez.
2. Masif (sol kosta kenarını 6 cm'den fazla aşan) ilerleyici, semptomatik hale gelen splenomegali.
3. Masif düğümler (en uzun çapı 10 cm'i geçen) veya ilerleyici, semptomatik hale gelen lenfadenopati.
4. 2 aylık bir süre içinde $\geq 50\%$ artışla ilerleyici lenfositoz veya lenfosit iki katına çıkma süresi (LDT) <6 ay. LDT, 2 ile 3 aylık bir gözlem süresi boyunca 2 haftalık aralıklarla elde edilen mutlak lenfosit sayılarının lineer regresyon ekstrapolasyonu ile elde edilebilir; başlangıç kan lenfosit sayımı $<30 \times 10^9$ /L olan hastalar, LDT'yi belirlemek için daha uzun bir gözlem süresi gerektirebilir. KLL dışındaki lenfositozda katkıda bulunan faktörler (örn. enfeksiyonlar, steroid uygulaması) hariç tutulmalıdır.
5. Kortikosteroidlere zayıf yanıt veren anemi veya trombositopeni dahil otoimmün komplikasyonlar.
6. Semptomatik veya fonksiyonel ektranodal tutulum (örn. deri, böbrek, akciğer, omurga).

7. Aşağıdakilerden herhangi biri ile tanımlanan hastalıkla ilgili semptomlar: yani B semptomları varlığı;
- a. Son 6 ayda kasıtsız % 10'un üstünde kilo kaybı
 - b. ECOG-2 ve üzeri olan hastalar
 - c. Enfeksiyon kanıtı olmadan 2 veya daha fazla hafta boyunca $\geq 100,5^{\circ}\text{F}$ veya $38,0^{\circ}\text{C}$ ateş.
 - d. Enfeksiyon kanıtı olmaksızın ≥ 1 ay boyunca gece terlemeleri.

Hipogamaglobinemi veya monoklonal veya oligoklonal paraproteinemi tek başına tedaviye başlamak için bir temel oluşturmaz. Ancak hastaların tedavi edilmesi durumunda bu protein anormalliklerindeki değişimin değerlendirilmesi önerilir. Ayrıca, KLL'li hastalar, belirgin bir şekilde yüksek lökosit sayısı ile başvurabilir; bununla birlikte, KLL hastalarında lökostat nadiren görülür. Bu nedenle mutlak lenfosit sayısı tedavi için tek gösterge olarak kullanılmamalıdır (80).

İkinci ve sonraki basamaklarda tedavi kararı hastalık semptomatik olmadığı sürece, hastalığın nüksetmesi tek başına tedaviyi yeniden başlatmak için bir kriter değildir (aktif hastalık kriterlerine bakınız). Diğer ilerleme belirtileri olmaksızın tek başına lenfosit sayımlarında asemptomatik artışlar genellikle tedaviye yeniden başlamanın bir göstergesi değildir. İkinci ve sonraki basamak tedavi kararları, genellikle birinci basamak tedavi için kullanılanlarla aynı endikasyonları izlemelidir. Tedaviye ilişkin toksisitelerin düzelmesi koşuluyla, ilk tedavi ile orijinal tedavi endikasyonunun çözülmediği durumlarda, resmi hastalık ilerlemesinin tezahür etmesini beklemeden ikinci basamak tedaviye başlamak mantıklıdır (80).

2.9.3 Tedavi Rejimleri

Tedavide Kullanılan Ajanlar

Alkilleyici Ajanlar: Alkilleyici ajanlar uzunca bir süre monoterapi olarak KLL başlangıç tedavisinde kullanıldı. Bunlardan Klorambusil ise "altın standart" tedavi olarak tayin edilmişti (201). Klorambusil aromatik nitrojen mustard türevi olup oral olarak metabolizma olabilmektedir. Genetik kodda çapraz bağlar oluşturarak, yapısal DNA hasarına hücre bölünmesinde duraksamaya ve apoptoza yol açar. Klorambusilin avantajları; toksik etkilerinin düşük olması, oral metabolizma olabilmesi, maliyetinin

düşük olmasıdır. Dezavantajları ise CR oranlarının düşük olması ve uzun vadede sürekli kullanım gerektirmesidir. Uzun süre kullanılması tedaviye sekonder oluşan akut lösemi, sitopeni ve myelodisplazi, riskini arttırmaktadır (205) .

KLL tedavisinde yaklaşık 50 yıldır en sık kullanılan klorambusil; DNA, RNA ve hücrel proteinlere kovalent bağlanarak anti-tümör etki gösterir (206). Klorambusil m²'ye 40 mg'dan 28 günde bir tek doz veya 20 mg dozunda ayda sadece 5 gün oral yolla alınabilir.

Diğer bir ajan siklofosfamid; etki mekanizması olarak klorambusile benzer ancak etkinlik açısından küçük farklar vardır (207). Siklofosfamid genellikle 2-3 mg/kg günlük doz ya da 2-3 haftada bir 20 mg/kg dozunda verilir. KLL'de siklofosfamid; fludarabin (FC), rituksimab (FCR), vinkristin, adriamisin, prednisolon (COP/CHOP), (R-COP, R-CHOP) ile çeşitli rejimler halinde kullanılmaktadır (205). Siklofosfamide sekonder yan etkiler; infertilite, hemorajik sistit, mesane kanseri, myelotoksisite, sayılabilir.

Bendamustine, çalışmalarda klorambusil ile karşılaştırıldığında, daha yüksek ORR ve PFS ve OS değerleri elde edilmekle beraber, klorambusile göre yüksek toksik etkileri ve sık enfeksiyon gibi yan etkileri görülmüştür (208). Sonuç olarak, bendamustinin KLL tedavisi için kullanılabilecek güçlü bir ajan olduğu görülmüştür. Bendamustin ve rituksimab kombinasyonu (BR rejimi) ile daha yüksek cevap hızları elde edilmiştir.

Pürin Analogları: KLL tedavisinde sık kullanılanlar; fludarabin, pentostatin ve kladribindir ancak en çok çalışması yapılan fludarabindir. Nükleozid analogları düşük dereceli lenfoproliferatif hastalıklarda belirgin etkiye sahiptir (112). Bu ilaçların etkisiyle özellikle lenfositlerde biriken metabolitler DNA kırıklarına sebep olarak hücrenin apoptozise gitmesini sağlar (209, 210).

Fludarabin m²'ye 25 mg'dan 5 gün boyunca IV olarak monoterapi şeklinde kullanıldığı gibi kombinasyon rejimleri halinde siklofosfamid ve ritüksimab

ile birlikte (FC, FCR, Fludarabin-Ritüksimab) verildiğinde de oldukça etkilidir. Intravenöz tedavinin yanına oral kullanıma da uygundur (211). Çalışmalar göstermiş ki monoterapi şeklinde kullanılan fludarabin alkileyici ajanlardan veya steroidli tedavi rejimlerinden yüksek oranda tam yanıt cevabı oluşturmuştur.(212, 213). Fludarabin kullanımı sonrası; klorambusil, CHOP ve CAP gibi kemoterapi rejimlerine farkla daha

yüksek remisyon indüksiyonu, daha yüksek CR oranı elde edilmiş, ancak fludarabinin rejim halinde kullanımına göre monoterapi olarak kullanımı OS'yi iyileştirmemiştir (214–216). Fludarabin, klorambusil ve fludarabin/siklofosfomid kombinasyonun karşılaştırıldığı çalışmada kombinasyon tedavisinin yanıt oranlarında üstün olduğu fakat 3 grup arasında total sağ kalım sürelerinde anlamlı fark olmadığı görülmüştür (217).

Monoklonal Antikorlar: Rituksimab: B lenfositin aktivasyon, çoğalma ve farklılaşmasında önemli olan CD20 yüzey antijenine karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur (218). Patofizyolojisini; antikor bağımlı ve kompleman bağımlı sitotoksosite ile apoptozisin indüklenmesi sonucu hücre ölümü diye özetleyebiliriz (218, 219). Daha sık aralıklarla kullanılarak tedaviye cevap oranlarını arttırılması hedeflenir (220,221). KLL'de rituksimab monoterapi olarak yüksek dozlarda kullanılmaması halinde foliküler lenfomada gösterdiği etkinliğe göre daha düşük etkiye sahiptir (220, 222). KLL'de kombinasyonlar ile kullanıldığında çok daha efektif bir tedavi ajanıdır. Rituximab infüzyonu esnasında ciddi reaksiyon (infüzyon reaksiyonu) oluşabilmesi kullanımında kısıtlamalara neden olmuştur. Uzun vadede kullanımla enfeksiyon riskinde artış olması da bir diğer yan etkidir (220). Rituksimabın kemoterapi ile kombine edilmesi myelosupresyonu arttırmadan antitümör etkinliğe katkı sağlar. Ayrıca ritüksimab tedavisi öncesi elisa bakılması elzem olup HBV pozitifliği olan hastalara viral yüke göre antiviral başlanması bir diğer önemli noktadır. Bunun yanı sıra kemoterapi sonrası ortaya çıkabilecek otoimmün hemolitik anemi riskini azaltır (90, 223).

Alemtuzumab: Anti-CD52 rekombinant monoklonal antikor olup, tamamen insan ürünü bir etkinliği mevcuttur. Çalışmalarda genellikle diğer tedavilere dirençli veya yanıtı olmayan hastalarda kullanılmıştır. Ayrıca ilaca dirençli vakalarda fludarabin ile kombinasyonun da kısmi de olsa CR ve PR elde edilmiş (224, 225). Çalışmalarda daha önce tedavi almış hastalarda fludarabin/siklofosfomid/rituksimab kombinasyon rejimine alemtuzumab eklenmesiyle %27 CR, %67 PR oranı elde edilmiştir (226). Ek olarak 17 P delesyonu, TP 53 mutasyonu gibi genetik riske sahip hastalarda alemtuzumabın efektif olduğu görülmüştür (227, 228). İlaç bu özellikleri ile kötü prognostik özelliklere sahip hastalarda akıllı tedavi olarak kullanılmasına neden olur. En sık görülen yan etkileri infüzyon reaksiyonu, nötropeni, özellikle CMV reaktivasyonudur. Bu advers etkiler subkutan uygulama ile azalır, etkinliğini ise değişmez (229).

Ofatumumab: İnsan kaynaklı bu antikor, B hücrelerindeki CD20 molekülüne bağlanmayı artırarak, disosiasyona neden olur ve kompleman ve antikor aracılı sitotoksosite ile özellikle azalmış CD20 düzeyi olan hücrelerde apoptozu tetiklemektedir(230). Yapılan çalışmalarda ise özellikle FA tedavisine refrakter KLL hastalarında ofatumumab monoterapisi sonrası artmış tam yanıt bildirilmiştir. Sonuç olarak FA refrakter hastalıkta ofatumumab FDA onayından geçmiştir(230).

Obinituzumab: İnsan glikomühendislik ürünü bu ajan CD20 epitopunun ikincisine daha yüksek ilgi ile bağlanarak, özellikle yüksek antikor aracılı hücresel sitotoksosite ve azalmış kompleman aracılı sitotoksosite ile apoptozu indüklemiştir(231).

B Hücre sinyalizasyonunu hedef alan ajanlar: B hücre reseptörünün (BCR) uyarılması KLL hücrelerinin apoptoza uğramamasında önemli rol alır (44). BCR sinyalizasyonunun devamlı olması hücrelerin canlılığının devamını sağlar. BCR sinyalinin inhibe edilmesi, KLL tedavisindeki bir diğer stratejidir. BCR; birden çok, farklı tirozin kinazlarca (BTK, Syk, ZAP-70, PI3K gibi) desteklenir (232). Bu kinazlar üzerinden etki eden ajanlar ise şunlardır:

Idelalisib: PI3K onkogeneze inhibitörüdür sadece B hücrelerinde bulunan bu tirozin kinazın inhibisyonu ile T hücrelerine veya natürel killer'lara (NK) etki yapmadan, doz ve zaman bağımlı sadece KLL hücrelerinde (B hücresi) apoptozu indüklemektedir (233)(234). En sık yan etkiler ise şöyle sıralanabilir; pnömoni, nötropenik ateş ve diyare(235).

Ibrutinib: Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibisyonu ile MAP kinaz ve NFK- β üzerinden yaşam yollarının aktivasyonunu engeller ve apoptozu indükler (236). Tedavi ile ortaya çıkan en sık advers yan etkilerin ise viral enfeksiyonlar olduğu tespit edilmiştir(237). Yapılan çalışmalara göstermiş ki; yüksek riskli ve relaps/refrakter KLL hastalarında ibrutinip kullanımı ile istikrarlı remisyon sağlanabilmekte (238).

Acalabrutinib: Selektif ve irreversibl BTK inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda özellikle relaps olan KLL hastalarında yanıt oranının yüksek olduğu görülmüştür (239)

BCL-2 inhibitörleri: Apoptotik prosesin anahtar regülatörleri olan B hücreli lenfoma (BCL-2) ailesi proapoptotik olup hücresel düzeyde yaşamını idamesini sağlamakla mükellef moleküllerdir (240).

Venetoclax: BH3 reseptörüne mimetik etki ederek BCL-2 proteinini bloke eden bir moleküldür(241). Çalışmalara göre kötü prognoza sahip populasyon için tedavi seçeneği olarak, venetoclax'ın tekli ajan olarak kullanımı relaps/refrakter ve del(17p) pozitif hastalar için de etkili olup iyi tolere edilebilmekte (242).

İmmunomodulator ilaçlar: Lenalidomid: Thalidomid anaoloğu olan ilaç öncelikle MDS ve multiple myelom'da kullanıma girmiştir. Ancak Del(17p) pozitif agresif seyirli KLL' de de yüz güldüren tedavi yanıtları alınmıştır(243). En sık yan etkisi lenf nodlarında yanma, sıcaklık hissi oluşturan tümör flare reaksiyonudur (244). Bu yan etki KLL'de daha sık olmakla birlikte multiple myelom ve MDS'de daha az sıklıkta görülür. Çalışmalarda KLL'ye lenalidomid tedavisi verilmesi ile ORR %32-54 olarak tespit edilmiştir (245, 246).

Kombinasyon Tedavileri

Kemoterapi Kombinasyonları: Bugüne kadar denenen yöntemler içerisinde; KLL tedavisinde farklı tedavi modalitelerini bir araya getiren kombinasyonlar ve yöntemler denenmiş, çok daha fazla amaca uygun gelişme sağlanmıştır. KLL'de üzerinde en çok çalışma yapılan kombinasyonlardan biri fludarabin ve siklofosfamid (FC) rejimidir (247). Çalışmalarda karşılaştırma yapılmadan fludarabin monoterapisi ve FC rejimi sonrası ORR değerleri hesaplanmış siklofosfamidin eklenmesi ile CR oranı %50 daha da artmıştır (247).

Başka bir faz II literatür çalışmasında siklofosfamid ve kladribin kombinasyonunun KLL'de efektif kullanılmasına rağmen FC rejimine göre sonuçlarının kötü olduğu tespit edilmiştir (248). FC kombinasyonu ile tek başına verilebilen fludarabin tedavisini tedavi sonuçları ile karşılaştıran çalışmalar ise OR, CR ve PFS'de artış görmüştür (217, 249). Sık yan etkisi nötropeni olup şiddetli enfeksiyonlar görülmemektedir

Kemoimmünoterapi Kombinasyonları:

Ritüksimab İçeren Kombinasyonlar: Özellikle tedavi almamış ve genç hastalarda FC rejimine ritüksimab eklenmesi ile CR ve ORR oranlarında iyileşme tespit edilmiş, dolayısıyla günümüzde sık kullanılan RFC rejimi gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalarda ORR oranının artması ile birlikte hastaların %52'sinde ileri düzey nötropeni, %10 minör enfeksiyon ve %2,6 oranında major enfeksiyon saptanmıştır (250).

Alman bir çalışma grubu FC ile RFC rejimlerini karşılaştırmış, 817 KLL hastası değerlendirilmiş ve hastaların CR, ORR, PFS ortalamalarına bakıldığında RFC anlamlı bi şekilde FC'ye göre daha üstün bulunmuştur (251). IgHV mutasyonu olmayanlarda ise iki tedavinin de OS ve PFS'inde kısalma tespit edilmiştir (251). Sonuç olarak 17p delesyonu olan nonmutant IgHV hastalarda ritüksimabın diğer rejimlere üstünlüğü bulunamamıştır (251). İleri düzey nötropeni ise, RFC alanlarda daha yüksek bulunmuştur dolayısıyla tedaviye sekonder mortalite RFC alanlarda daha sık saptanmıştır (251).

Alman çalışma grubunun çalışmasında ve bu çalışmaya eş değer 300 hastalı bir faz 2 çalışmasında RFC alan özellikle trizomi 12 olan, del(11q) pozitif, IgHV mutasyonu görülen, MRD negatif remisyondaki hastalarda PFS eğrisi plato çizmiş olup, bu hastalarda 10 yılı aşan sürede relaps görülmemiştir (252–254).

Ritüksimabın bendamustin (RB) rejimi birbirinden farklı iki çalışmada olmak üzere birinde relaps hastalara ve birinde ise birinci basamak tedavi olarak verilmiş olup iki çalışmada da en sık yan etkiler nötropeni, trombositopeni ve anemi iken RB sonrası relaps hastalarda 24 aylık ortalama bir takip süresi sonrasında PFS ortalaması 14,7 ay olarak bulunurken, ilk basamak tedavi seçeneği olarak alanlarda 27 aylık ortalama takip süresi sonunda ortalama PFS 33,9 ay olarak bulunmuştur (255).

Alman çalışma grubunun bir diğer çalışmasında RFC ve RB rejimleri 17p delesyonu olmayan, fiziksel olarak aktif, düşük performans skoruna sahip hastalara verilmiştir. Sonuçta MRD negatif remisyona ulaşan hastalar anlamlı olacak şekilde RFC kolunda daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Öte yandan sık nötropeni ve enfeksiyonlar RFC kolundaki hastalarda önemli bir yan etki olmuştur. Dolayısıyla RFC kolunda elde edilen sağkalım sonuçları tedaviyi altın standart hale getirmişse de yaşlı ve yüksek performans skoruna sahip hastalarda nötropeni ve enfeksiyonlar nedenli RFC' ye göre RB daha iyi bir seçenek olacaktır (256).

Obinutuzumab İçeren Kombinasyonlar

Alman çalışma grubu CLL11 çalışmasında ise anti-CD20 antikorları ile klorambusil gibi kemoterapötik ajanları kombine etmiş ve bu tedaviler, komorbid ve tedavi naif hastalara uygulanmıştır (257). R–KLB ve Obinutuzumab–KLB rejimleri KLB tek ajan tedavisi ile karşılaştırılmış ve yanıt oranları, PFS'nin anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir. Obinutuzumab–KLB rejimi R–KLB ile karşılaştırıldığında ise PFS'de

uzama ve tedavi yanıtlarında artış tespit edilmiştir. Obinutuzumab–KLB’de R-KLB’ye oranla infüzyon reaksiyonları artmış ancak enfeksiyon oranlarında bir fark görülememiştir. Sonuç olarak komorbid hastalıkları olan, yaşlı hastalarda KLB ile birlikteliği olan rejimlerde obinutuzumabın rituximaba göre daha üstün noktaları tespit edilmiştir (257).

Ofatumumab İçeren Kombinasyonlar

Ritüksimaba göre Ofatumumabın (O) daha üstün prelinik aktivitesinin olduğu düşünülerek ofatumumab ve KLB’nin kombinasyonu KLL’de iyi tedavi sonuçlarını birlikte getirecektir. Yapılan çalışmalarda tedavi naif hastalarda tek ajan KLB’ ye göre KLB+ofatumumab tedavisinde PFS’de uzama ve tedavi yanıtlarında artış saptanmıştır. Yanetki olarak ise tekli ajana göre ofatumab-KLB rejiminde nötropeni ve enfeksiyon sıklığı artmıştır (258).

Alemtuzumab İçeren Kombinasyonlar

Fludarabin-alemtuzumab rejimi ilk olarak bu ajanlardan herhangi birine refrakter olan hastaların tedavisine bir diğer ajanın eklenmesiyle oluşan sinerjistik etkisi sayesinde oluşmuştur(259). Sonrasında FA etkinliği relaps hastaları alan bir çalışmada araştırılmıştı ve bu çalışma KLL’de FA rejiminin rölatif olarak güvenli potent bir rejim olduğunu göstermiştir Çalışmanın sonunda FA tedavisinin tolerasyonu iyi olmuş; infüzyon reaksiyonları sadece ilk infüzyonda olmuş ve hafif geçirilmiştir. %80 hastada CMV geçirilmiş olduğu görülmüş ve sadece iki hastada CMV reaktivasyonu tespit edilmiştir(224).

Hedef Ajanları İçeren Kombinasyonlar

PI3K delta inhibitörü birçok merkezli randomize çift kör plasebo kontrollü faz III çalışmasında, rituximab ile rituximab artı plaseboya karşı kullanılmıştır (260). Literatürde hedef ajanların kombinasyonu ile ilgili birçok çalışma bulunmakla beraber idelalisib ile ritüksimab kombinasyonunu ele alan bir çalışmada, relaps olmuş KLL hastalarına idelalisib-rituximab rejimi verilmiş ve sonuçları neticesinde, performans durumu kemoterapi almaya uygun olan hastalarda FDA onayını almıştır.

Bir başka çalışmada ise agresif KLL hastalığı durumunda ibrutinib ile rituximab kombine verilmiş ve uzun vadeli remisyon elde edilmiştir (261). HELIOS çalışması

adında bir başka çalışmada ise RB'ya ibrutinip eklenek hastalara verilmiş ve ibrutinip alamayan hastalarda plesebo ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak sağkalımda iyileşme saptanmıştır (262). Venetoclax ile rituximab kombine halde relaps veya refrakter KLL hastalarına verildiği bir diğer çalışmada ise hastalarda derin yanıtlar elde edilmiştir (263).

Uygun Tedavi Rejiminin Seçimi

Tedavi seçimi yapılırken hastaların tolerasyonu göz önünde bulundurularak şu ölçütler kullanılmaktadır(264).

- Yaş,
- ECOG
- Komorbid hastalıklar
- Hastanın kreatinin klirensi (özellikle 70 ml/dk'nın üzerinde).

Komorbid hastalık varlığında, Alman Çalışma Grubu'nun oluşturduğu CIRS (Kümülatif Hastalık Değerlendirme Skoru) gibi kemoterapi kararı vermeye yardımcı skalalar kullanılabilir (265). CIRS skalası hastaların ECOG'una göre tedavi modalitesi oluşturmaktadır (266). **(Tablo:2.5)** Çalışmalarda CIRS skoruna göre skor durumu 6 ve 6'nın altında olanlar aynı zamanda eGFR'sinin normal olması halinde ileri düzey tedavi alabilmesi adına fit hasta olarak adlandırılır. Tedavi rejimi tercihimizde bir algoritma oluşturabilmek adına şu soruların cevap bulması da doğru tedavi için yön gösterici olur.

- Birinci basamak tedavi mi seçiyoruz yoksa relaps/refrakter durumu söz konusu olup 2.veya 3. Tedavi seçimini mi yapıyoruz?
- Yüksek riskli barındırıyor mu? (TP53 mutasyonu veya 17P delesyonu bulunduran hastalar ile immünokemoterapi sonrası iki yılda relaps/refrakter hastalar)(267).

Birinci Basamak Tedavi

Aktif, semptomatik hastalığı olan ve ileri evre (Binet C, Rai III-IV) hastalara tedavi verilmelidir. Öncelikle hasta bazında ECOG ve komorbiditeler taranır, Normal eGFR'ye sahip ve CIRS'a göre fit hasta durumda (yani "go go") olanlarda (265) RFC benzeri kombine rejimler önerilmelidir. Ancak CIRS'a göre fit olmayan hastalarda (yani "slow go") klorambusil ve anti-CD20 antikoru kombine rejimi verilebildiği gibi ibrutinib

tek ajan terapisi de verilebilir. Bu iki tedavinin birbirine üstünlüğü yoktur. RB ve doz azaltılmış fludarabinli rejimlerin anti-CD20 antikorları ile kombine verilmesi de diğer seçeneklerdir. 17p delesyonu ve ya TP53 mutasyonu olup septomatik hastalarda güncellenen önerilere göre bu hastalar yüksek riskli olup kontraendikasyon yoksa ibrutinib verilmelidir(268), kontrandikasyon olmadığı takdirde ibrutinib verilmelidir. Onaylanmış diğer seçenekler ise venetoclax gibi etkin bir tedavi seçeneği olup, diğer bir seçenek idelalisib-rituksimab rejimidir ancak bu rejimin toksik etkileri olabilmektedir (238, 261). AKİT ise relapsta ‘birinci veya ikinci relapsda’ önerilmelidir(268).

Tablo 2.5. Birinci Basamakda KLL Tedavi Algoritması (266)

EVRE	PERFORMANS DURUMU	Del(17P)	KEMOTERAPİ SEÇİM
Binet A-B, Rai 0-II, inaktif hastalık	KOŞ (GO GO)	Yok	RFC (>65 ise RB)
		Var	İbrutinib, idelalisip+ritüksimab?
Aktif hastalık veya Binet C veya Rai III-IV	YÜRÜ(SLOW GO)	Yok	KLB+obinutuzumab /+ofatumumab/+ritüksimab
		Var	Ofatumumab, İbrutinib, veya alemtuzumab,

(RFC: Ritüksimab-fludarabin-siklofosfamid, RB: Ritüksimab-Bendamustin, KLB: Klorambusil)

İkinci Basamak Tedavi

Hasta 36 ay ve daha fazla remisyonda kalmış ise genel kural olarak birinci basamakda verilen tedavi tekrarı tercih edilir. Son tedaviyi aldıktan sonra 6 ay içinde refrakter olan hastalarda veya 17P mutasyonu gibi genetik mutasyonların varlığında seçenekler değişebilir. Mevcut seçenekler;

1. İbrutinib tek ajan terapisi veya Idelalisib - rituximab rejimi
2. Venetoclax.
3. Venetoclax veya İbrutinibin anti-CD20 antikoru ile olan rejimleri
4. Küratif amaçlı AKİT(268)
5. Alemtuzumabın monoterapisi veya kombine rejimleri(224,269).

Tedavi türleri seçilirken; ilacın temini, hastanın fiziksel durumu, ülkenin ilaç onay durumu, hastalığın moleküler düzeyde risk durumu ve ilacın hastada tetikleyebileceği potansiyel advers etkileri (alemtuzumab için CMV reaktivasyonu gibi.) göz önünde bulundurmalıyız. Avrupa konsensusunun önerilerine göre CIRS’a göre fit, 17p delesyonu

saptanan veya tedaviye refrakter hastalar kinaz inhibitörü ile tedavi sonrası relaps halinde ikinci kinaz inhibitörüne yanıt alınması halinde AKİT yapılabilir(268).

Tablo 2.6. İkinci basamakda KLL tedavi algoritması (268)

1.basamak tedaviye yanıt	PERFORMANS DURUMU	TEDAVİ SEÇENEKLERİ	
		STANDART TEDAVİ	ALTERNATİF TEDAVİ
2 yıl içinde ilerleyici, agresif hastalık veya Refrakter hastalık	KOŞ (go go) Hepsi	FCR, BR, ibrutinib, A-Deks, FA, AlloKiT	Lenalidomid, BR
	Yürü (slow go)	Tedaviyi değiştir	İbrutinib, düşük doz FCR İdelalisib, A, RB, Ofatumumab Lenalidomid,
2 yıl remisyondan sonra progrese olursa		1.sırada kullanılan tedavi rejimi	
F:Fludarabin, C:Siklofosfamid, R:Ritüksimab, Deks:Deksametazon, B:Bendamustin, KİT: Kemik iliği transplantasyonu, A:Alemtuzumab,			

Tablo 2.7. Risk Grubuna Göre KLL Tedavi Seçenekleri (270)

RİSK	TANIMLAMA	TEDAVİ SEÇENEKLERİ
ÇOK YÜKSEK RİSK	RFC ya da benzeri tedavi sonrası erken relaps (≤ 24 ay)	Alemtuzumab ile deneysel tedavi (klinik çalışma kapsamında)
YÜKSEK RİSK	TP53 mutasyon/delesyonu	
	Yüksek B2- mikroglobulin düzeyi	
	Mutasyona uğramamış IgHV,	RFC+deneysel tedavi
	11q delesyonu,	
DÜŞÜK RİSK	Yukarıdaki riskler yokken Halen tedavi almamış hasta	RFC (fiziksel duruma göre doz redüksiyonu)

(RFC: Ritüksimab-fludarabin-siklofosfamid, IgHV: İmmünglobulin hafif zincir geni)

Diğer Tedavi Modaliteleri

Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu: Yapılan çalışmalar KLL hastalarında AKİT'in efektif bir seçenek olduğunu belirtiyor (271). Ancak hastalarda relaps olmaksızın mortal seyir %20 gibi sık bir oranda görülebilmektedir (268). Değinilmesi gereken önemli bir nokta da hastalıkta kemoimmunoterapi sonrası sağkalımı

etkileyen risk faktörlerinin IgHV mutasyonu olmaması, 17p delesyonu gibi) KİT sonrası OS veya PFS 'yi etkilememesidir (272). KİT; tedaviye uygun hastalarda tek küratif tedavi olmaya halen devam etmektedir.

Splenektomi: Kemoterapiye rağmen düzelmeyen splenomegali ve buna sekonder sitopeni varlığında, splenektomi yapılabilir, cerrahiye uygun olmayan hastalarda splenik radyoterapi denenebilir (273).

Radyoterapi (RT): Kemoterapi rezistans hastalarda palyatif radyoterapi bir seçenekken, masif lenfadenomegalisi nedeni bası semptomları olan hastalarda radyoterapi kullanılabilir. Etkileri genelde geçici olup palyatif amaçlı kullanılmaktadır (274).

2.9.4. Tedaviye Yanıt Kriterleri

1996 yılında Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI-WG) KLL çalışma grubunun oluşturduğu tedaviye yanıt kriterleri ve yanıt değerlendirmesi uluslararası KLL çalışma grubu (IWCLL) tarafından 2008 yılında revize edilmiştir (2).

Tam Yanıt (CR): Tedavi tamamlanmasının ardından en az 2 ay sonra aşağıdaki hematolojik ve klinik durumların hepsinin bulunması olarak kabul edilir (2):

- Lösemiden kaynaklı konstitusyonel belirtilerin olmaması
- Muayenede 1,5 cm'inden büyük herhangi bir LAP saptanmaması
- Muayenede hepatomegali veya splenomegali saptanmaması
- Tam kan sayımında lenfosit sayısının 1500/mcL olması
- Destek tedavi olmadan trombosit sayısının 100,000/mcL'nin üzerinde olması
- Destek tedavi olmadan hemoglobin değerinin 11 g/dl'nin üzerinde olması
- Bir hastaya CR denilebilmesi için tedavinin tamamlandıktan en az 2 ay sonra ve 6 aydan önce sadece tek taraftan kemik iliği biyopsisi alınmalıdır. Tam yanıt denilebilmesi için Kemik iliğinin klonaliteden arınmış olması gerekmektedir (2).

İnkomplet kemik iliği iyileşmesi ile birlikte tam remisyon (CRi): Tüm kriterlerini karşılar ancak KLL' den bağımsız özellikle ilaçların toksik etkisine bağlı olarak persistan

sitopeni olan hastalar için kullanılır (2). Bu hastaların kemik ilikleri normal olup klonalite görülmez.

Kısmi Remisyon (PR): Tedavi tamamlanmasının ardından minimum iki ay sonra aşağıdaki klinik kriterlerden en az ikisi görülmelidir. Klinik Kriterler (2);

- Tam kan sayımındaki lenfosit sayısının tedaviden önceye göre minimum %50 azalması
- Lenf nodlarında minimum %50 küçülme olmalı, yeni bir büyüme olmamalı
- Öncesinde organomegali varsa palpasyon veya USG ile %50'den fazla küçülme

PR için iki tane klinik kritere aşağıdaki hematolojik kriterlerden bir tane eşlik etmelidir:

- Stümülan tedavi almaksızın tam kan sayımındaki nötrofil sayısının 1500/mcL'ün üzerinde olması veya tedavi öncesi değerine göre %50'den fazla artış göstermesi (Tedavi öncesi nötropeni varsa)
- Platelet sayısının 100,000/mcL'in üzerinde olması veya tedavi öncesi değerine göre %50'den fazla artış göstermesi (Tedavi öncesi trombositopeni varsa)
- Destek tedavi almaksızın Hemoglobin değerinin 11 g/dL'in üzerinde olması veya tedavi öncesi değerine göre %50'den fazla artış göstermesi (Tedavi öncesi anemi varsa)

Progresif Hastalık (PD): Aşağıda belirtilenlerden en az birinin varlığı progresif hastalık tanısı için yeterlidir (2);

- Yeni oluşan 1,5 cm üzeri LAP, hepatomegali, splenomegali
- Daha önce varolan LAP veya organomegalide %50'den fazla büyüme (LAP büyüme indeksi vücudumuzdaki 6 farklı bölgenin, LAP'larındaki büyümenin toplamıdır)
- Periferik kandaki lenfosit sayısında %50'den fazla artış olup en düşük değerinin en az 5000 hücre/ μ L olması

- Hastalıkla ilişkili olarak sitopeni gelişmesi. Tedavinin tamamlandıktan en az 3 ay sonra kemik iliği patolojisinde infiltrasyon görülmesi progresyonu tanımlar. Sitopeniden kasıt; Hemoglobinde en az 2 g/dL düşme ya da hemoglobinin 10 gr/dL'nin altını görmesi, platelet sayısının %50'den fazla düşmesi ya da plateletlerin 100,000/mcL altını görmesi
- Doku biyopsisi sonucuna göre Richter's transformasyonu varlığı

Ölçülebilir rezidü hastalık (MRD): Diğer bir deyişle minimal rezidü hastalık klinik çalışmalara dahil olan hastalar için kullanılır. Pratikte karşılığı yoktur.

Nodal Yanıt: Süregenir lenfositöz halinde LAP'daki gerilemeyi tarif etmektedir (267).

Nodüler Kısmi Remisyon (nPR): PR veya CR kabul edilmiş hastaların hali hazırda kemik iliğinde nodüler devam etmesidir (2) .

Stabil Hastalık (SD): PR, CR veya progresif olarak adlandırılmayan hastalar stabil hastalık olarak adlandırılır. Bu tanımın refrakter hastalık veya yanıtızsızlık ile eşdeğer olduğu ifade edilebilir (2).

Relaps: Öncesinde bir kez tam veya kısmi remisyona girmiş hastanın son tedaviden 6 ay ve daha fazlası geçtikten sonra progresif seyretmesine relaps denir (58).

Refrakter Hastalık: PR, CR sağlanamayan hastalara veya tedaviden sonra 6 ay içinde progresif seyreden hastalar refrakter kabul edilir (2).

2.10. Kronik Lenfositik Lösemi Komplikasyonları

2.10.1.Enfeksiyonlar

KLL'de %80'e kadar varan enfeksiyon riskinin temeli hücresel ve humoral immün yanıtın bozulması, verilen kemoterapötik ajanların bu duruma katkı sağlaması olarak görülmektedir. Bu enfeksiyonlar %60'a varan oranlarda ölümlere neden olabilmektedir (275).

Kapsüllü bakteriyel patojenler daha sık enfeksiyonlara neden olup, bunlar Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenza ve Staphylococcus aureus'dur. En sık viral enfeksiyon ise Herpes virus aktivasyonudur (92).

Güçlü sitotoksik ajanların kullanıldığı hastalarda kemik iliğinin baskılanmasına bağlı olarak gram negatif enfeksiyonlar, pnömoni, oportunistik enfeksiyonlar ve

bakteremi görülebilmektedir (92). Refrakter ve progresif hastalarda enfeksiyonlar daha sık görülmekle birlikte, genellikle tedavide kullanılan pürin analoglarına sekonder düşünülür ancak enfeksiyonların asıl sebebi hastalığa bağlı gelişen rölatif immünsüpresyondur (93).

CMV reaktivasyonu ise çoğunlukla alemtuzumab alan hastalarda %25 oranında görülmektedir (58). Pneumocystis ve Listeria enfeksiyonları ise sıklıkla Pürin analoglarının uzamış tedavi süresince görülmektedir (276).

Proflakside yapabileceğimiz önlemler ise; KLL tanısı aldıktan sonra hastalara yılda bir influenza aşısı, 5 yılda bir olacak şekilde pneumokok aşısı önerilmektedir. Aşı olunmasına rağmen sık görülen pneumokok enfeksiyonlarında ise profilaktik penisilin verilmelidir. Sitotoksik etkisi yüksek tedaviler (fludarabin, alemtuzumab) alan hastalara aynı zamanda trimetoprim-sulfametaksazol profilaksisi ve profilaktik asiklovir/valasiklovir önerilmektedir. Ek olarak alemtuzumab tedavisi alan hastalara CMV (sitomegalovirüs) viral yük monitorizasyon takibi önerilmektedir (277).

2.10.2. Richter Sendromu:

İlk olarak Maurice Richter tarafından 1928’ de oluşturulmuş bu tanım; KLL’nin diffüz büyük B hücreli lösemiye dönüşümü olarak kabul görmüş (278). Ancak zamanla bu tanıma T-hücreli lenfoma ve hodgkin lenfomaya dönüşüm de eklenmiştir. KLL’de % 2,8 -10,7 oranında Richter transformasyonu insidansı mevcuttur (278). Risk faktörleri henüz tanımlanmamış olup net veriler mevcut değildir. Çoğunlukla ani gelişen B semptomları ve hızlı gelişen LAP ile kendini gösterir. Hastaların %82’sinde hızla yükselen LDH ve yine hastaların %42’sinde var olan monoklonal gamopati ile karakterize bir tablodur. Tanı biyopsi ile konur. Biyopsi için uygun lenf nodu PET CT ile saptanabilir (22).

2.10.3. Otoimmün Komplikasyonlar:

İmmun trombositopeni (İT), Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), ve saf eritroid aplazi (PRCA) KLL’de sık görülen komplikasyonlardır. OİHA tanı esnasında %10-15 hastada saptanabilir. Hastalık seyri sırasında %3-37 oranında ortaya çıkabilmektedir. Hemolize sekonder hastalarda; indirek hiperbilirubinemi, LDH yüksekliği, retikülositoz ve DAT pozitifliği saptanabilir (279). Hastaların %2-5’inde ise immün trombositopeni (İT) tespit edilmektedir. Hastaların 1/3’ünde, evans sendromu olarak adlandırdığımız İT

artı OİHA eş zamanlı bulunabilir (280). En önemli tanıyı destekleyen unsur, kemik iliği yetmezliği ve hipersplenizm olmadan açıklanamayan, olabilecek en hızlı bir biçimde, trombositopeni oluşmasıdır. Tanı patolojide Kemik iliği biyopsisinde ve aspirasyonda makroskopik olarak megakaryosit serisinde artış görülmesidir (280). Glukokortikoidler 1mg/kg 10-14 gün kullanılması tedavinin temelini oluşturur. IVIG tedavisi OİHA ve IT’de etkili bir yöntemdir. Glukokortikoidlere sekonder gelişen otoimmün reaksiyonda ise rituksimab önerilmektedir. Splenektomi ve splenik radyoterapi ise tedavi direnci halinde uygulanan diğer yöntemlerdir.

2.10.4. Sekonder Maligniteler:

Sekonder maligniteler sıkça karşılaşılan bir diğer komplikasyondur. Kemoteropötik ajanlara sekonder hematolojik maligniteler; özellikle akciğer kanseri ve larinks neoplazmı gibi solid tümörler; deride ise malign melanom ile Kaposi sarkomu sıklığı artmıştır (281).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Metodoloji

Çalışmamızda, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda Aralık 2011 ve Aralık 2021 tarihleri arasında KLL tanısıyla takip edilen 411 hastadan, CD38 düzeyleri tespit edilen, hastalığı boyunca takip ettiğimiz 209 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Tanı anında CD38 seviyesi bakılmayan hastalar dışlandı. Geriye kalan 209 hasta, hasta hakları yönetmeliğine, etik kurallara ve Helsinki Deklerasyonu kararlarına uygun olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız için Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan onay alındı. Hasta dosyaları hastanemiz elektronik veri tabanından retrospektif olarak tarandı. Hastaların epidemiyolojik parametreleri, prognostik faktörleri, ilk başvuru anındaki kliniği, laboratuvar verileri, genetik ve görüntüleme bulguları, periferik yayma bulguları, kemik iliği biyopsi sonucuna göre tutulum oranları, flow sitometrik CD38 değerleri, evreleri ve komorbiditeleri ile ilgili veriler elde edildi. Hastalardan birinci basamak tedavide RB veya R-FC alanların progresyonsuz yaşam süreleri (PFS) ve birinci basamakta diğer tedavi seçeneklerini alan veya hiç tedavi almayan hastaların tedavisiz yaşam süreleri (TFS) ile ortalama yaşam süreleri (OS) analiz edildi. Bu tedavi yanıt kriterleri, CD38 düzeyine göre bioistatistiksel ölçekler dahilinde, belli bilimsel gerçekliklere dayandırılarak değerlendirildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirildi. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterildi. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) testi uygulandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren ikili gruplarda Student t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann Whitney U testi uygulandı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Oneway Anova testi, normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Ölçümsel verilerin birbiri ile ilişkisini incelerken Spearman korelasyon analizi yapıldı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 74'ü (%35,4) kadın ve 135'i (%64,6) erkek olmak üzere toplam 209 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 121'inin (%57,9) 65 yaş üstü, 88'inin (%42,1) ise 65 yaş altı olduğu görülmüştür. Hastaların yaş ortalaması $66,7 \pm 11,1$ olarak görülmüştür. Hastaların Hgb ortalaması $12,9 \pm 3,2$ olarak, Plt ortalaması $188,5 \pm 87,5$ olarak, WBC ortalaması $55,0 \pm 61,0$ olarak, lenfosit değeri ortalaması $42,1 \pm 49,0$ olarak, lenfosit yüzdesi ortalaması $73,9 \pm 14,3$ olarak, LDH değeri ortalaması ise $253,4 \pm 148,7$ olarak ve CD38 ortalaması ise $14,1 \pm 19,9$ olarak bulunmuştur. (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve kan değerleri

	Ort±SS
Cinsiyet (E/K)	135/74
Yaş	$66,7 \pm 11,1$
Hgb	$12,9 \pm 3,2$
Plt	$188,5 \pm 87,5$
WBC	$55,0 \pm 61,0$
Lenfosit	$42,1 \pm 49,0$
Lenfosit (%)	$73,9 \pm 14,3$
LDH	$253,4 \pm 148,7$
CD38	$14,1 \pm 19,9$

(Hgb: Hemoglobin, Plt: Platelet, LDH: Laktat dehidrogenaz, WBC: Toplam lökosit sayısı)

Hastaların %88,5'inde sitopeni görülmüş iken %7,7'sinde anemi, %15,8'inde trombositopeni ve %11,5'unda bisitopeni görülmüştür. Hastaların %97,6'sında indirekt bilirubin değeri 2'nin altında bulunmuştur. Hastaların %13,4'inin indirekt coombs testi belirli değilken %75,1'inin negatif ve %11,5'inin pozitif olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %48,82'inde KİA yapılmış olup bunların %52'sinin %80 üstü olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %12,4'ünün CD38 sonucu %30 üstü olduğu görülmüştür belirlenmiştir. Hastaların %50,2'sine Ig testi yapılmış ve bunların %41'i düşük bulunmuştur (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar değerleri

	%
Sitopeni	34,9
Anemi	15,8
Trombositopeni	7,7
Bisitopeni	11,5
İndirekt Coombs bakılan	86,6
İndirekt Coombs pozitif	11,5
KİA yapılan	48,8
KİA %80 üstü	52,0
CD38 %30 üstü	12,4
Ig testi yapılan	50,2
Ig test sonucu düşük	41,0

(KİA: Kemik iliği aspirasyon ve biyopsi, Ig: İmmünglobulin)

Çalışmaya dahil edilen hastaların %58,9’unda splenomegali, %39,9’unda hepatomegali ve %31,3’ünde hepatosplenomegali görülmüştür. Hastaların %73,7’sinde LAP var ve bunların %32,3’ünde LAP bölge sayısı 3’ün üstündedir. Hastaların %3,8’inde masif lenf düğümü, %11,5’inde B semptomu %7,2’sinde sekonder malignite görülmüştür (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların klinik özellikleri

	%
Splenomegali	58,9
Hepatomegali	39,9
Hepatosplenomegali	31,3
LAP	73,7
LAP bölge sayısı 3 üstü	32,5
Masif Lenf düğümü	3,8
B semptomu	11,5

(LAP: Lenfadenopati)

Hepatosplenomegali varlığı arasında yaşam süreleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların yaşam sürelerinin Hepatosplenomegali varlığına göre karşılaştırılması

	Hepatosplenomegali var Hepatosplenomegali yok		p
	Ort±SS	Ort±SS	
Yaşam süresi	56,2±34,6	62,1±38,3	0,395*
Tedavisiz yaşam süresi	47,8±32,8	58,0±38,1	0,089*
RFC_PFS	29,6±19,3	33,4±21,5	0,597**
RB_PFS	15,5±12,0	19,3±14,1	0,745**

*Mann Whitney U testi, **Student t testi yapılmıştır. (RFC_PFS: Ritüksimab-fludarabin- Siklofosfamid alan hastaların progresyonsuz yaşam süresi, RB_PFS: Ritüksimab-Bendamustin alanların progresyonsuz yaşam süresi)

LAP varlığı (p=0,352) ve LAP bölge sayısı (p=0,314) arasında yaşam süresi açısından anlamlı fark düzeyi tespit edilmemiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. LAP varlığı ve sayısına göre tedavi alanlar arasında yaşam süresinin karşılaştırılması

		Yaşam süresi	p*
		Ort±SS	
LAP	Var	58,4±36,2	0,352
	Yok	64,7±39,9	
LAP bölge sayısı	3 altı	60,7±37,7	0,314
	3 üstü	53,5±32,6	

*Mann Whitney U testi yapılmıştır. LAP: Lenfadenopati

Hastaların %21,1'inde HT %13,4'ünde DM, %11,5'inde KAH/KKY, %5,3'ünde KOAH/astım, %2,4'ünde KBH, %1,4'ünde osteoporoz, %1,4'ünde hepatit ve %0,5'inde ise SVO görülmüştür (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların komorbiditeleri

	Sayı	%
HT	44	21,1
DM	28	13,4
KAH/KKY	24	11,5
KOAH/astım	11	5,3
KBH	5	2,4
Osteoporoz	3	1,4
Hepatit	3	1,4
SVO	1	0,5

(HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KAH/KKY: Koroner arter hastalığı/Konjestif kalp yetmezliği, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, KBH: Kronik böbrek yetmezliği, SVO: Serebrovasküler Hastalık)

KİA sonuçları arasında yaşam süreleri ve tedavi ihtiyacı süresi açısından anlamlı fark düzeyi tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların yaşam sürelerinin KİA sonucuna göre karşılaştırılması

		%80 üstü		%80 altı		p
		Sayı	%	Sayı	%	
Yaşam süresi, Ort±SS		65,6±39,9		59,6±40,6		0,404*
Tedavisiz yaşam süresi, Ort±SS		57,8±39,1		55,7±39,6		0,766*
RFC_PFS, Ort±SS		36,9±24,2		42,8±13,4		0,584**
RB_PFS, Ort±SS		7,0±-		24,0±26,9		0,696**
Tedavi ihtiyacı süresi	0-6 ay	27	50,9	20	40,8	0,807***
	6-12 ay	3	5,7	5	10,2	
	1-5 yıl	12	22,6	14	28,6	
	5-10 yıl	5	9,4	5	10,2	
	10 yıl üstü	6	11,3	5	10,2	

*Mann Whitney U testi, **Student t testi, ***Kikare testi yapılmıştır. (Ort±SS: Ortalama, RFC_PFS: Ritüksimab-fludarabin- Siklofosfamid alan hastaların progresyonsuz yaşam süresi, RB_PFS: Ritüksimab-Bendamustin alanların progresyonsuz yaşam süresi)

Hastaların 12'sinde (%5,7) Richter transformasyonu görülmüştür. Hastaların RAİ evreleri incelendiğinde 43'ü (%20,6) Evre 0, 17'si (%8,1) Evre 1, 76'sı (%36,4) Evre 2, 18'i (%8,6) Evre 3 ve 55'i (%26,3) Evre 4 olarak görülmüştür. Hastaların BİNET evreleri incelendiğinde 110'u (%52,6) Evre A, 30'u (%14,4) Evre B ve 69'u (%33) Evre C olarak görülmüştür. (tablo 5) Hastalar ECOG performans değerlendirilmesine göre incelendiğinde 14'ü (%6,7) 0, 82'si (%39,2) 1, 88'i (%42,1) 2 ve 25'i (%12) 3 olarak görülmüştür. ECOG performansları arasında yaşam süresi açısından anlamlı fark düzeyi tespit edilmiştir ($p=0,009$). Bu farklılığın 3 ile 2 ve 3 ile 0 arasındaki farktan

kaynaklandığı görülmüştür. ECOG performansları arasında tedavisiz yaşam süresi açısından anlamlı fark düzeyi tespit edilmiştir (p=0,022). Bu farklılığın 3 ile 2 arasındaki farktan kaynaklandığı görülmüştür (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastaların yaşam sürelerinin ECOG performansına göre karşılaştırılması

	0	1	2	3	p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Yaşam süresi	72,9±30,1	61,0±40,1	63,0±36,0	39,2±28,3	0,009*
Tedavisiz yaşam süresi	61,3±28,6	55,3±39,1	58,3±36,4	35,2±29,3	0,022*
RFC_PFS	38,4±20,7	26,2±15,5	33,3±23,9	-	0,415**
RB_PFS	43,0±-	12,8±7,9	17,7±11,0	-	0,083**

*Kruskal Wallis U testi, **One Way ANOVA t testi yapılmıştır. (Ort±SS: Ortalama, RFC_PFS: Ritüksimab-fludarabin- Siklofosfamid alan hastaların progresyonsuz yaşam süresi, RB_PFS: Ritüksimab-Bendamustin alanların progresyonsuz yaşam süresi)

Tablo 4.9. Hastaların RAİ ve BİNET evresi

	%
RAİ evresi	0
	20,6
	1
	8,1
	2
BİNET evresi	36,4
	3
	8,6
	4
	26,3
BİNET evresi	A
	52,6
	B
	14,4
	C
	33,0

Hastaların tanıdan tedavi ihtiyacı duyana kadar geçen süreleri incelendiğinde 84'ü (%40,2) 0-6 ay, 18'i (%8,6) 6-12 ay, 58'i (%27,8) 1-5 yıl, 32'si (%15,3) 5-10 yıl ve 17'si (%8,1) 10 yıl üzeri şeklindedir. Hastaların 119'u (%56,9) tedavi almıştır ve bunların 36'sı (%30,3) R-FC, 11'i (%9,2) RB ve 72'si (%60,5) diğer tedavileri almıştır. R-FC alan hastaların progresyonsuz yaşam süresi ortalaması 31,6±20,3 ay, RB alan hastaların progresyonsuz yaşam süresi ortalaması 18,4±12,9 olarak, tüm hastaların yaşam süresi ortalaması 60,0±37,2 ay, tedavisiz yaşam süresi ortalaması ise 54,5±36,8 ay ve tedavi ihtiyaç süresi 34,4±38,8 ay olarak bulunmuştur (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hastaların tedavileri ve sürelerle ilgili verileri

	Sayı	%
Tedavi ihtiyaç süresi	0-6 ay	84
	6-12 ay	18
	1-5 yıl	58
	5-10 yıl	32
	> 10 yıl	17
Tedavi alma durumu	Aldı	119
	Almadı	90
Tedavi türü	R-FC alanlar	36
	RB alanlar	11
	Diğer tedaviler	72
RFC_PFS, Ort±SS		31,6±20,3
RB_PFS, Ort±SS		18,4±12,9
Yaşam süresi, Ort±SS		60,0±37,2
Tedavisiz yaşam süresi, Ort±SS		54,5±36,8
Tedavi ihtiyaç süresi, Ort±SS		34,4±38,8

(Ort±SS: Ortalama, RFC_PFS: Ritüksimab-fludarabin- Siklofosfamid alan hastaların progresyonsuz yaşam süresi, RB_PFS: Ritüksimab-Bendamustin alanların progresyonsuz yaşam süresi)

Birinci basamak tedavi olarak R-FC alanlar ile RB alanlar arasında yaş ($p=0,061$), tedavi ihtiyaç süresi ($p=1,000$), ECOG ($p=0,665$), yaşam süresi ($p=0,143$), progresyonsuz yaşam süresi ($p=0,075$), tedavisiz yaşam süresi ($p=0,158$) ve komorbidite ($p=0,737$) açısından anlamlı fark düzeyi tespit edilmemiştir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hastaların birinci basamak tedavilerine göre tedavi ihtiyaç süresi ve ECOG değerinin karşılaştırılması

		R-FC alanlar		RB alanlar		p*
		Ort±SS		Ort±SS		
Yaş		59,7±8,8		64,5±9,3		0,061
Tedavi ihtiyaç süresi		26,1±27,7		27,3±34,7		1,000
ECOG		1,2±,8		1,4±,7		0,665
Yaşam süresi		64,1±31,0		54,5±45,3		0,143
Progresyonsuz yaşam süresi		31,6±20,3		18,4±12,9		0,075
Tedavisiz yaşam süresi		56,1±29,0		47,7±46,6		0,158
Komorbidite	Var	14	38,9	5	45,5	0,737**
	Yok	22	61,1	6	54,5	

*Mann Whitney U testi, **Kikare testi yapılmıştır.

İlk basamak tedavi olarak RFC veya RB alan hastalar beraber incelendiğinde yaşam süresi ($p=0,525$), tedavisiz yaşam süresi ($p=0,792$) ve progresyonsuz yaşam süresi ($p=0,922$) açısından anlamlı fark düzeyi tespit edilmemiştir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. İlk basamak tedavi olarak RFC veya RB alan hastaların yaşam sürelerinin CD38 sonucuna göre karşılaştırılması

	%30 altı	%30 üstü	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
Yaşam süresi	64,1±35,3	53,6±32,0	0,525
Tedavisiz yaşam süresi	56,4±34,1	45,6±31,6	0,792
Progresyonsuz yaşam süresi	27,9±19,5	33,4±21,0	0,922

*Mann Whitney U testi testi yapılmıştır. (Ort±SS: Ortalama)

İlk basamak tedavi alan hastalar beraber incelendiğinde yaşam süresi ($p=0,994$), tedavisiz yaşam süresi ($p=0,450$) ve progresyonsuz yaşam süresi ($p=0,881$) açısından anlamlı fark düzeyi tespit edilmemiştir (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. İlk basamak tedavisi alan hastaların yaşam sürelerinin CD38 sonucuna göre karşılaştırılması

	%30 altı	%30 üstü	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
Yaşam süresi	61,7±37,7	59,7±36,3	0,994
Tedavisiz yaşam süresi	52,3±36,9	49,9±34,7	0,450
Progresyonsuz yaşam süresi	27,9±19,5	33,4±21,0	0,881

*Mann Whitney U testi testi yapılmıştır. (Ort±SS: Ortalama)

CD38 yüzdesi 30 altında olanların RB_PFS değeri 30 üzeri olanların değerinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,025$). CD38 sonuçları arasında yaşam süreleri ve tedavi ihtiyaç süresi açısından anlamlı fark düzeyi tespit edilmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hastaların yaşam sürelerinin CD38 sonucuna göre karşılaştırılması

	%30 altı		%30 üstü		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Yaşam süresi, Ort±SS	59,7±37,5		62,8±35,6		0,525*
Tedavisiz yaşam süresi, Ort±SS	54,5±37,1		54,8±35,2		0,792*
RFC_PFS, Ort±SS	31,4±20,2		32,3±22,2		0,922**
RB_PFS, Ort±SS	14,9±8,9		43,0±-		0,025**
Tedavi ihtiyaç süresi	0-6 ay	68	37,2	16	61,5
	6-12 ay	18	9,8	0	,0
	1-5 yıl	54	29,5	4	15,4
	5-10 yıl	28	15,3	4	15,4
	10 yıl üstü	15	8,2	2	7,7

*Mann Whitney U testi, **Student t testi, ***Kikare testi yapılmıştır. (Ort±SS: Ortalama, RFC_PFS: Ritüksimab-fludarabin- Siklofosfamid alan hastaların progresyonsuz yaşam süresi, RB_PFS: Ritüksimab-Bendamustin alanların progresyonsuz yaşam süresi)

Tedavi alan hastalar ile almayan hastalar arasında yaşam süresi açısından anlamlı fark düzeyi tespit edilmemiştir (p=0,553) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hastaların yaşam sürelerinin tedavi alma durumuna göre karşılaştırılması

	Tedavi aldı	Tedavi almadı	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
Yaşam süresi	61,4±37,3	58,3±37,2	0,553

*Mann Whitney U testi yapılmıştır. (Ort±SS: Ortalama,)

CD38 düzeyi %30 altında olan hastalarda R-FC alanların progresyonsuz yaşam süresi RB alanların progresyonsuz yaşam süresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,027). CD38 düzeyi %30 üstünde olan hastalarda R-FC alanlar ile RB alanlar arasında progresyonsuz yaşam süresi açısından anlamlı fark düzeyi tespit edilmemiştir (p=0,661) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. CD38 düzeyine göre tedavi alanlar arasında progresyonsuz yaşam süresinin karşılaştırılması

	Progresyonsuz yaşam süresi		p*
		Ort±SS	
%30 altı	RFC alanlar	31,4±20,2	0,027
	R-B alanlar	14,9±8,9	
%30 üstü	RFC alanlar	32,3±22,2	0,661
	R-B alanlar	43,0±-	

*Mann Whitney U testi yapılmıştır. (Ort±SS: Ortalama, RFC: Ritüksimab-fludarabin- Siklofosfamid, R-B: Ritüksimab-Bendamustin)

5. TARTIŞMA

KLL daha sık olarak nüfusun yaşlı kesiminde görülen ancak genç yaşda da ortaya çıkabilen, heterojen bir kliniğe sahip lenfoproliferatif bir malignitedir. KLL’de tedavisiz izlenebilen ve sağ kalımı normal popülasyona göre benzer olan hasta grubunun yanında tedavi alan ve komplikasyonlar ile morbidite ve mortalitesi yüksek seyreden bir grup daha mevcuttur. Dünya genelinde KLL’nin; prognostik faktörleri, risk faktörleri ve kemoterapi rejimlerinin bu faktörlere göre yanıtları ile ilgili çalışmalar bulunmakta ve hastalık yönetimi açısından yeni stratejiler geliştirilebilmesi adına literatür oluşturulmaktadır ve çalışmaların sonucu olarak KLL hastalarının sağkalımında uzama hedeflenmektedir. Bu çalışmada, Aralık 2011-Aralık 2021 tarihleri arasında merkezimizde takip edilen KLL hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin yanı sıra CD38 düzeyinin; birinci basamak tedavi seçeneklerinden sadece RB ve R-FC tedavisi alanlar ile diğer tedavileri alan ve hiç tedavi almayan tüm hastalardaki prognoza ve sağkalıma etkisini incelemeyi hedefledik.

Çalışmamızda KLL tanısıyla 209 hasta incelendi ve hastaların %64,6’sının erkek, %35,4’ünün kadın olduğu tespit edildi. Cinsiyetlerin birbirine olan oranlarına bakıldığında 1,8/1 oranında erkeklerdeki sıklık yüksek saptandı, bulgularımız uluslararası ve ulusal veriler ile karşılaştırıldığında sonuçlarda benzerlik saptandı.(282, 283)

Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması $66,7 \pm 11,1$ olarak tespit edilmiş olup uluslararası farklı bir çalışmada ortalama yaş 70 olarak hesaplanmıştır (284). Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada ise hastaların ortalama yaşı 64 olarak değerlendirilmiştir (283). Hastaların 121’inin (%57,9) 65 yaş üstü, 88’inin (%42,1) ise 65 yaş altı olması; Türkiye ve Avrupa verileri arasındaki farkın bir açıklaması niteliğinde olup, Türkiye’de genç nüfusun fazla olmasına bağlanabilir. Bir diğer neden de Avrupa’ya göre Türkiye’de beklenen yaşam süresinin daha kısa olması sayılabilir.

Çalışmamızda WBC ortalaması $55,0 \pm 61,0$, mutlak lenfosit değeri ortalaması $42,1 \pm 49,0$ olarak bulunmuştur. İşleyen ve ark. yaptığı çalışmada ortalama periferik kan lenfosit sayısı $41.619 \pm 6363.9/\text{mm}^3$ saptanmış olup mutlak lenfosit düzeyi açısından çalışmamızla benzerlik içermektedir (1). Ülkemizdeki diğer bir çalışmada ise lenfosit mean değeri 34,082, WBC ortalaması 43,85 olarak saptanmıştır (283). İngiltere’de Oscier ve ark. yaptıkları çalışmada ise tanı anı mean lenfosit değerini <20.000 ’in altında

hesaplamışlardır (285). Bu ortalamaya göre lenfosit ortalamasının çalışmamızda daha yüksek olması, genellikle asemptomatik seyreden hastalığın yüksek lenfosit sayısı ile insidental saptanması ve sadece bu hastaların yönlendirilmesi ile ilişkili olabilir. Sağkalımın ise lenfosit sayısı ile ters korele olduğu bilinmektedir (286).

Hastaların tam kan sayımı bulgularından hemoglobin ve trombosit ortalamalarına bakıldığında; hastaların hemoglobin ortalaması $12,9 \pm 3,2$ olarak, platelet ortalaması $188,5 \pm 87,5$ olarak saptandı ve bu sonuçlar literatür ile uyumlu bulundu (287, 288).

LDH değeri için 250 U/L ve üzerinde olan değerler yüksek kabul edildi. LDH değeri 55 (%26,3) hastada yüksek saptandı. LDH yüksekliği prognostik bir faktör olmakla beraber, sık saptanmamasının nedeni KLL'nin progresif olmayan, yavaş seyirli, bir malignite oluşuna ve malign hücrelerin çoğunun olgun hücreler olup, bölünme oranlarının düşük olmasına bağlanabilir. LDH değeri ortalaması ise $253,4 \pm 148,7$ olarak hesaplanmıştır. İşleyen ve ark. çalışmalarında LDH değeri 24 (%46,15) hastada normal iken 28 (%53,85) hastada ise yüksek saptanmış ve ortalaması 335.8 belirlenmiştir (1). Çağlıyan ve ark.'ı ise bu oranı; 17 hastada (%30'unda) yüksek saptanmış olup, ortalamasını 179,2 olarak hesaplamıştır (289).

Çalışmamızda tanı anında anemi %7,7 oranında görülmüşken, trombositopeni %15,8 oranında ve bisitopeni %11,4 hastada saptanmıştır. İzole trombositopenilerin KLL'de çoğulukla immun kökenli olduğu düşünülür. 1278 hastada yapılan bir çalışmada ITP oranı %5 saptanmış ve bunun hastaların sağkalımını kısalttığı görülmüştür (290). Bir başka çalışmada ise 961 hastanın %5-10'unda OIHA, %2'sinde ITP saptanmıştır (291). OIHA açısından literatüre benzer olan verilerimiz ITP açısından literatürün çok üzerinde bir ortalama sahip olduğu görülmüş, bu oranın kemik iliği tutulumu ile ilgili bir artış nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %58,9'unda splenomegali, %39,9'unda hepatomegali ve %31,3'ünde hepatosplenomegali görülmüştür. Hepatosplenomegali varlığına göre ortalama sağkalım sürelerine bakıldığında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$). Literatürde benzer çalışmalara yer verilmiş olup ülkemizde yapılan bir çalışmada %35 oranında splenomegali, %21 oranında hepatomegali saptanmıştır ve sağkalım verileri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (283). Bir başka çalışmada ise %39,7 oranında splenomegali, %32,9 oranında hepatomegali saptanmış olup sağkalım ile arasında anlamlılık saptanmamıştır (292). Farklı bir çalışmada ise bu çalışmaların tersine

hepatosplenomegali varlığı ile sağkalımda kısalma görülmüştür (293). KLL'de sağkalım ile organomegali arasında çoğu çalışmada anlamlı bir ilişki görülmesine de evre ve tedavi endikasyonu belirlemede önemli faktörlerden biri olan organomegalinin, hastalarda fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile tespiti yapılmalıdır.

209 hastada LAP durumu fizik muayene ve görüntüleme yöntemi ile tespit yapılarak belirlendi ve hastaların 154'ünde (%73,7) LAP varlığı tespit edildi, bunların 104'ünde (%67,5) LAP bölge sayısı 3'ün altında olduğu görüldü. Hastaların 8'inde (%3,8) ise masif lenf düğümü tespit edilmiştir. Ankara Hacettepe Üniversitesinde yapılmış bir retrospektif çalışmada; LAP açısından 218 hasta taranmış olup hastaların %58,4'ünde LAP mevcudiyeti görülmüştür (294). Yine Çukurova Üniversitesinde takip edilen; 45 hastanın 23'ünde (%51,2) tek veya çok merkezli LAP mevcut olduğu görülmüştür (295). Diğer bir retrospektif çalışmada ise 131 hasta taranmış ve 8'inde (%5,6) masif LAP saptanması nedeniyle hastalarda bu durum, klavuzda belirttiği gibi direk tedavi endikasyonu olarak tespit edilmiştir (296). Bazı çalışmalarda ise LAP sayısı ve bulunduğu bölgelerin çeşitliliği arttıkça sağkalımın azaldığı görülmüştür (89, 293).

Çalışmamızda, hastaların %48,82'sine KİA yapılmış olup bunların %52'sinin %80 üstü yani diffüz tutulum paternine sahip olduğu tespit edilmiştir. Literatürde bu oran 100 hastalık bir çalışmada %41 olarak bulunmuştur (297). Rozman ve ark. KLL tanılı 329 hastanın biyopsi sonucuna göre ise bu oran %39 olarak bulunmuş ve sağkalım ile tutulum paterni arasında doğru orantılı bir korelasyon görülmüştür (298). Çalışmamızda ise kemik iliği biopsisi bakılan hastalarda tutulum paternine göre OS ve tedavisiz izlem süreleri karşılaştırıldığında herhangi bir korelasyon görülmemiştir. Kemik iliği biopsisi tanı aşamasına zorunlu bir kriter olmamakla beraber; KLL ve diğer şüpheli hastalıkların ayırıcı tanısını ve otoimmün sitopeni ile kemik iliği tutulumu arasında ayırım yapabilmek için biopsi yapılmıştır.

KLL'de hipogammaglobulinemi bilinen bir mortalite ve morbidite nedeni olup hastaların enfeksiyon nedenli hospitalizasyonlarının en büyük nedeni olarak görülmüştür. Çalışmamızda Ig düzeyinde yapılan bu tarama hastaların 105'ine (%50,2) yapılmış olup bunların 62'si (%59) normal, 43'ü (%41) düşük bulunmuştur (Ig cut off: 500g/l). Parikh ve ark. (299) yaptığı çalışmada %26 oranında saptanmıştır. Rozman (300) ve Davey (301) ve ark. tarafından yaptığı çalışmada ise bu oran sırasıyla %10 ve %44 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda literatüre göre hipogammaglobulinemi sıklığının yüksek

olması, hastalarımızın daha ileri evrelerde (BİNET B ve C evresinde başvuran hastalarımız: %47,3; RAİ 3-4 evresinde başvuran hastalarımız: %35) tarafımıza başvurmaları olabilir.

Hastaların dosyalarından, tanı anındaki bilgilerine ulaşarak elde ettiğimiz verilere göre sistemik semptom varlığı 24 hastada (%11,5) görülmüştür. Hacettepe Üniversitesi bünyesinde yapılan diğer bir çalışmada ise B semptomları 196 hastanın %35,5'inde görülmüştür (294). Bir başka çalışmada ise hastaların %22'sinde B semptomu saptanmıştır (293). Literatüre göre bu oranın çalışmamızda düşük olmasında iki önemli nokta bulunmakta; birincisi, tetkik edilen ve lenfositozu olan hastalar B semptomu olmadan, asemptomatik seyredebilir bu nedenle izole lenfositoz varlığında sık görülen nedenler ekarte edilerek, özellikle ileri yaşta mutlaka tanısal amaçlı KLL taraması yapılmalıdır. Dikkat çekeceğimiz diğer bir husus ise hasta kayıt sistemi oluşturulurken, lenfositoz ile başvuran tüm hastaların B semptomu varlığı açısından taranması, sistem sorgusunun eksiksiz yapılması olmalıdır.

Hastalarımızın 12'sinde (%5,7) literatürle uyumlu bir şekilde Richter transformasyonu görülmüştür. Ülkemizde 65 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada bu oran %3,1 bulunmuştur (302). Birçok çalışmada ise %5-20 arasında değişen oranlar verilmiştir (303, 304).

Hastalarımızın RAİ evreleri incelendiğinde 43'ü (%20,6) Evre 0, 17'si (%8,1) Evre 1, 76'sı (%36,4) Evre 2, 18'i (%8,6) Evre 3 ve 55'i (%26,3) Evre 4 olarak görülmüştür. Hacettepe Üniversite'sinde 245 hasta üzerinden yapılan çalışmada, bu oranlar Evre 0 için %18, Evre I için %21,6, Evre II için %27,7, Evre III için %12,7 ve Evre IV için %9,0 olarak saptanmıştır (294). Rai ve ark. 1975 yılında yapmış olduğu çalışmada ise hastaların evre 0 için %17,6, evre I için %23,2, evre II için %31,2, evre III için %16,8, evre IV için %11,2 olarak saptanmıştır (82). Hastalarımızın BİNET evreleri incelendiğinde 110'u (%52,6) Evre A, 30'u (%14,4) Evre B ve 69'u (%33) Evre C olarak görülmüştür. Hacettepe Üniversite'sinde diğer çalışmaya göre ise Evre A için %39,6, Evre B için %27,8, Evre C için %21,6 olarak saptanmıştır (294). Tarihte Binet ve ark.'ı bu oranları hastalarında, Binet Evre A %55, Evre B %30, Evre C %15 olarak saptamışlardır(89). Çalışmamızda ileri evrede olan (RAİ evre 4 ve BİNET evre C) hastalarda literatüre göre anlamlı bir yüksekliğin olması; hizmeti verdiğimiz hastanemizin 3. Basamak sağlık kuruluşu olması ve sevk zincirinde oluşan aksaklıklar

olabilir. Bulduğumuz bölgenin sosyoekonomik seviyesi göz önünde bulundurularak, aseptomatik hastaların hastaneye geç başvurmaları da tanı anında ileri evrede olma ihtimalini arttırmaktadır.

Hastaların kronik hastalıkları incelendiğinde literatür ile benzer şekilde 89'unda (%42,6) en az bir komorbid hastalığın mevcut olduğu görülmüş; hastaların %21,1'inde HT %13,4'ünde DM, %11,5'inde KAH/KKY, %5,3'ünde KOAH/astım, %2,4'ünde KBH, %1,4'ünde osteoporoz, %1,4'ünde hepatit ve %0,5'inde ise SVO görülmüştür. Literatürde ülkemiz çapında yapılan diğer çalışmalarda ise sırasıyla; Hacettepe üniversitesi kapsamında 245 hasta ile yapılan çalışmada 131 hastada %47,3 (294), ve Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi kapsamında yapılan bir farklı çalışmada bu oran 60 hastada yani %45,8'inde pozitif gelmiştir (296). 1195 KLL hastasının tarandığı bir başka çalışmada %46 oranında en az bir komorbid hastalığı olan hastalar tespit edilmiş olup bu hastaların sağkalımında diğer hastalara göre anlamlı değişiklik görülmemiştir(305). Prognostik faktörlerin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise komorbiditelerin KLL sağkalımını etkilemediği görülmüştür (306). Eichhorst ve ark. çalışmasında ise ileri yaş hastalarda, 2'den fazla komorbidite varlığı halinde tedavi sonrası sağkalımda ve mortalite riskinde artış tespit edilmiştir (307).

Hastalar ECOG performans statüsüne göre sınıflandırıldığında; 14'ü (%6,7) 0, 82'si (%39,2) 1, 88'i (%42,1) 2 ve 25'i (%12) 3 olarak görülmüştür. ECOG performansları ile ortalama yaşam süresi arasında anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,009$) bu farklılığın 3.(39,2 ay) ile 2.(63,0 ay) ve 3. (39,2 ay) ile 0. (72,9 ay) ECOG statüleri arasında daha belirgin olduğu görülmüştür. Aynı zamanda ECOG performanslarına göre hastaların tedavisiz yaşam süreleri değerlendirildiğinde özellikle 3. (35,2 ay) ile 2.(58,3 ay) Statü arasında anlamlı farklılık ($p=0,022$) saptanmıştır. Haccettepe üniversitesinde benzer çalışmada yapılan sınıflandırma ise ECOG 1 hastalarının ortalama sağkalımı 108,7ay, ECOG 2-3-4 hastalarının ortalama sağkalımları 61,3 ay olarak tespit edilmiş, ECOG evreleri ile sağkalım arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (294). Ancak 2012'de yapılan bir başka çalışmada ECOG evreleri ile sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. ECOG 0 hastaların ortalama sağkalımı 67 ay, ECOG 1 hastaların 61 ay ve ECOG $\geq$ 2 olan hastaların 53 ay olarak tespit edilmiştir. Bu uyumsuzluğun XU ve ark. çalışmasındaki takip süresinin 6 yıl ile kısıtlanmış olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (308). William ve ark. yapmış

olduğu çalışmada ise performans durumu için Zubrod skalasına göre değerlendirilmiş ve ECOG 0-1 olanlarda ortalama sağkalım 137,6 ay, ECOG 2-3 olanlarda ise OS=72 ay olması üzerine performans skoru arttıkça OS’da azalma olduğu ifade edilmiştir (306).

Çalışmamızda CD38 düzeyinin ile ilgili olarak; tanı anında CD38 düzeyi bakılan tüm hastaların CD38 düzeyleri verifiye edilmiş, ortalaması ise $14,1 \pm 19,9$ olarak tespit edilmiştir. CD38 pozitifliği açısından literatüre göre cut off %30 olarak belirlendiğinde, hastaların 183’ünün (%87,6) CD38 değeri %30 altı iken 26’sının (%12,4) %30 üstü olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda CD38 ‘in prognostik özelliği baz alınarak; CD38’ e göre hastaların ortalama yaşam sürelerine, tedavisiz yaşam sürelerine bakıldığında; CD38 sayısı negatif olanların ortalama yaşam süresi 59,7 ay, tedavisiz yaşam süresi 54,5 ay iken; pozitif olanların ortalama yaşam süresi 62,8 ay, tedavisiz yaşam süresi 54,8 ay olarak saptanmıştır. Ancak CD38 pozitif olanlar ile negatifler arasında yaşam süreleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. İbrahim ve ark. yaptığı çalışmada, CD38 için cut off %20 belirlenerek düzey araştırması yapılmış ve hastaların %44’ü %20’nin üzerinde CD38 ekspresyonuna sahipken hastaların %56’sında %20’den az CD38 ekspresyonu varlığı tespit edilmiştir. CD38 pozitif hastalarda ortanca sağkalım 30 ay hesaplanmış ve CD38 negatif olanlara göre daha kısa sağkalım süresine sahip olduğu ifade edilerek kötü prognostik faktör tanımı ile nitelendirilmiştir (309). Literatüre göre çalışmamızda elde edilen sonuç farklılığının nedeni; hasta sayımızın kısıtlılığı ve CD38 cut off sınırımızın % 30 belirlenmesi olabilir.

CD 38 sayısını prediktif bir belirteç olarak varsayarak; CD 38’e göre hastaların tedaviye ihtiyaç duyana kadar geçen süreye ve özellikle ilk basamak tedavide kullanılan R-FC veya RB kemoimmünoterapilerini alan hastaların progresyonsuz yaşam sürelerine baktığımızda ise; CD38 pozitif ve negatif hastalar arasında tedaviye ihtiyaç duyana kadar geçen süre arasında anlamlı fark yoktu. Benzer bir çalışmada ise Domingo-Domenech ve ark.’ı CD38 pozitifliği gösteren hastaların, CD38 negatif hastalara göre daha sık tedavi gereksinimi olduğunu saptamışlardır (310). Yine bir diğer çalışmada, Rassenti ve ark. 705 hastada yaptıkları çalışmada CD38 (+) vakalarda tedaviye kadar geçen sürenin 4 yıl, CD38 (-) olan vakalarda 5,7 yıl olduğu saptamıştır (183).

RFC PFS VE RB PFS değerleri CD38 pozitif ve negatif iki hasta grubu arasında ayrı ayrı karşılaştırıldığında yine anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sadece RB alan

hastalar için; RB PFS açısından CD38 negatif olan hastalarla pozitif olan hastalar arasında anlamlı farklılık görülmekle beraber CD 38 pozitifliği olan hastaların RB PFS'si CD 38 negatifliği olan hastaların RB PFS'sinden düşük olduğu saptanmışsa da bu sonucun gerçekliği RB alan hasta sayısının 11 ile sınırlı olması nedeniyle göreceli şüpheli bulunmuştur.

CD38'in iyi bilinen bir prognostik belirteç olması ulusal çalışmalarda da sık araştırılmasına sebep olmuştur. Demir ve ark. 68 hastada CD38 düzey tayini yaparak, cut off'unu >%30 olarak belirlediği bir diğer çalışmada; tedavi ihtiyacı duyan %41 hastada, tedavi ihtiyacı duymayan %42 hastada %30'un üzerinde pozitiflik saptanmıştır. Tedavi ihtiyacına göre CD38 pozitiflik oranının benzer olması bu parametrenin tedavi kararını etkilemediğini düşündürmüştür. Yine bu çalışmada CD38' in TFS, PFS ile arasında ilişki tespit edilmemiş ancak ortalama sağkalımın CD38 pozitifliği olanlarda kısaldığı saptanmıştır (283). Haccetepe Üniversitesi kapsamında yapılan diğer bir çalışmaya göre ise CD38 >%20 olanlar pozitif kabul edilmiş, hastaların %23,3' ü pozitif saptanmış, bu hastaların %80,7'si tedavi ihtiyacı duymuş, %19,3'ü ise tedavisiz ömür sürmüştür. CD38 düzeyi % 20'nin üzerinde olan hastalarda OS 72,2 ay ve TFS= 6,5ay olarak tespit edilmiş ve CD38 düzeyi % 20'nin altında olanlara göre anlamlı bir kısalma saptanmıştır (294). Uluslararası literatürde ise bu yönde destekleyici birçok çalışma vardır (6, 7, 311). Diğer bir çalışma ise Kocaeli Üniversitesinde gerçekleştirilmiş olup; 80 hastada periferik kanda CD38 ekspresyon düzeyine bakılmış, CD38 düzeyi > %20 olan hastalar pozitif kabul edilerek, akım sitometrik incelemede CD38 bakılan 80 hastanın 39'unda (%48,8) pozitif saptanırken, 41'inde (%51,2) ise negatif saptanmış ve CD38 pozitifliği ile toplam ve tedavisiz sağ kalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (320). Uluslararası literatürde yine Thunberg ve ark.'nın yaptığı çalışmada bizim çalışmamızı ve bu çalışmayı destekler nitelikte CD 38 ile mean ortalama sağkalım arasında anlamlı korelasyon görülememiştir (185). Damle ve ark. yaptığı çalışmada ve bu çalışmaya paralel birkaç çalışmada ise CD 38 düzeyi göreceli yüksek bulunan hastalarda IgHV geninde mutasyon olmadığı görülmüş ve bu hastalar için kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (6–9). Bu çalışmaların zıt görüşünde olan çalışmalarda literatürde var olup; CD38'in IgHV nin ön belirteci olarak kullanılabilmesi adına güvenilir bir belirteç olmadığını çünkü hastalık seyri sırasında farklı zamanlarda bakılan CD38 sayısının farklı seyredebileceğini ön görmüşlerdir (185, 309). Bu bilgiler doğrultusunda literatürde IgHV mutasyonunun ön belirteci niteliğinde CD38, prediktif bir belirteç olarak IgHV mutasyonunun tedavi

algoritmasındaki yerini alabilir mi, tedavi kararının en doğru ve hızlı biçimde verilebilmesi adına algoritmayı değiştirebilir mi soruları akla gelir. Çalışmamızda, CD38 değerinin literatürden farklı olarak yaşam süreleri ile tedavi ihtiyaç süresi ve tedavi yanıtları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu doğrultuda devamı gelecek çalışmalar için dikkat edilecek hususlar; daha geniş hasta popülasyonu kullanılması, ECOG ve komorbidite gibi süreci etkileyen faktörler açısından denk grupların çalışmaya dahil edilmesi ve CD38 düzeyinin hastalık seyri boyunca variabilitesinin değişebileceği göz önünde bulundurularak, çift zamanlı tarama ile çalışmaya yön verilmesidir. Aynı zamanda CD38 düzeyi analiz edilirken, pozitiflik veya negatiflik açısından belirleyeceğimiz cut off değerinin de sonuçları etkileyebileceği bilinmelidir.

Hastaların tanıdan tedavi ihtiyacı duyana kadar geçen süreleri incelendiğinde %50'den fazlasının ilk bir yılda, yaklaşık %25 'inin ise ilk 5 yıl içinde tedaviye ihtiyaç duymadan yaşadıkları, %40'ının ise ilk 6 ay içinde tedavi ihtiyacı duyduğu görülmüş olup bu da KLL kliniğinin heterojen yapısını göze sermiştir. Tüm hastaların yaşam süresi ortalaması $60,0 \pm 37,2$ ay, tedavisiz yaşam süresi ortalaması ise $54,5 \pm 36,8$ ay ve tedaviye ihtiyaç duyana kadar geçen süre ortalaması $34,4 \pm 38,8$ ay olarak bulunmuştur. Demir ve ark. çalışmasında ise 114 hastanın ortalama yaşam süresi 92,8 ay bulunmuştur. Tedaviye ihtiyaç duyana kadar geçen süre tedavi alanlar için 15,5 ay iken hiç tedavi almayan hastalarda 121,6 ay olarak hesaplanmıştır (283). Kocaeli Üniversitesi kapsamında yapılan bir diğer çalışmada ise tüm hastalar için ortalama toplam sağ kalım süresi $77,78 \pm 5,46$ ay olarak, tedaviye ihtiyaç duyana kadar geçen süre ortalaması ise $73,89 \pm 6,47$ ay olarak hesaplanmıştır (320). Bizim çalışmamızda ortalama yaşam süresi ve tedaviye ihtiyaç duyana kadar geçen sürenin göreceli literatür çalışmalarına göre kısa oluşu; hastaların asemptomatik olması nedeniyle kliniğimize geç başvurmasına veya asemptomatik lenfositozun uygun sevk zincirine göre 3. basamağa yönlendirilmemesine veya mean yaş ortalamasına, hastaların ECOG'una ve komorbiditelerine bağlayabiliriz.

Çalışmamızda tedavi alan hastalar ile almayan hastalar karşılaştırıldığında ortalama sağkalımlarında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,553$). Tedavi alanların ortalama yaşam süresi $61,4 \pm 37,3$ ay iken, tedavi almayanların ortalama yaşam süresi $58,3 \pm 37,2$ ay olarak hesaplanmıştır. Ancak çalışmamızdan farklı olarak Demir ve ark. yaptığı çalışmada bu değerlerle tedavi alan hastalar için 74,9 ay (OS), tedavisiz grupta 121,6 ay (OS) olarak bulunmuştur (283). Kocaeli Üniversitesi kapsamında yapılan bir

diğer çalışmada ise, tedavi ihtiyacı duyan 32 hastanın ortalama sağkalım mean değeri $54,39 \pm 6,62$ ay, tedavi almayan 64 hastanın ortalama sağkalım süresinin mean ortalaması $85,21 \pm 5,95$ olarak bulunmuştur (320). Çalışmamızda, tedavi alanların ortalama yaşam süresi almayanlardan uzun görülmesinin en önemli etmenlerden birisi yaş ve komorbidite göz önünde tutularak kemoterapi almaya uygun olmayan düşük kesimin yaşam sürelerinin kısa olması, tedavi almayacak kadar erken evre ve iyi olan KLL hastalarının ortalama yaşam sürelerini aşağı çekmiş olmasından kaynaklanabilir. Literatürdeki bu farklılıklar ise heterojen seyirli hastalığın bir kanıtı niteliğindedir.

İlk basamak tedavide sık kullanılan rejimler olan R-FC ve RB tedavilerini alan ECOG, komorbidite ve mean yaş ortalamalarında birbirine göre farklılık olmayan hastaların iki ayrı grup olarak ortalama yaşam süresi, progresyonsuz yaşam süresi ve tedavisiz yaşam süreleri incelendiğinde; bizim çalışmamızda R-FC alanların, genel ortalama yaşam süresi 61,4 ay iken, PFS 'si 31.6 ay tedavisiz yaşam süresi ise 56.1 ay olarak tespit edilmiştir. Uluslararası bir çalışmada ise R-FC rejimi alanların ortalama yaşam süresi (OS) 85 aylıkken, medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 42 ay olarak değerlendirilmiştir (312). Tam ve ark. R-FC rejiminin uzun dönem sonuçlarının incelendiği 300 hastayı içeren çalışmalarında progresyona kadar geçen medyan süre 80 ay olarak hesaplanmıştır (179). Yine Alman bir grup araştırmacının (GCLLSG) yaptığı başka bir randomize çalışmada, R-FC ve FC tedavileri karşılaştırılmış; ECOG'ları tedavi almaya müsait, yaşları 30 ile 81 arasında değişen tedavi almış 817 olgunun sonuçları karşılaştırılmış, R-FC için medyan PFS 51,8 ay, FC için medyan PFS 32,8 ay tespit edilmiştir (251).

Yine çalışmamızda; RB alanların, genel ortalama yaşam süresi 64,1 ay iken, PFS'si 18,4 ay ve tedavisiz yaşam süresi 47,7 aydır. Uluslararası literatüre bakıldığında Michallet ve ark. RB ve R-KLORAMBUSİL karşılaştırdıkları çalışmada birinci basamakta RB alan 178 hastanın PFS değeri 39,2 ay olarak bulunmuştur (313). Diğer bir çalışmada birinci basamak tedavide RB rejimi alan 117 hastada PFS medyan ortalaması 33,9 ay tespit edilmiş olup 27 aylık medyan takip süresi boyunca, olguların %90,5'i yaşamıştır (314). Bizim çalışmamızdan düşük ortalama yaşam süresi ve PFS değeri, RB ve RFC alan hastalarımızın sayı azlığından, hastaların komorbidite ve ECOG durumlarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda median yaş ve komorbiditeleri göz önünde bulundurularak; iki popülasyon arasında tedavi ihtiyacı süresi ($p=1,000$), yaşam süresi ($p=0,143$), progresyonsuz yaşam süresi ($p=0,075$) ve tedavisiz yaşam süresi ($p=0,158$) karşılaştırıldığında R-FC ile RB kemoterapilerinin sağkalım üzerine etkilerinde anlamlı farklılık görülmemekle beraber R-FC PFS 31,6 ay RB PFS 18,4 ay olarak bulunmuştur. Eichhorst ve ark. toplam 564 KLL hastası üzerinde yaptığı çalışmada ise R-FC alanlar ile RB alanların OS ve PFS değerlerinde hiçbir fark gözlenmemiştir. (36 aylık ortalama sağkalım; FCR için %90,6 ve BR için %92,2 olarak hesaplanmıştır), Medyan PFS ise, R-FC kolunda 53,7 ay ve BR kolunda 43,2 ay olarak hesaplanmış ancak istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. RFC tedavisi alanlar ile RB tedavisi alanlar arasında sitopeni komplikasyon sıklığı dışında sağkalımda anlamlı farklılık görülmediği saptanmıştır (314).

Alman bir grup araştırmacının (GCLLSG) yaptığı CLL10 araştırmasında, RB veya RFC tedavileri verilmiş 561 hastada, 37,1 aylık medyan takip süresinin ardından; RB tedavisi alanlar için 41,7 ay medyan PFS, RFC tedavisi alanlar için 55,2 ay medyan PFS hesaplanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda; ECOG evresi düşük fit hastalarda, RB ve R-FC tedavi yanıtları değerlendirildiğinde R-FC rejiminin CR oranı yüksek olup yüksek MRD negatifliği görülmüştür. Ek olarak istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile bizim çalışmamıza benzer şekilde RFC rejiminin mean ortalama PFS değerinin RB tedavisi alan hastaların mean PFS'sinden daha uzun olması R-FC'nin RB'ya göre tercihinin bir sebebi olduğu düşünülmektedir. Özellikle genç ve fit grupta yapılan çalışmalar ve etkinlik göz önünde bulundurularak R-FC kemoimmünoterapisi kullanıma sıklıkla devam ederken; Alman KLL grubu RB kemoterapisini özellikle 70 yaş üstü veya komorbiditesi ve ECOG düzeyi yüksek hastalara önermektedir. Neden olarak ise R-FC kemoimmünoterapisi sonrası sıkça görülen nötröpeninin yaşlılarda ve fit olmayanlarda yaratmış olduğu komplikasyonlar gösterilmiştir (314, 315–317). Yine başka bir çalışmada, R-FC tedavisinin uzun vadedeki sonuçları incelenmiş, bu çalışmada olguların %19'unda dirençli sitopeni saptanmıştır (179). Sitopeni açısından bir başka çalışmada ise FC ve RFC tedavisi alan hastalarda %43 oranında dirençli sitopeni tespit edilmiş, ancak sitopeni oluşum riski bazında iki rejim arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (318). RFC rejiminin yaygın komplikasyonunu olarak miyelosupresyon sonucu oluşan sitopeni varlığını destekleyen birçok çalışma vardır (319). Bizim çalışmamızda ise R-FC veya RB alan hastaların sağkalım karşılaştırması literatür ile benzer olmakla beraber, RB alan hasta

sayısının az oluşu ve RB alan 11 hastadan 3 tanesinin halen tedavi sürecinde oluşu tedavi sonrası sitopeni insidansını belirlenmesini zorlaştırmıştır.

Alman bir grup araştırmacının yaptığı CLL8 çalışmasında IgHV geni mutant olan, Del(11q) veya trizomi 12 görülen, MRD negatifliği yüksek olan bir grup hastada R-FC tedavisi sonrası remisyonda uzama ve yüksek ortalama sağkalım sonuçları elde edilmiştir (177,252)(254). Bu çalışmaya eş değer bir başka çalışmada ise, R-FC alan IgHV gen mutasyonu olan hastalarda 10,4 yılı aşan bir süreçte relaps görülmemiş ve bu hastaların PFS grafiğine baktığımızda eğride plato görülmüştür(252, 253). R-FC rejiminin IgHV mutasyonuna göre sağkalıma etkisini araştıran bir başka çalışmada 12,8 yıllık medyan hasta takibinde PFS %30,9 olup medyan PFS, 6.4 yıl olarak hesaplanmıştır ancak IgHV mutasyonu pozitif olanlarda bu ortalama 12,8 yıllık PFS %53,9 iken ve mutasyona uğramamış IGHV negatif olan hastalar için %8,7 olarak hesaplanması RFC rejiminin IgHV negatif olan yani 17 p mutasyon ihtimali yüksek olan hastalarda sağkalıma etkisinin düştüğü ifade edilmiş ve bu hastalarda hedefe yönelik tedaviler önerilmiştir (253). Burada ki gibi literatürde bulunan kemoimmünoterapilerin IgHV unmutant yani CD 38 pozitifliği ve 17 p delesyon ihtimali yüksek olan hastalarda sağkalıma etkilerinin düşük olduğunu ifade eden çalışmalar bulunmaktadır (6–9).

Bu noktadan yola çıkarak, bir problem durumu olarak ayrıca eklemek istediğimiz önemli nokta şu ki; çalışmamızda birinci basamak tedavi olarak ülkemizde ve dünyada en üst sırada tercih edilen özellikle fit hasta grubunda R-FC, 70 yaş üstü komorbid hasta grubunda ise var olan sitopeni riski nedeniyle tercih edilen RB kemoimmünoterapileri ele alınarak, bu tedavilerin yanıtlarının CD38 sayısına göre analiz etmemizdeki amaç; CD 38 pozitifliğine göre sağkalım ve tedavi yanıtlarında ki değişim durumunu görmektir. Önce de belirttiğimiz gibi; çalışmamızda, CD38 sayısına göre birinci basamakta R-FC ve RB alan hastaların PFS değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık görülmemiştir. Trendi yükselen bir prognostik belirteç olan CD38'in prediktif belirteç olabilme ihtimali üzerinde duran araştırmalar; CD38' in, tedavi algoritması ve hasta prognozunu en baştan etkileyen IgHV mutasyonu arasında ters korelasyondan bahsederek; yapılan çalışmalar ile CD38 mutasyonunun IgHV unmutasyonu ile korele olduğunu, kötü prognoz ve hatta 17 p delesyon varlığının bir habercisi olabileceğini literatüre kazandırmışlardır (6–9). Ancak, korelasyon mükemmel olmadığını; ek olarak, CD 38 pozitifliğini belirlemek için en iyi eşik değerin belirsiz olduğunu ve IgHV mutasyon durumu sabit kalırken CD38

seviyelerinin zamanla değişebileceği de ifade edilmiştir(185, 309). IgHV mutasyonu birinci basamak tedavide ilk basamak rejimin belirlenmesinde rol oynayan genel geçer bir sitogenetik belirteçtir. Yapılan alışmalar gösteriyor ki; IgHV mutasyon varlığı bir diğer kanıtı olan CD38 oranı, IgHV mutasyonun yokluğu ve hastanın prognozu hakkında klinisyene yn verebileceği hakkında araştırmalar önemini korumaya devam edecektir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

KLL daha sık olarak nüfusun yaşlı kesiminde görülen ancak genç yaşta da ortaya çıkabilen, lenfoproliferatif bir malignite olup heterojen bir kliniğe sahip olduğu gibi sağkalım oranları da bu kliniğe göre çok değişken seyredebilmektedir. KLL’de tedavisiz izlenebilen ve sağ kalımı normal popülasyona göre benzer olan hasta grubunun yanında, tedavi alan ve komplikasyonlar ile morbidite ve mortalitesi yüksek seyreden hastaların varlığı hastalık seyrinin önceden belirlenmesi, hazırlıklı olunması adına evre ve prognostik faktörlerin önemini artırmıştır.

Çalışmamızda önemli bir prognostik faktör olan CD38’in sağkalım ve tedavi yanıtları üzerindeki etkisi incelenmiştir ve cut off eşik değeri %30 olarak belirlenmiştir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm hastaların ortalama sağkalım ve tedavi ihtiyacı duyana kadar geçen süreleri karşılaştırıldığında, CD38 pozitif ve negatif olan grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedavi yanıtları ile ilişkisi incelendiğinde, özellikle birinci basamakda R-FC ve RB tedavisi alanların progresyonsuz yaşam süreleri ve tüm hastaların tedavisiz yaşam süreleri CD38’e göre karşılaştırıldığında yine anlamlı sonuç elde edilememiştir.

Çalışmamızda CD 38’e göre sağkalım ve tedavi yanıtları arasında anlamlı korelasyon görülmemesi; vaka sayısının az oluşuna, heterojen vaka gruplarına ve hastanın tedaviye verdiği yanıtı etkileyebilecek ECOG, komorbidite gibi faktörlerin gruplar arasında denkliğinin olmamasına bağlanabilir.

CD 38 oranı literatürde halen önemini koruyan ve çok sık çalışmalar yapılan önemli bir prognostik belirteçdir. Klinik pratikte hızlı, etkin ve düşük maliyetle tespit edilmesi, kullanım kolaylığı vermektedir. Sonraki yapılacak çalışmalara yön vermesi açısından; bu ve benzeri çalışmalar yapılırken; hastanın sağkalımını ve tedaviye verdiği yanıtı etkileyebilecek ECOG, komorbidite gibi faktörlerin gruplar arasında denk tutularak, geniş çapda homojen vaka grupları oluşturulmalı ve prognostik faktör olarak CD38 düzeyinin zamanla değişebileceği göz önünde bulundurularak her hastada tanı anında ve tedavi sırasında ve ya tedavi sonrasında olmak üzere CD38 düzey tayinlerinin yapılması KLL hastalarının prognoz tayinini yapmada ve tedavi yanıtını değerlendirmede faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. İşleyen E, Karakuş S, Şahin Fİ, Çelik ZY. Kronik Lenfositik Lösemi Tanılı Hastalarda Prognostik Faktörlerin Klinik Bulgular. *LLM Dergi*, 2021; 5: 34-43
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating J M, Montserrat E, Rai KR, Kipps TJ. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood*, 2008;111: 5446–56.
3. The 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: 779–90.
4. Montserrat E, Montserrat E. New Prognostic Markers in CLL. *Hematology*, 2006: 279–84.
5. Thomas R, Ribeiro I, Shepherd P, Johnson P, Cook M, Lakhani A, Kaczmarski R, Carrington P, Catovsky D .Spontaneous clinical regression in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*, 2002 116: 341–5.
6. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, Buchbinder A Budman D,Dittmar K, Kolitz J, Lichtman S M, Schulman P, Vinciguerra V P, Rai K R, Ferrarini M, Chiorazzi N. Ig V Gene Mutation Status and CD38 Expression As Novel Prognostic Indicators in Chronic. Lymphocytic LeukemiaPresented in part at the 40th Annual Meeting of The American Society of Hematology, held in Miami Beach, 1998. *Blood*, 94:1840–7.
7. Hamblin TJ, Orchard JA, Gardiner A, Oscier DG, Davis Z, Stevenson FK. Immunoglobulin V genes and CD38 expression in CLL. *Blood*, 2000; 95: 2455–7.
8. Kröber A, Seiler T, Benner A, Bullinger L, Brückle E, Lichter P, et al. VH mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2002;100:1410–6.

9. Garand R, Bataille R, Robillard N, Avet-Loiseau H, Penther D, Harousseau JL, et al. CD38 expression and secondary 17p deletion are important prognostic factors in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* ,2002;116:142–50
10. Molica S, Mauro FR, Callea V, Giannarelli D, Lauria F, Rotoli B, Cortelezzi A, Liso V, Foa R. The utility of a prognostic index for predicting time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia: the GIMEMA experience. *Haematologica*, 2010;95:464.
11. Goede V, Hallek M. Optimal pharmacotherapeutic management of chronic lymphocytic leukaemia: Considerations in the elderly. *Drugs Aging* 2011; 28: 163–76.
12. Ferrajoli A, Keating MJ, O’Brien SM. Chronic Lymphocytic Leukemia: Molecular Genetics, Biology, Diagnosis, and Management. Totowa, NJ: Humana Press, Inc.; 2003
13. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72:7–33.
14. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Haematol*, 2011;105:1684–92.
15. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, *Cancer Causes Control*, 2008;19:379–90.
16. Coombs CC, Rassenti LZ, Falchi L, Slager SL, Strom SS, Ferrajoli A, Weinberg JB, Kipps TJ, Lanasa MC. Single nucleotide polymorphisms and inherited risk of chronic lymphocytic leukemia among African Americans. *Blood*, 2012, 120:1687–90.
17. Blair A, White DW. Leukemia cell types and agricultural practices in Nebraska. *Arch Environ Health* 1985 ;40:211–4.
18. Burmeister LF, Lier SFV, Isacson P. Leukemia and farm practices in Iowa. *Am J Epidemiol*. 1982 115:720–8.

19. Talibov M, Auvinen A, Weiderpass E, Hansen J, Martinsen JI, Kjaerheim K, Tryggvadottir L, Pukkala E. Occupational solvent exposure and adult chronic lymphocytic leukemia: No risk in a population-based case-control study in four Nordic countries. *Int J Cancer*, 2017; 141:1140–1147
20. Diehl LF, Kamell LH, Menek HR. The National Cancer Data Base report on age, gender, treatment, and outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1999;86:2684–2692
21. Call TG, Phyllis RL, Noel P, Habermann TM, Beard CM, O’Fallon WM, Kurland LT. Incidence of chronic lymphocytic leukemia in Olmsted County, Minnesota, 1935 through 1989, with emphasis on changes in initial stage at diagnosis. *Mayo Clin Proc*; 1994. 69: 323-328,
22. Silberstein L E Hematology Basic Principles And Practice, (eds) Hoffman R, Benz E. J, Silberstein L E. Heslop H, Weitz J, 6nded, Elsevier Saunders Press 2012. 1244-1265
23. Capalbo S, Trerotoli P, Ciancio A, Battista C, Serio G, Liso V. Increased risk of lymphoproliferative disorders in relatives of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: Relevance of the degree of familial linkage. *Eur J Haematol*. 2000;65:114–7.
24. Rossi D, Sozzi E, Puma A, de Paoli L, Rasi S, Spina V, Gozzetti A, Tassi M, Cencini E, Raspadori D, Pinto V, Bertoni F, Gattei V, Lauria F, Gaidano G, Forconi F. The prognosis of clinical monoclonal B cell lymphocytosis differs from prognosis of Rai 0 chronic lymphocytic leukaemia and is recapitulated by biological risk factors. *Br J Haematol*, 2009, 146:64–75.
25. Shanafelt TD, Kay NE, Rabe KG, Call TG, Zent CS, Maddocks K, Jenkins G, Jelinek DF, Morice WG, Boysen J, Schwager S, Bowen D, Slager SL, Hanson CA. Brief report: natural history of individuals with clinically recognized monoclonal B-cell lymphocytosis compared with patients with Rai 0 chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2009, 27:3959–3963.

26. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJM, Kwok M, Fenton JAL, Plummer M, Tute R, Owen RG, Richards SJ, Jack AS, Hillmen P. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2008, 359:575–583.
27. Fazi C, Scarfò L, Pecciarini L, Cottini F, Dagklis A, Janus A, Talarico A, Scielzo C, Sala C, Toniolo D, Caligaris-Cappio F, Ghia P. General population low-count CLL-like MBL persists over time without clinical progression, although carrying the same cytogenetic abnormalities of CLL. *Blood*, 2011, 118:6618–6625
28. Forconi F, Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. *Blood*. 2015;12:573–81.
29. Slager SL, Benavente Y, Blair A, Vermeulen R, Cerhan JR, Costantini AS, Monnereau A, Nieters A, Clavel J, Call TG, Maynadie M, Lan Q, Clarke CA, Lightfoot T, Norman AD, Sampson JN, Casabonne D, Cocco P, Sanjose S. Medical History, Lifestyle, Family History, and Occupational Risk Factors for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014. 2014:41-51.
30. Marcucci F, Mele A. Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities. *Blood*, 2011 117:1792–8.
31. Soneji S, Huang S, Loose M, Donaldson IJ, Patient R, Göttgens B, et al. Inference, Validation, and Dynamic Modeling of Transcription Networks in Multipotent Hematopoietic Cells. *Ann N Y Acad Sci*, 2007,1106:30–40.
32. Medina KL, Singh H. Genetic networks that regulate B lymphopoiesis. *Curr Opin Hematol*, 2005;12:203–9.
33. LeBien T W, Tedder T F, B Lymphocytes: How They Develop And Function. *Blood*. 2008, 112: 1570–1580.
34. Ghia P, Caligaris-Cappio F. Monoclonal B-cell lymphocytosis: right track or red herring? *Blood*, 2012 119:4358–62.

35. Rai K R, Stilgenbauer S, Pathogenesis of CLL-SLL . *UpToDate*. IN:Larson R A (EDS). 2021
36. Fais F, Ghiotto F, Hashimoto S, Sellars B, Valetto A, Allen SL, Schulman P, Vinciguerra VP, Rai K, Rassenti LZ, Kipps TJ, Dighiero G, Schroeder HW, Ferrarini M, Chiorazzi N. Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. *J Clin Invest*, 1998, 102:1515–1525.
37. Damle RN, Ghiotto F, Valetto A, Albesiano E, Fais F, Yan XJ, Sison CP, Allen SL, Kolitz J, Schulman P, Vinciguerra VP, Budde P, Frey J, Rai KR, Ferrarini M, Chiorazzi N. B-cell chronic lymphocytic leukemia cells express a surface membrane phenotype of activated, antigen-experienced B lymphocytes. *Blood*, 2002, 99:4087–4093.
38. Stevenson FK, Caligaris-Cappio F. Chronic lymphocytic leukemia: revelations from the B-cell receptor. *Blood*, 2004, 103:4389–95.
39. Kipps TJ, Tomhave E, Chen PP, Carson DA. Autoantibody-associated kappa light chain variable region gene expressed in chronic lymphocytic leukemia with little or no somatic mutation. Implications for etiology and immunotherapy. *J Exp Med* 1988;167:840–52
40. Kipps TJ, Tomhave E, Pratt LF, Duffy S, Chen PP, Carson DA. Developmentally restricted immunoglobulin heavy chain variable region gene expressed at high frequency in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989, 86:5913–7.
41. Seifert M, Sellmann L, Bloehdorn J, Wein F, Stilgenbauer S, Dürig J, Küppers R. Cellular origin and pathophysiology of chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med* ,2012. 209:2183–2198.

42. Messmer BT, Albesiano E, Messmer D, Chiorazzi N. The pattern and distribution of immunoglobulin VH gene mutations in chronic lymphocytic leukemia B cells are consistent with the canonical somatic hypermutation process. *Blood*. 2004; 103:3490–5.
43. Lanasa MC. Novel Insights into the Biology of CLL. *Hematology*, 2010:70–6.
44. Stevenson FK, Krysov S, Davies AJ, Steele AJ, Packham G. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2011, 118:4313–20.
45. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig VH Genes Are Associated With a More Aggressive Form of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*, 1999; 94:1848–54.
46. Shanafelt TD, Geyer SM, Kay NE. Prognosis at diagnosis: integrating molecular biologic insights into clinical practice for patients with CLL. *Blood*, 2004, 103:1202–10.
47. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, Chen L, Keating MJ, Gribben JG, Neuberg DS, Flinn LW, Rai KR, Byrd JC, Kay NE, Greaves A, Weiss A, Kipps TJ. ZAP-70 Compared with Immunoglobulin Heavy-Chain Gene Mutation Status as a Predictor of Disease Progression in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2009. 351:893–901.
48. Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Wiestner A, Rosenwald A, Thomas PW, Hamblin TJ, Staudt LM, Oscier DG. ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *The Lancet*, 2004. 363:105–111.
49. Gitendra Wickremasinghe R, Prentice AG, Steele AJ. Aberrantly activated anti-apoptotic signalling mechanisms in chronic lymphocytic leukaemia cells: clues to the identification of novel therapeutic targets. *Br J Haematol*, 2011. 153:545–56.
50. Dighiero G, Travade P, Chevret S, Fenaux P, Chastang C, Binet JL. B-cell chronic lymphocytic leukemia: present status and future directions. French Cooperative Group on CLL. *Blood*. 1991, 78:1901–14.
51. Hanada M, Delia D, Aiello A, Stadtmauer E, Reed JC. Bcl-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1993, 82:1820–8.

52. Papakonstantinou G, Verbeke C, Hastka J, Bohrer M, Hehlmann R. Bcl-2 expression in non-Hodgkin's lymphomas is not associated with bcl-2 gene rearrangements. *Br J Haematol*, 2001 113:383–90.
53. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, Aldler H, Rattan S, Keating M, Rai K, Rassenti L, Kipps T, Negrini M, Bullrich F, Croce CM. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci*, 2002;99:15524–15529.
54. Herishanu Y, Pérez-Galán P, Liu D, Biancotto A, Pittaluga S, Vire B, Gibellini F, Njuguna N, Lee E, Stennett L, Raghavachari N, Liu P, McCoy JP, Raffeld M, Stetler-Stevenson M, Yuan C, Sherry R, Arthur DC, Maric I, White T, Marti GE, Munson P, Wilson WH, Wiestner A. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappaB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2011, 117:563–574.
55. Kitada S, Andersen J, Akar S, Zapata JM, Takayama S, Krajewski S, Wang HG, Zhang X, Bullrich F, Croce CM, Rai K, Hines J, Reed JC. Expression of Apoptosis-Regulating Proteins in Chronic Lymphocytic Leukemia: Correlations With In Vitro and In Vivo Chemoresponses. *Blood*. 1998. 91:3379–3389.
56. McConkey DJ, Chandra J, Wright S, Plunkett W, McDonnell TJ, Reed JC, Keating M. Apoptosis sensitivity in chronic lymphocytic leukemia is determined by endogenous endonuclease content and relative expression of BCL-2 and BAX. *J Immunol*, 1996;156: 2624-2630.
57. Meinhardt G, Wendtner CM, Hallek M. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia: factors and signaling pathways regulating cell growth and survival. *J Mol Med*, 1999, 77:282–93.
58. Faderl S, Coutre S, Byrd JC, Dearden C, Denes A, Dyer MJS, Gregory SA, Gribben JG, Hillmen P, Keating M, Rosen S, Venugopal P, Rai K. The evolving role of Alemtuzumab in management of patients with CLL. *Leukemia*, 2005, 19:2147–2152.

59. 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. 99:2969–76.
60. Barragán M, Campàs C, Bellosillo B, Gil J. Protein Kinases in the Regulation of Apoptosis in B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2009 44:1865–70.
61. Furman RR, Asgary Z, Mascarenhas JO, Liou HC, Schattner EJ. Modulation of NF- κ B Activity and Apoptosis in Chronic Lymphocytic Leukemia B Cells. *J Immunol*, 2000. 164:2200–6.
62. Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, di Leva G, Shimizu M, Wojcik SE, Lorio MV, Visone R, Sever NI, Fabbri M, Luliano R, Palumbo T, Pichiorri F, Roldo C, Garzon R, Sevignani C, Rassenti L, Alder H, Volinia S, Liu C, Kipps TJ, Negrini M, Croce CM. A MicroRNA Signature Associated with Prognosis and Progression in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2005. 353:1793–1801.
63. Calin GA, Croce CM. Genomics of Chronic Lymphocytic Leukemia MicroRNAs as New Players With Clinical Significance. *Semin Oncol*, 2006;33:167–73.
64. Hockenbery D, Nuñez G, Millman C, Schreiber RD, Korsmeyer SJ. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature*. 1990. 348:334–6.
65. Borche L, Lim A, Binet J, Dighiero G. Evidence That Chronic Lymphocytic Leukemia B Lymphocytes Are Frequently Committed to Production of Natural Autoantibodies. *Blood*. 1990;76:562–9.
66. Bröker BM, Klajman A, Youinou P, Jouquan J, Worman CP, Murphy J, Mackenzie L, Quartey-Papafio R, Blaschek M, Collins P, Lal S, Lydyard PM. Chronic lymphocytic leukemic (CLL) cells secrete multispecific autoantibodies. *J Autoimmun*. 1988;1:469–481.
67. Hall AM, Vickers MA, McLeod E, Barker RN. Rh autoantigen presentation to helper T cells in chronic lymphocytic leukemia by malignant B cells. *Blood*. 2005; 105:2007–15.

68. Kipps TJ, Carson D. Autoantibodies in chronic lymphocytic leukemia and related systemic autoimmune diseases. *Blood*. 1993 ;81: 2475-2487
69. Plater-Zyberk C, Maini RN, Lam K, Kennedy TD, Janossy G. A rheumatoid arthritis b cell subset expresses a phenotype similar to that in chronic lymphocytic leukemia. *Arthritis Rheum*,1985 28:971–6.
70. Shanafelt TD, Witzig TE, Fink SR, Jenkins RB, Paternoster SF, Smoley SA, Stockero KJ, Nast DM, Flynn HC, Tschumper RC, Geyer S, Zent CS, Call TG, Jelinek DF, Kay NE, Dewald GW. Prospective evaluation of clonal evolution during long-term follow-up of patients with untreated early-stage chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2006. 24:4634–41.
71. Fegan C, Robinson H, Thompson P, Whittaker J A, White D. Karyotypic evolution in CLL: identification of a new sub-group of patients with deletions of 11q and advanced or progressive disease. *Leukemia*, 1995; 9:2003-8.
72. Peterson LC, Lindquist LL, Church S, Kay NE. Frequent clonal abnormalities of chromosome band 13q 14 in b-cell chronic lymphocytic leukemia: Multiple clones, subclones, and nonclonal alterations in 82 midwestern patients. *Genes Chromosomes Cancer*, 1992. 4:273–80.
73. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, Aldler H, Rattan S, Keating M, Rai K, Rassenti L, Kipps T, Negrini M, Bullrich F, Croce CM. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci*. 2002 99, 15524-15529.
74. Klein U, Lia M, Crespo M, Siegel R, Shen Q, Mo T, Ambesi-Impiombato A, Califano A, Migliazza A, Bhagat G, Dalla-Favera R. The DLEU2/miR-15a/16-1 cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Cell*. 2010. 17:28–40.
75. Monni O, Knuutila S. 11q Deletions in Hematological Malignancies. *Leuk Lymphoma*, 2009. 40(3–4):259–66.

76. Aalto Y, El-Rifai W, Vilpo L, Ollila J, Nagy B, Vihinen M, Vilpo J, Knuutila S. Distinct gene expression profiling in chronic lymphocytic leukemia with 11q23 deletion. *Leukemia*, 2001, 15:1721–1728.
77. Brynes RK, McCourty A, Sun NCJ, Koo CH. Trisomy 12 in Richter's Transformation of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Am J Clin Pathol*, 1995, 104:199–203.
78. Dierlamm J, Michaux L, Criel A, Wlodarska I, van den Berghe H, Hossfeld DK. Genetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia and their clinical and prognostic implications. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;94:27–35.
79. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, Stewart C, Reiter JG, Bahlo J, Kluth S, Bozic I, Lawrence M, Böttcher S, Carte SL, Cibulskis K, Mertens D, Sougnez CL, Rosenberg M, Hess JM, Edelman J, Kless S, Kneba M, Ritgen M, Fink A, Fischer K, Gabriel S, Lander ES, Nowak MA, Döhner H, Hallek M, Neuberg D, Getz G, Stilgenbauer S, Wu CJ. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature*, 2015. 526:525–530.
80. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, Robak T, Seymour JF, Kipps TJ. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*, 2018, 131:2745–2760.
81. Scielzo C, Frenquelli M, Muzio M, Bertilaccio MTS, Dagklis A, Caligaris-Cappio F, Ghia P. Chronic lymphocytic leukemia: an enigma for both the clinician and the immunologist. *Haematol Meet Rep*, 2009, 1.
82. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1975. 46:219–34.
83. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, Vaugier G, Potron G, Colona P, Oberling F, Thomas M, Tchernia G, Jacquillat C, Boivin P, Lesty C, Duault MT, Monconduit M, Belabbes S, Gremy F. A New Prognostic Classification of Chronic Lymphocytic Leukemia Derived from a Multivariate Survival Analysis. *Cancer*, 1981; 48, 198-206.

84. Agnew KL, Ruchlemer R, Catovsky R, Matutes E, Bunker CB. Cutaneous findings in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol*, 2004;150:1129–35.
85. Lazarian G, Munger M, Quinquenel A, Dilhuydy MS, Veronese L, Luque Paz D, Guieze R, Ledoux-Pilon A, Paillassa J, Merabet F, Vial JP, Bidet A, Rascalou AW, Broseus J, Ross-Weil D, Lavaud A, Molina L, Laribi K, Hivert B, Friedrich C, Carpentier B, Ysebaert L, Neste E, Willems L, Corby A, Poulain S, Eclache V, Maubec E, Martin A, Feugier P, Delmer A, Baran-Marszak F, Lepretre S, Cymbalista F. Clinical and biological characteristics of leukemia cutis in chronic lymphocytic leukemia: A study of the French innovative leukemia organization (FILO). *Am J Hematol*, 2021 9, E353-E356.
86. Baer MR, Stein RS, Dessypris EN. Chronic Lymphocytic Leukemia With Hyperleukocytosis The Hyperviscosity Syndrome. *Cancer*, 1985.56:2865-2869,
87. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016. 127:2375–2390.
88. Poitou-Verkinder AL, Francois A, Drieux F, Lepretre S, Legallicier B, Moulin B, Godin M, Guerrot D. The Spectrum of Kidney Pathology in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma: A 25-Year Multicenter Experience. *PLoS One*, 2015, 10.
89. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, Vaugier G, Potron G, Colona P, Oberling F, Thomas M, Tchernia G, Jacquillat C, Boivin P, Lesty C, Duault MT, Monconduit M, Belabbes S, Gremy F. A New Prognostic Classification of Chronic Lymphocytic Leukemia Derived from a Multivariate Survival Analysis. *Cancer* 1981. 48, 198-206.
90. Diehl LF, Ketchum LH. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol*, 1998, 25:80–97.
91. Zent CS, Kay NE. Autoimmune Complications in Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL). *Best Pract Res Clin Haematol*. 2010;23:47–59.

92. Dearden C. Disease-Specific Complications of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology*, 2008 2008:450–6.
93. Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, Koller C, Beran M, Robertson LE, Freireich EJ, Estey E, Kantarjian H. Long-Term Follow-Up of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Receiving Fludarabine Regimens as Initial Therapy. *Blood*, 1998, 92:1165–1171.
94. 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;174:767–75.
95. Melo J v., Catovsky D, Galton DAG. Chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia: a clinicopathological reappraisal. *Blood Cells*. 1987. 12:339–53.
96. Visco C, Ruggeri M, Evangelista ML, Stasi R, Zanotti R, Giaretta I, Ambrosetti A, Madeo D, Pizzolo G, Rodeghiero F. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2008, 111:1110–1116.
97. Parikh SA, Leis JF, Chaffee KG, Call TG, Hanson CA, Ding W, Chanan-Khan AA, Bowen D, Conte M, Schwager S, Slager SL, Van Dyke DL, Jelinek DF, Kay NE, Shanafelt TD. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia: Natural history, clinical correlates, and outcomes. *Cancer*. 2015, 121:2883–2891.
98. Tsai HT, Caporaso NE, Kyle RA, Katzmman JA, Dispenzieri A, Hayes RB, Marti GE, Albitar M, Ghia P, Rajkumar SV, Landgren O. Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. *Blood*. 2009, 114:4928–32.
99. Maurer MJ, Cerhan JR, Katzmman JA, Link BK, Allmer C, Zent CS, Call TG, Rabe KG, Hanson CA, Kay NE, Slager SL, Witzig TE, Shanafelt TD. Monoclonal and polyclonal serum free light chains and clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2011, 118:2821–2826.

100. Hematoloji Atlası [Internet]. [cited 2022 Apr 5]. Available from: https://hematolojiatlasi.com/atlas_content.php?id=50
101. Kern W, Bacher U, Schnittger S, Dicker F, Alpermann T, Haferlach T. Flow cytometric identification of 76 patients with biclonal disease among 5523 patients with chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL) and its genetic characterization. *Br J Haematol*, 2014, 164:565–569.
102. Ben-Ezra J, Burke JS, Swartz WG, Brownell MD, Brynes RK, Hill LR, et al. Small lymphocytic lymphoma: a clinicopathologic analysis of 268 cases. *Blood*. 1989. 73:579-87.
103. Kay NE, Ranheim EA, Peterson LC. Tumor Suppressor Genes and Clonal Evolution in B-CLL. *Leuk Lymphoma*, 2009, 18:41–9.
104. Nowakowski GS, Hoyer JD, Shanafelt TD, Geyer SM, LaPlant BR, Call TG, et al. Using Smudge Cells on Routine Blood Smears to Predict Clinical Outcome in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Universally Available Prognostic Test. *Mayo Clin Proc*, 2007;82:449–53.
105. Rawstron AC, Villamor N, Ritgen M, Böttcher S, Ghia P, Zehnder JL, Lozanski G, Colomer D, Moreno C, Geuna M, Evans PAS, Natkunam Y, Coutre SE, Avery ED, Rassenti LZ, Kipps TJ, Caligaris-Cappio F, Kneba M, Byrd JC, Hallek MJ, Montserrat E, Hillmen P. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia*, 2007, 21:956–64.
106. Ranheim EA, Cantwell MJ, Kipps TJ. Expression of CD27 and its Ligand, CD70, on Chronic Lymphocytic Leukemia B Cells. *Blood*, 1995, 85:3556–3565.
107. Damle RN, Ghiotto F, Valetto A, Albesiano E, Fais F, Yan XJ, Sison CP, Alllen SL, Kolitz J, Schulman P, Vinciguerra VP, Budde P, Frey J, Rai KR, Ferrarini M, Chiorazzi N. B-cell chronic lymphocytic leukemia cells express a surface membrane phenotype of activated, antigen-experienced B lymphocytes: Presented in part at the 42nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 1-5, 2000, San Francisco, CA. *Blood*, 2002, 99:4087–93.

108. Kipps TJ, Carson D. Autoantibodies in chronic lymphocytic leukemia and related systemic autoimmune diseases. *Blood*, 1993, 81, 2475.
109. Caligaris-Cappio F. B-chronic lymphocytic leukemia: a malignancy of anti-self B cells. *Blood*, 1996, 87:2615–20.
110. Chevallier P, Penther D, Avet-Loiseau H, Robillard N, Ifrah N, Mahe B, Hamidou M, Maisonneuve H, Moreau P, Jardel H, Harousseau JL, Bataille R, Garand R. CD38 expression and secondary 17p deletion are important prognostic factors in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*, 2002. 116:142–150.
111. Oscier DG, Gardiner AC, Mould SJ, Glide S, Davis ZA, Ibbotson RE, Corcoran MM, Chapman RM, Thomas PW, Copplestone JA, Orchard JA, Hamblin TJ. Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IgHV gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors. *Blood*, 2002, 100:1177–1184.
112. Grever MR, Lucas DM, Dewald GW, Neuberg DS, Reed JC, Kitada S, Flinn IW, Tallman MS, Appelbaum FR, Larson RA, Paietta E, Jelinek DF, Gribben JG, Byrd JC. Comprehensive assessment of genetic and molecular features predicting outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia: Results from the US intergroup phase III trial E2997. *J Clin Oncol*, 2007, 25:799–804.
113. DiRaimondo F, Albitar M, Huh Y, O'Brien S, Montillo M, Tedeschi A, Kantarjian H, Lerner S, Giustolisi R, Keating M. The clinical and diagnostic relevance of CD23 expression in the chronic lymphoproliferative disease. *Cancer*, 2002, 94:1721–1730.
114. Hubmann R, Schwarzmeier JD, Shehata M, Hilgarth M, Duechler M, Dettke M, Berger R. Notch2 is involved in the overexpression of CD23 in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2002, 99:3742–3747.
115. Alfarano A, Indraccolo S, Circosta P, Minuzzo S, Vallario A, Zamarchi R, Fregonese A, Calderazzo F, Faldella A, Aragno M, Camaschella C, Amadori A, Caligaris-Cappio F. An Alternatively Spliced Form of CD79b Gene May Account for Altered B-Cell Receptor Expression in B-Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*, 1999, 93:2327–2335.

116. Geisler CH, Larsen JK, Hansen NE, Hansen MM, Christensen Lund BEB, Nielsen H, Plesner T, Thorling K, Andersen E. Prognostic importance of flow cytometric immunophenotyping of 540 consecutive patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1991, 78:1795–1802.
117. Matutes E, Polliack A. Morphological and Immunophenotypic Features of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Rev Clin Exp Hematol*. 2000, 4:22–47.
118. Alapat D, Coviello-Malle J, Owens R, Qu P, Barlogie B, Shaughnessy JD, Lorschach RB. Diagnostic Usefulness and Prognostic Impact of CD200 Expression in Lymphoid Malignancies and Plasma Cell Myeloma. *Am J Clin Pathol*, 2012, 137:93–100.
119. Fegan C, Robinson H, Thompson P, Whittaker JA, White D. Karyotypic evolution in CLL: identification of a new sub-group of patients with deletions of 11q and advanced or progressive disease. *Leukemia*, 1995, 9:2003–8.
120. Shanafelt TD, Witzig TE, Fink SR, Jenkins RB, Paternoster SF, Smoley SA, Stockero KJ, Nast DM, Flynn HC, Tschumper RC, Geyer S, Zent CS, Call TG, Jelinek DF, Kay NE, Dewald GW. Prospective Evaluation of Clonal Evolution During Long-Term Follow-Up of Patients With Untreated Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*, 2006, 24:4634–4641.
121. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, döhner K, Bentz M, Lichter P. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 2000, 343:1910–1916.
122. Puente XS, Pinyol M, Quesada V, Conde L, Ordóñez GR, Villamor N, Escaramis G, Jares P, Bea S, Gonzalez-Diza M, Bassaganyas L, Baumann T, Juan M, Lopez-Guerra M, Colomer D, Tubio MC, Lopez C, Navarro A, Tornador C, Aymerich M, Rozman M, Hernandez JM, Puente DA, Freije JM, Velasco G, Gutierrez-Fernandez A, Costa D, Carrio A, Guijarro S, Enjuanes A, Hernandez L, Yague J, Nicolas P, Romeo-Casabona CM, Himmelbauer H, Castillo E, Dohm JC, De Sanjose S, Piris MA, Alava E, Miguel JS, Royo R, Gelpi JL, Torrents D, Orozco M, Pisano DG, Valencia A, Guigo R, Bayes M, Health S, Gut M, Klatt P, Marshall j, Raine K, Stebbings LA, Futreal PA, Stratton MR, Campbell PJ, Gut I, Lopez-Guillermo A, Estivill X, Montserrat E, Lopez-Otin C, Campo E. Whole-genome

- sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*, 2011, 475:101–105.
123. Glassman AB, Hayes KJ. The value of fluorescence in situ hybridization in the diagnosis and prognosis of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*, 2005, 158:88–91.
 124. Knuutila S, Elonen E, Teerenhovi L, Rossi L, Leskinen R, Bloomfield CD, De La Chapelle A. Trisomy 12 in B Cells of Patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 1986. 314:865–869.
 125. Haferlach C, Dicker F, Schnittger S, Kern W, Haferlach T. Comprehensive genetic characterization of CLL: a study on 506 cases analysed with chromosome banding analysis, interphase FISH, IgHV status and immunophenotyping. *Leukemia*. 2007. 21:2442–2451
 126. Ouillet P, Fossum S, Parkin B, Ding L, Bockenstedt P, Al-Zoubi A, Shedden K, Malek SN. Aggressive chronic lymphocytic leukemia with elevated genomic complexity is associated with multiple gene defects in the response to DNA double-strand breaks. *Clin Cancer Res*, 2010,16:835–847.
 127. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, Aldler H, Rattan S, Keating M, Rai K, Rassenti L, Kipps T, Negrini M, Bullrich F, Croce CM. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci*, 2002, 99:15524–15529.
 128. Klein U, Lia M, Crespo M, Siegel R, Shen Q, Mo T, Ambesi-Impiombato A, Califano A, Migliazza A, Bhagat G, Dalla-Favera R. The DLEU2/miR-15a/16-1 Cluster Controls B Cell Proliferation and Its Deletion Leads to Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Cell*. 2010. 17:28–40.
 129. Tsagiopoulou M, Chapapieta V, Duran-Ferrer M, Moysiadi T, Psomopoulos F, Kollia P, Papakonstantinou N, Campo E, Stamatopoulos K, Martin-Subero JI. Chronic lymphocytic leukemias with trisomy 12 show a distinct DNA methylation profile linked to altered chromatin activation. *Haematologica*. 2020. 105:2864.

130. Khanna KK, Keating KE, Kozlov S, Scott S, Gatei M, Hobson K, Taya Y, Gabrielli B, Chan D, Lees-Miller SP, Lavin MF. ATM associates with and phosphorylates p53: mapping the region of interaction. *Nat Genet*, 1998. 20:398–400.
131. Stone RM. Prolymphocytic Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1990. 4:457–71.
132. Dearden C. How I treat prolymphocytic leukemia. *Blood*, 2012, 120:538–51.
133. Marti GE. The changing definition of CLL. *Blood*. 2009, 113:4130–4131.
134. Hillmen P, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Doehner H, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR, Kipps TJ, Hallek M. Response: Letters regarding Blood. 2008;111:5446-5456 by Hanson et al and Mulligan et al. *Blood*, 113, 6497-6498.
135. Bosch F, Jares P, Campo E, Lopez-Guillermo A, Piris MA, Villamor N, Tassies D, Jaffe ES, Montserrat E, Rozman C. PRAD-1/cyclin D1 gene overexpression in chronic lymphoproliferative disorders: a highly specific marker of mantle cell lymphoma. *Blood*, 1994 84:2726–32.
136. Alapat D, Coviello-Malle J, Owens R, Qu P, Barlogie B, Shaughnessy JD, Lorschach RB. Diagnostic Usefulness and Prognostic Impact of CD200 Expression in Lymphoid Malignancies and Plasma Cell Myeloma. *Am J Clin Pathol*, 2012, 137:93–100.
137. Pillai V, Pozdnyakova O, Charest K, Li B, Shahsafaei A, Dorfman DM. CD200 flow cytometric assessment and semiquantitative immunohistochemical staining distinguishes hairy cell leukemia from hairy cell leukemia-variant and other B-cell lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol*. 2013. 140:536–43.
138. Muntanola A, Bosch F, Arguis P, Arellano-Rodrigo E, Ayuso C, Gine E, Crespo M, Abrisqueta P, Moreno C, Cobo F, Lopez- Guillermo A, Montserrat E. Abdominal Computed Tomography Predicts Progression in Patients With Rai Stage 0 Chronic Lymphocytic Leukemia Biology of CLL View project Chronic Lymphocytic Leukemia View project Abdominal Computed Tomography Predicts Progression in Patients With Rai Stage 0 Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*, 2007, 25, 1576-1580.

139. Keating MJ, Scouros M, Murphy S, Kantarjian H, Hester J, McCredie KB, Hersh EM, Freireich EJ. Multiple agent chemotherapy (POACH) in previously treated and untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 1988, 2:157–64.
140. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M, Filella X, Pereira A, Baumann T, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood*, 2010, 116:4771–6.
141. Zent CS, Ding W, Schwager SM, Reinalda MS, Hoyer JD, Jelinek DF, Tschumper RC, Bowen DA, Call TG, Shanafelt TD, Kay NE, Slager SL. The prognostic significance of cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. *Br J Haematol*, 2008, 141:615–21.
142. Abdul Hamid G. CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: A REVIEW. *World J Pharm Res*. 2017. 6.
143. Hayes DF. Defining Clinical Utility of Tumor Biomarker Tests: A Clinician's Viewpoint. *J Clin Oncol*, 2021. 39:238–348.
144. Ballman KV. Biomarker: Predictive or Prognostic? *J Clin Oncol*, 2015. 33:3968–3971.
145. Hoehstetter MA, Busch R, Eichhorst B, Bühler A, Winkler D, Eckart MJ, Vehling-Kaiser U, Schimke H, Jager U, Hurtz HJ, Hopfinger G, Hartmann F, Fuss H, Abenhardt W, Blau I, Freier W, Müller L, Goebeler M, Wendtner CM, Bahlo J, Fischer K, Bentz M, Emmerich B, Döhner H, Hallek M, Stilgenbauer S. Early, risk-adapted treatment with fludarabine in Binet stage A chronic lymphocytic leukemia patients: results of the CLL1 trial of the German CLL study group. *Leukemia*. 2017. 31:2833–2837.
146. Hoehstetter MA, Busch R, Eichhorst B, Bühler A, Winkler D, Bahlo J, Robrecht S, Eckart MJ, Vehling-Kaiser U, Jacobs G, Jager U, Hurtz HJ, Hopfinger G, Hartmann F, Fuss H, Abenhardt W, Blau I, Freier W, müller L, Goebeler M, Wendtner C, Fischer K, Herling CD, Starck M, Bentz M, Emmerich B, Döhner H, Stilgenbauer S, Hallek M. Prognostic model for newly diagnosed CLL patients in

- Binet stage A: results of the multicenter, prospective CLL1 trial of the German CLL study group. *Leukemia*, 2020, 34:1038–1051.
147. Condoluci A, di Bergamo LT, Langerbeins P, Hoechstetter MA, Herling CD, de Paoli L, Delgado J, Rabe KG, Gentile M, Doubek M, Mauro FR, Chiodin G, Mattsson M, Bahlo J, Cutrona G, Kotaskova J, Deambrogi C, Smedby KE, Spina V, Bruscaggin A, Wu W, Moia R, Bianchi E, Gerber B, Zucca E, Gillessen S, Ghielmini M, Cavalli F, Stussi G, Hess MA, Baumann TS, Neri A, Ferrarini M, Rosenquist R, Forconi F, Foa R, Pospisilova S, Morabito F, Stilgenbauer S, Döhner H, Parikh SA, Wierda WG, Montserrat E, Gaidano G, Hallek M, Rossi D. International prognostic score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2020, 135:1859–69.
 148. Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, Levato L, Kay NE, Shanafelt TD. Chronic lymphocytic leukemia international prognostic index: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2018. 131:365–8.
 149. Parikh SA, Rabe KG, Kay NE, Call TG, Ding W, Leis JF, Kenderian SS, Muchtar E, Wang Y, Koehler AB, Schwager SM, Lesnick CE, Kleinstern G, Dyke S, Hanson CA, Braggio E, Slager SL, Shanafelt TD. The CLL International Prognostic Index predicts outcomes in monoclonal B-cell lymphocytosis and Rai 0 CLL. *Blood*, 2021, 138:149–59.
 150. Cunha-Bang CD, Christiansen I, Niemann CU. The CLL-IPI applied in a population-based cohort. *Blood*, 2016, 128:2181–2183.
 151. Gentile M, Shanafelt TD, Rossi D, Laurenti L, Mauro FR, Molica S, Cutrona G, Uccello G, Campanelli M, Vigna E, Tripepi G, Chaffee KG, Parikh SA, Bossio S, Recchia AG, Innocenti I, Pasquale R, Neri A, Ferrarini M, Gaidano G, Foa R, Morabito F. Validation of the CLL-IPI and comparison with the MDACC prognostic index in newly diagnosed patients. *Blood*, 2016, 128:2093–2095.
 152. Rozman C, Montserrat E, Rodriguez-Fernandez JM, Ayats R, Vailespp T, Parody R, Rios A, Prados D, Morey M, Gomis F. Bone marrow histologic pattern--the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood*, 1984, 64:642–648.

153. Lipshutz MD, Mir R, Rai KR, Sawitsky A. Bone marrow biopsy and clinical staging in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 1980, 46: 1422-1427.
154. Pangalis GA, Boussiotis VA, Kittas C. B-chronic lymphocytic leukemia. Disease progression in 150 untreated stage A and B patients as predicted by bone marrow pattern. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1988. 30:373–5.
155. Shanafelt TD, Geyer SM, Kay NE. Prognosis at diagnosis: integrating molecular biologic insights into clinical practice for patients with CLL. *Blood*, 2004, 103:1202–10.
156. Montserrat E, Sanchez-Bisno J, Viñolas N, Rozman C. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. *Br J Haematol*, 1986. 62:567–75.
157. Molica S, Alberti A. Prognostic Value of the Lymphocyte Doubling Time in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer*. 1987. 60, 2712-2716.
158. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA, Garcia-Manero G, Cortes J, Thomas D, Koller C, Burger J, Lerner S, Kantarjian H, Keating M. Characteristics Associated With Important Clinical End Points in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia at Initial Treatment. *J Clin Oncol*, 2009. 27:1637.
159. Gentile M, Mauro FR, Rossi D, Vincelli I, Tripepi G, Recchia AG, De Stefano L, Campanelli M, Bossio S, Morabito L, Vigna E, Gaidano G, Foa R, Morabito F. . Italian external and multicentric validation of the MD Anderson Cancer Center nomogram and prognostic index for chronic lymphocytic leukaemia patients: analysis of 1502 cases. *Br J Haematol*, 2014. 167:224–232.
160. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA, Cortes J, Thomas D, Garcia-Manero G, Koller C, Beran M, Giles F, Ravandi F, Lerner S, Kantarjian H, Keating M. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2007, 109:4679–4685.

161. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, Bauer K, Malchau G, Rabe KG, Stilgenbauer S, Döhner H, Jager U, Eckart MJ, Hopfinger G, Busch R, Fink AM, Wendtner CM, Fischer K, Kay NE, Hallek M. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014. 124:49–62.
162. Delgado J, Pratt G, Phillips N, Briones J, Fegan C, Nomdedeu J, Pepper C, Aventin A, Ayats R, Brunet S, Martino R, Valcarcel D, Milligan D, Sierra J. Beta2-microglobulin is a better predictor of treatment-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia if adjusted according to glomerular filtration rate. *Br J Haematol*, 2009, 145:801–5.
163. Grubor V, Krasnitz A, Troge JE, Meth JL, Lakshmi B, Kendall JT, Yamrom B, Alex G, Pai D, Navin N, Hufnagel LA, Lee Y, Cook K, Allen SL, Rai KR, Damle RN, Calissano C, Chiorazzi N, Wigler M, Esposito D. Novel genomic alterations and clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia revealed by representational oligonucleotide microarray analysis (ROMA). *Blood*, 2009, 113:1294–303.
164. Reddy KS. Chronic lymphocytic leukaemia profiled for prognosis using a fluorescence in situ hybridisation panel. *Br J Haematol*, 2006. 132:705–22.
165. Brown JR. The treatment of relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, 2011:110–8
166. Guenin-Macé L, Siméone R, Demangel C. Lipids of Pathogenic Mycobacteria: Contributions to Virulence and Host Immune Suppression. *Transbound Emerg Dis*, 2009, 56:255–68.
167. Guièze R, Robbe P, Clifford R, de Guibert S, Pereira B, Timbs A, Dilhuydy MS, Cables M, Ysebaert L, Burns A, Nguyen-Khac F, Davi F, Veronese L, Combes P, Garff-Tavernier M, Leblond W, Merle-Beral H, Alsolami R, Hamblin A, Mason J, Pettit A, Hillmen P, Taylor J, Knight SJL, Tournilhac O, Schuh A. Presence of multiple recurrent mutations confers poor trial outcome of relapsed/refractory CLL. *Blood*, 2015, 126:2110–7.

168. Döhner H, Fischer K, Bentz M, Hansen K, Benner A, Cabot G, Diehl D, Schlenk R, Coy J, Stilgenbauer S. p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood*, 1995, 85:1580–1590.
169. Tausch E, Schneider C, Robrecht S, Zhang C, Dolnik A, Bloehdorn J, Bahlo J, Al-Sawaf O, Ritgen M, Fink AM, Eichhorst B, Kreuzer KA, Tandon M, Humphrey K, Jiang Y, Schary W, Bullinger L, Mertens D, Lura PM, Kneba M, Döhner H, Fischer K, Hallek M, Stilgenbauer. Prognostic and predictive impact of genetic markers in patients with CLL treated with obinutuzumab and venetoclax. *Blood*, 2020, 135:2402–12.
170. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, Bühler A, Bötthcher S, Ritgen M, Kneba M, Winkler D, Tausch E, Hoth P, Edelmann J, Mertens D, Bullinger L, Bergmann M, Kless S, Mack S, Jager U, Patten N, Wu L, Wenger MK, Fingerle-Rowson G, Lichter P, Cazzola M, Wendtner CM, Fink AM, Fischer K, Busch R, Hallek M, Döhner H. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*, 2014, 123:3247–54.
171. Döhner H, Stilgenbauer S, James MR, Benner A, Weilguni T, Bentz M, Fischer K, Hunstein W, Lichter P. 11q Deletions Identify a New Subset of B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia Characterized by Extensive Nodal Involvement and Inferior Prognosis. *Blood*, 1997, 89:2516–22.
172. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, Aldler H, Rattan S, Keating M, Rai K, Rassenti L, Kipps T, Negrini M, Bullrich F, Croce. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *PNAS Nexus*, 2002, 99:15524–9.
173. García-Marco JA, Price CM, Ellis J, Morey M, Matutes E, Lens D, Colman S, Catovsky D. Correlation of trisomy 12 with proliferating cells by combined immunocytochemistry and fluorescence in situ hybridization in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 1996. 10:1705–11.

174. Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, Knauf W, Dietzfelbinger H, Adorf D, Ostwald M, Busch R, Khun-Hallek I, Thiel E, Emmerich B. Elevated Serum Thymidine Kinase Levels Identify a Subgroup at High Risk of Disease Progression in Early, Nonsmoldering Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*, 1999, 93:1732–7.
175. Ve T, Kilavuzu T. KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ.
176. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, Bauer K, Malchau G, Rabe KG, Stilgenbauer S, Döhner H, Jager U, Eckart MJ, Hopfinger G, Busch R, Fink AM, Wendtner CM, Fischer K, Kay NE, Hallek M. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2014:49.
177. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, Smith SC, Kantarjian HM, Freireich EJ, Keating MJ. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2016, 127:303–9.
178. Strati P, Wierda W, Burger J, Ferrajoli A, Tam C, Lerner S, Keating MJ, O'brien S. Myelosuppression after frontline fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 2013, 119:3805–11.
179. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, Thomas DA, Cortes J, Lerner S, Keating MJ. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2008, 112:975–80.
180. Boonstra JG, van Lom K, Langerak AW, Graveland WJ, Valk PJM, Kraan J, Van't Veer MB, Gratama JW. CD38 as a prognostic factor in B cell chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL): Comparison of three approaches to analyze its expression. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*. *Cytometry A*, 2006, 70:136–41.

181. Claus R, Lucas DM, Ruppert AS, Williams KE, Weng D, Patterson K, Zucknick M, Oakes CC, Rassenti LZ, Greaves AW, Geyer S, Wierda WG, Brown JR, Gribben JG, Barrientos JC, Rai KR, Kay NE, Kipps TJ, Shields P, Zhao W, Grever MR, Plass C, Byrd JC. Validation of ZAP-70 methylation and its relative significance in predicting outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2014, 124:42–8.
182. Chen L, Widhopf G, Huynh L, Rassenti L, Rai KR, Weiss A, Kipps TJ. Expression of ZAP-70 is associated with increased B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2002, 100: 4609-4614.
183. Rassenti LZ, Jain S, Keating MJ, Wierda WG, Grever MR, Byrd JC, Kay NE, Brown JR, Gribben JG, Neuberg DS, He F, Greaves AW, Rai KR, Kipps TJ. Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2008, 112: 1923-1930.
184. Morilla A, Gonzalez de Castro D, del Giudice I, Osuji N, Else M, Morilla R, Brito Babapulle v, Rudenko H, Matutes E, Dearden C, Catovsky D, Morgan GJ. Combinations of ZAP-70, CD38 and IGHV mutational status as predictors of time to first treatment in CLL. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49: 2108-2115.
185. Thunberg U, Johnson A, Roos G, Thörn I, Tobin G, Sällström J, Sundström C, Rosenquist R. CD38 expression is a poor predictor for VH gene mutational status and prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2001, 97: 1892-1894.
186. Dürig J, Nückel H, Cremer M, Führer A, Halfmeyer K, Fandrey J, Möröy T, Hitpass LK, Dührsen U. ZAP-70 expression is a prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2003, 17:2426–34.

187. Degan M, Bomben R, Dal Bo M, Zucchetto A, Nanni P, Rupolo M, Steffan A, Attadia V, Ballerini PF, Damiani D, Pucillo C, Del Poeta G, Colombatti A, Gattei V. Analysis of IgHV gene mutations in B cell chronic lymphocytic leukaemia according to antigen-driven selection identifies subgroups with different prognosis and usage of the canonical somatic hypermutation machinery. *Br J Haematol*, 2004, 126(1): 29-42.
188. Haslinger C, Schweifer N, Stilgenbauer S, Döhner H, Lichter P, Kraut N, Stratowa C, Abseher R. Microarray gene expression profiling of B-cell chronic lymphocytic leukemia subgroups defined by genomic aberrations and VH mutation status. *J Clin Oncol*, 2004. 22(19): 3937-3949.
189. Dickinson JD, Smith LM, Sanger WG, Zhou G, Townley P, Lynch JC, Pavletic SP, Bierman PJ, Joshi SS. Unique gene expression and clinical characteristics are associated with the 11q23 deletion in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*, 2005, 128: 460-471.
190. Kienle DL, Korz C, Hosch B, Benner A, Mertens D, Habermann A, Kröber A, Jäger U, Lichter P, Döhner H, Stilgenbauer S. Evidence for distinct pathomechanisms in genetic subgroups of chronic lymphocytic leukemia revealed by quantitative expression analysis of cell cycle, activation, and apoptosis-associated genes. *J Clin Oncol*, 2005, 23:3780–3792.
191. Friedman DR, Weinberg JB, Barry WT, Goodman BK, Volkheimer AD, Bond KM, Chen Y, Jiang N, Moore JO, Gockerman JP, Diehl LF, Decastro CM, Potti A, Nevins JR. A genomic approach to improve prognosis and predict therapeutic response in chronic lymphocytic leukemia. *Clinical Cancer Research*, 2009, 15: 6947-6955.
192. Poeta G del, Maurillo L, Venditti A, Buccisano F, Epiceno AM, Capelli G, Tamburini A, Suppo G, Battaglia A, Principe M, Moro B, Masi M, Amadori S. Clinical significance of CD38 expression in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2001, 98:2633–2639.

193. Wang L, Lawrence MS, Wan Y, Stojanov P, Sougnez C, Stevenson K, Werner L, Sivachenko A, Deluca DS, Zhang L, Zhang W, Vartanov AR, Fernandes SM, Goldstein NR, Folco G, Cibulskis K, Tesar B, Sievers QL, Shefler E, Gabriel S, Hacohen N, Reed R, Meyerson M, Golub TR, Lander ES, Neuberg D, Brown JR, Getz G, Wu CJ. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2011, 365: 2497-2506.
194. Fabbri G, Rasi S, Rossi D, Trifonov V, Khiabanian H, Ma J, Grunn A, Fangazio M, Capello D, Monti S, Cresta S, Gargiulo E, Forconi F, Guarini A, Arcaini L, Paulli M, Laurenti L, Larocca LM, Marasca R, Gattei V, Oscier D, Berton F, Mullighan CG, Foa R, Pasqualucci L, Rabadan R, Dalla-Favera R, Gaidano G. Analysis of the chronic lymphocytic leukemia coding genome: role of NOTCH1 mutational activation. *J Exp Med*, 2011, 208:1389–401.
195. Oscier DG, Rose-Zerilli MJJ, Winkelmann N, de Castro DG, Gomez B, Forster J, Parker H, Parker A, Gardiner A, Collins A, Else M, Cross NCP, Catovsky D, Strefford JC. The clinical significance of NOTCH1 and SF3B1 mutations in the UK LRF CLL4 trial. *Blood*, 2013, 121: 468-475.
196. Schnaiter A, Paschka P, Rossi M, Zenz T, Bühler A, Winkler D, Cazzola M, Döhner K, Edelmann J, Mertens D, Kless S, Mack S, Busch R, Hallek M, Döhner H, Stilgenbauer S. NOTCH1, SF3B1, and TP53 mutations in fludarabine-refractory CLL patients treated with alemtuzumab: results from the CLL2H trial of the GCLLSG. *Blood*, 2013, 122: 1266-1270.
197. Yadci M, Acar K, Türköz Sucak G, Aki Z, Bozdayi G, Haznedar R. A prospective study on chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in chronic HBs Ag carriers with hematologic malignancies and pre-emptive therapy with nucleoside analogues. *Leuk Lymphoma*, 2009, 47:1608–12.

198. O'Brien SM, Keating MJ, Mocarski ES. Updated Guidelines on the Management of Cytomegalovirus Reactivation in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Alemtuzumab. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2006, 7:125–30.
199. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Cymbalista F, Buske C, Hillmen P, Hallek M, Mey U, On behalf of the ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2021, 32, 23-33.
200. Chronic Lymphocytic Leukemia FCG. Effects of Chlorambucil and Therapeutic Decision in Initial Forms of Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage A): Results of a Randomized Clinical Trial on 612 Patients. *Blood*, 1990, 75:1414–21.
201. Trialists CLLG. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews*. 1999.
202. Pethema SCG. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Preliminary Report of Spanish (Pethema) Trials. *Leuk Lymphoma*, 2009. 5:89–91.
203. 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. 6:7–12.
204. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, Leporrier M, Jaubert J, Lepeu G, Dreyfus B, Binet JJ, Travade P, Turpin FL, Tertian G, Bichoffe A. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 1998. 338: 1506-1514
205. Gribben JG. How I treat CLL up front. *Blood*, 2010, 115:187–97.
206. Begleiter A, Mowat M, Israels LG, Johnston JB. Chlorambucil in Chronic Lymphocytic Leukemia: Mechanism of Action. *Leuk Lymphoma*, 2009, 23:187–201.
207. Montserrat E, Rozman C. Chronic lymphocytic leukaemia treatment. *Blood Reviews*, 1993, 7:164–175.

208. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, Juliusson G, Postner G, Gercheva L, Goranov S, Becker M, Fricke HJ, Huguet F, Giudice ID, Klein P, Tremmel L, Merkle K, Montillo M. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 4378-4384.
209. Genini D, Budihardjo I, Plunkett W, Wang X, Carrera CJ, Cottam HB, Carson DA, Leoni LM. Nucleotide requirements for the in vitro activation of the apoptosis protein-activating factor-1-mediated caspase pathway. *J Biol Chem*, 2000, 275: 29-34.
210. Begleiter A, Glazer RI, Israels LG, Pugh L, Johnston JB. Induction of DNA strand breaks in chronic lymphocytic leukemia following treatment with 2'-deoxycoformycin in vivo and in vitro. *Cancer Res*, 1987, 47: 2498-2503.
211. Rossi JF, Van-Hoof A, De-Boeck K, Johnson SA, Bron D, Foussard C, Lister TA, Berthou C, Kramer MHH, Littlewood TJ, Marcus RE, Deconinck E, Montillo M, Guibon O, Tollerfield SM. Efficacy and safety of oral fludarabine phosphate in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 1260-1267.
212. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, Hines J, Threatte GA, Larson RA, Cheson BD, Schiffer CA. Fludarabine Compared with Chlorambucil as Primary Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 2009, 343:1750–7.
213. Plunkett W, Gandhi V, Huang P, Robertson LE, Yang LY, Gregoire V, Estey E, Keating MJ. Fludarabine: pharmacokinetics, mechanisms of action, and rationales for combination therapies. *Semin oncol*, 1993. 20: 2-12.
214. Johnson S, Smith AG, Löffler H, Ösby E, Juliusson G, Emmerich B, Wyld J, Hiddemann W. Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. *The Lancet*, 1996. 347: 1432-1438.

215. Leparrier M, Chevret S, Cazin B, Boudjerra N, Feugier P, Desablens B, Rapp MJ, Jaubert J, Autrand C, Divine M, Dreyfus B, Maloum K, Travade P, Dighiero G, Binet JL, Chastang C. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood*, 2001, 98: 2319-2325.
216. Steurer M, Pall G, Richards S, Schwarzer G, Bohlius J, Greil R. Purine Antagonists for Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 2012.
217. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer M, Bezares R, Pettitt AR, Hamblin T, Milligan DW, Child JA, Hamilton MS, Dearden CE, Smith AG, Bosanquet AG, Davis Z, Brito-Babapulle V, Else M, Wade R, Hillmen P. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2007. 370: 230-239.
218. Maloney DG, Smith B, Rose A. Rituximab: Mechanism of action and resistance. *Semin Oncol*, 2002. 29:2–9.
219. Manches O, Lui G, Chaperot L, Gressin R, Molens JP, Jacob MC, Sotto JJ, Leroux D, Bensa JC, Plumas J. In vitro mechanisms of action of rituximab on primary non-Hodgkin lymphomas. *Blood*, 2003, 101: 949-954.
220. O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, Giles FJ, Freireich EJ, Cortes J, Lerner S, Keating MJ. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 2165-2170.
221. Byrd JC, Murphy T, Howard RS, Lucas MS, Goodrich A, Park K, Pearson Ming G, Waselenko JK, Ling G, Grever MR, Grillo-Lopez J, Rosenberg J, Kunkel L, Flinn LW. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 2153-2164.
222. Huhn D, von Schilling C, Wilhelm M, Ho AD, Hallek M, Kuse R, Knauf W, Riedel U, Hinke A, Srock S, Serke S, Peschel C, Emmerich B. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2001, 98: 1326-1331.

223. Hamblin TJ. Autoimmune Complications of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Semin Oncol*, 2006. 33:230–239.
224. Elter T, Borchmann P, Schulz H, Reiser M, Trelle S, Schnell R, Jensen M, Staib P, Schinköthe T, Stützer H, Rech J, Gramatzki M, Aulitzky W, Hasan İ, Josting A, Hallek M, Engert A. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 7024-7031.
225. Kennedy B, Rawstron A, Carter C, Ryan M, Speed K, Lucas G, Hillmen P. Campath-1H and fludarabine in combination are highly active in refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2002, 99: 2245-2247.
226. Wierda WG. Current and investigational therapies for patients with CLL. *ASH Education Program Book*. 2006. 2006: 285-294.
227. Stilgenbauer S, Döhner H. Campath-1H–induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. *N Engl J Med*, 2002. 347: 452-453.
228. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J, Moran M, Lucas M, Lin T, Hackbarth ML, Proffitt JH, Lucas D, Grever MR, Byrd JC. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood*, 2004, 103: 3278-3281.
229. Lundin J, Kimby E, Björkholm M, Broliden PA, Celsing F, Hjalmar V, Möllgard L, Rebello P, Hale G, Waldmann H, Mellstedt H, Österborg A. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood*, 2002, 100: 768-773.
230. Jaglowski SM, Alinari L, Lapalombella R, Muthusamy N, Byrd JC. The clinical application of monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2010, 116: 3705-3714.
231. Mössner E, Brünker P, Moser S, Püntener U, Schmidt C, Herter S, Grau R, Gerdes C, Nopora A, Puijenbroek EV, Ferrara C, Sondermann P, Jager C, Strein P, Fertig G, Friess T, Schüll C, Bauer S, Porto JD, Nagro CD, Dabbagh K, Dyer MJS,

- Poppema S, Klein C, Umana P. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood*, 2010, 115: 4393-4402.
232. Wiestner A. Emerging role of kinase-targeted strategies in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2012, 120: 4684-4691.
 233. Okkenhaug K, Vanhaesebroeck B. PI3K in lymphocyte development, differentiation and activation. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3: 317-330.
 234. Hoellenriegel J, Meadows SA, Sivina M, Wierda WG, Kantarjian H, Keating MJ, Giese N, O'Brien S, Yu A, Miller LL, Lannutti BJ, Burger JA. The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2011, 118: 3603-3612.
 235. Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, Benson DM, Flinn IW, Wagner-Johnston ND, Spurgeon SE, Kahl BS, Bello C, Webb HK, Johnson DM, Peterman S, Li D, Jahn TM, Lannutti BJ, Ulrich RG, Yu AS, Miller LL, Furman RR. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110 δ , for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2014, 123: 3390-3397.
 236. Herman SEM, Gordon AL, Hertlein E, Ramanunni A, Zhang X, Jaglowski S, Flynn J, Jones J, Blum KA, Buggy JJ, Hamdy A, Johnson AJ, Byrd JC. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood*, 2011, 117(23): 6287-6296.
 237. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, Kolibaba KS, Furman RR, Rodriguez S, Chang BY, Sukbuntherng J, Izumi R, Hamdy A, Hedrick E, Fowler NH. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 88.
 238. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, Grant B, Sharman JP, Coleman M, Wierda WG, Jones JA, Zhao W, Heerema NA, Johnson

- AJ, Sukbuntherng J, Chang BY, Clow F, Hedrick E, Buggy JJ, James DF, O'Brien S. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2013, 369: 32-42.
239. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, Chaves J, Wierda WG, Awan FT, Brown JR, Hillmen P, Stephens DM, Ghia P, Barrientos JC, Pagel JM, Woyach J, Johnson D, Huang J, Wang X, Kaptein A, Lannutti BJ, Covey T, Fardis M, McGreivy J, Hamdy A, Rothbaum W, Izumi R, Diacovo TG, Johnson AJ, Furman RR. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2016, 374, 323-332.
 240. Chao DT, Korsmeyer SJ. BCL-2 family: regulators of cell death. *Annu Rev Immunol*, 1998, 16: 395-419.
 241. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, Ackler SL, Catron ND, Chen J, Dayton BD, Ding H, Enschede SH, Fairbrother WJ, Huang DCS, Hymowitz SG, Jin S, Khaw SL, Kovar PJ, Lam LT, Lee J, Maecker HL, Marsh KC, Mason KD, Mitten MJ, Nimmer PM, Oleksijew A, Park CH, Park CM, Phillips DC, Roberts AW, Sampath D, Seymour JF, Smith ML, Sullivan GM, Tahir SK, Tse C, Wendt MD, Xiao Y, Xue JC, Zhag H, Humerşckhouse RA, Rosenberg SH, Elmore SW. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nature Medicine*, 2013, 19:202–208.
 242. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, Puvvada SD, Wendtner CM, Roberts AW, Jurczak W, Mulligan SP, Böttcher S, Mobaster M, Zhu M, Desai M, Chyla B, Vergudo M, Enschede SH, Wierda WG. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2016, 17:768-778.
 243. Sher T, Miller KC, Lawrence D, Whitworth A, Hernandez-Ilizaliturri F, Czuczman MS, Miller A, Lawrence W, Bilgrami SA, Sood R, Wood MT, Block AW, Lee K, Chanan-Khan AA. Efficacy of lenalidomide in patients with chronic lymphocytic leukemia with high-risk cytogenetics. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51: 85-88.
 244. Moutouh-de Parseval LA, Weiss L, DeLap RJ, Knight RD, Zeldis JB. Tumor lysis syndrome/tumor flare reaction in lenalidomide-treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007, 25: 5047-5047.

245. Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, O'Brien SM, Gao H, Wen S, Wierda WG, Estrov Z, Faderl S, Cohen EN, Changping L, Reuben JM, Keating MJ. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2008, *111*: 5291-5297.
246. Chanan-Khan AA, Czuczman MS, Padmanabhan S, Keating MJ, O'Brien SM, Wierda WG, Ferrajoli A. Clinical Efficacy of Lenalidomide in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. *Blood*, 2007, *110*: 3108.
247. Hallek M, Eichhorst BF. Chemotherapy combination treatment regimens with fludarabine in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol J*, 2004. *5*: 20-30.
248. Montillo M, Tedeschi A, O'Brien S, di Raimondo F, Lerner S, Ferrajoli A, Morra E, Keating MJ. Phase II study of cladribine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. *Cancer*, 2003, *97*: 114-120.
249. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, Siehl S, Jager U, Bergmann M, Stilgenbauer S, Schweighofer C, Wendtner CM, Döhner H, Brittinger G, Emmerich B, Hallek M. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2006, *107*:885-891.
250. Keating MJ, O'brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, Andreeff M, Cortes J, Faderl S, Thomas D, Koller C, Wierda W, Detry MA, Lynn A, Kantarjian H. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J clin oncol*, 2005, *23*: 4079-4088.
251. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, Grünhagen UV, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jager U, Cazin B, Stilgenbauer S. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 2010, *376*: 1164-1174.

252. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, Thomas DA, Cortes J, Lerner S, Keating MJ. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2008, 112: 975-980.
253. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, Smith SC, Kantarjian HM, Freireich EJ, Keating MJ. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2016, 127: 303-309.
254. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, Langerbeins P, Tresckow JW, Engelke A, Maurer C, Kovacs G, Herling M, Tausch E, Kreuzer KA, Eichhorst B, Böttcher S, Seymour JF, Ghia P, Marlton P, Kneba M, Wendtner CM, Döhner H, Stilgenbauer S, Hallek M. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*, 2016, 127: 208-215.
255. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, Böttcher S, Staib P, Kiehl M, Eckart MJ, Kranz G, Goede V, Elter T, Bühler A, Winkler D, Kneba M, Döhner H, Eichhorst BF, Hallek M, Wendner CM. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J clin oncol*, 2011, 29: 3559-3566.
256. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, Köppler H, Kiehl M, Sökler M, Schlag R, Kaiser UV, Köchling G, Plöger C, Gregor M, Plesner T, Trnety M, Fischer K, Döhner H, Kneba M, Wendner CM, Klapper W, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Böttcher S, Hallek M. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet oncol*, 2016, 17: 928-942.

257. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, Serna J, Dillhuydy MS, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Döhner H, Langerak AW, Ritgen M, Kneba M, Asikanius E, Humphrey K, Wenger M, Hallek M. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*, 2014. 370: 1101-1110.
258. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, Doubek M, Panagiotidis P, Kimby E, Schuh A, Pettitt AR, Boyd T, Montillo M, Gupta IV, Wright O, Dixon L, Carey JL, Chang CN, Offner F. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *The Lancet*, 2015, 385: 1873-1883.
259. Kennedy B, Rawstron A, Carter C, Ryan M, Speed K, Lucas G, Hillmen P. Campath-1H and fludarabine in combination are highly active in refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2002, 99: 2245-2247.
260. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, Barrientos JC, Zelenetz AD, Kipps TJ, Flinn L, Ghia P, Eradat H, Ervin T, Lamanna N, Coiffier B, Pettitt AR, Ma S, Stilgenbauer S, Cramer P, Aiello M, Johnson DM, Miller LL, Li D, Jahn TM, Dansey RD, Hallek M, O'Brien SM. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2014. 370: 997-1007.
261. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, Hartmann E, Hoellenriegel J, Rosin NY, Weerdt I, Jeyakumar G, Ferrajoli A, Cardenas-Turanzas M, Lerner S, Jorgensen JL, Nogueras-Gonzalez GM, Zacharian G, Huang X, Kantarjian H, Garg N, Rosenwald A, O'Brien S. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncol*, 2014, 15: 1090-1099.

262. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, Pritupa A, Janssens A, Mayer J, Bartlerr NL, Dilhuydy MS, Pylypenko H, Loscertales J, Avigdor A, Rule S, Villa D, Samoilova O, Panagiotidis P, Hallek M. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet Oncol*, 2016, 17:200–211.
263. Seymour JF, Ma S, Brander DM, Choi MY, Barrientos J, Davids MS, Anderson MA, Beaven AW, Rosen ST, Tam CS, Prine B, Agarwal SK, Munasinghe W, Zhu M, Lash LL, Desai M, Cerri E, Verdugo M, Roberts AW. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *The Lancet Oncol*, 2017, 18:230–240.
264. Hus I, Roliński J. Current concepts in diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia *Contemp Oncol*, 2015, 19:361.
265. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol*, 1998. 16:1582–1587.
266. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*, 2017, 92:946–965.
267. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, Wiestner A, Kipps TJ. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 2820.
268. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, Van Gelder M, Gribben J, Kimby E, Michallet M, Moreno C, Stilgenbauer S, Montserrat E. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents?. *Blood*, 2014, 124: 3841-3849.
269. Rai KR, Freter CE, Mercier RJ, Cooper MR, Mitchell BS, Stadtmauer EA, Santabarbara P, Wocker B, Brettman L. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 3891-3897.

270. Zenz T, Gribben JG, Hallek M, Döhner H, Keating MJ, Stilgenbauer S. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood*, 2012, 119: 4101-4107.
271. Toze CL, Dalal CB, Nevill TJ, Gillan TL, Abou Mourad YR, Barnett MJ, Broady RC, Forrest DL, Hogge DE, Nantel SH, Power MM, Song KW, Sutherland HJ, Smith CA, Narayanan S, Young SS, Connors JM, Shepherd JD. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukaemia: outcome in a 20-year cohort. *Br J Haematol*, 2012, 158:174–185.
272. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2015. 90(5):446–460.
273. Seymour JF, Cusack JD, Lerner SA, Pollock RE, Keating MJ. Case/control study of the role of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. *J clin oncol*, 15: 52-60.
274. Jóhannsson J, Specht L, Mejer J, Jensen BA. Phase II study of palliative low-dose local radiotherapy in disseminated indolent non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54:1466–1470.
275. Tsiodras S, Samonis G, Keating MJ, Kontoyiannis DP. Infection and immunity in chronic lymphocytic leukemia. *Mayo Clin Proc*, 2000, 75:1039–1054.
276. Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, Kolitz JE, Elias L, Appelbaum FR, Schiffer CA. Impact of therapy with chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: Intergroup Study Cancer and Leukemia Group B 9011. *J Clin Oncol*. 2001, 19: 3611-3621.
277. Laurenti L, Piccioni P, Cattani P, Cingolani A, Efremov D, Chiusolo P, Tatnani M, Fadda G, Sica S, Leone G. Cytomegalovirus reactivation during alemtuzumab therapy for chronic lymphocytic leukemia: incidence and treatment with oral ganciclovir. *Haematologica*, 2004, 89: 1248-1252.
278. Gale RP, Chapel HM, Bunch C, Rai KR, Foon K, Courter SG, Tait D. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Eng J Med*, 1988, 319: 902-907.

279. Mauro FR, Foa R, Cerretti R, Giannarelli D, Coluzzi S, Mandelli F, Girelli G. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood*, 2000, 95: 2786-2792.
280. Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, Moreno C, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *Br J Haematol*, 2011, 154:14–22.
281. Solomon BM, Rabe KG, Slager SL, Brewer JD, Cerhan JR, Shanafelt TD. Overall and cancer-specific survival of patients with breast, colon, kidney, and lung cancers with and without chronic lymphocytic leukemia: a SEER population-based study. *J Clin Oncol*, 31: 930-937.
282. Hernandez JA, Land KJ, McKenna RW. Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. *Cancer*, 75: 381-394.
283. Demir V, Kahraman S, Katgı A, Pişkin Ö, Özsan GH, Demirkan F, Ündar B, Özcan MA. Kronik Lenfositik Lösemi Hastalarının Genel Klinik Değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2012, 26: 9-19.
284. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*, 2011, 105:1684–92.
285. Oscier DG, Matutes E, Copplestone A, Pickering RM, Chapman R, Gillingham R, Catovsky D, Hamblin TJ. Atypical lymphocyte morphology: an adverse prognostic factor for disease progression in stage A CLL independent of trisomy 12. *Br J Haematol*, 1997, 98: 934–939.
286. Lee JS, Dixon DO, Kantarjian HM, Keating MJ, Talpaz M. Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: a multivariate regression analysis of 325 untreated patients. *Blood*, 1987, 69: 929–936.
287. Rodrigues CA, Gonçalves MV, Ikoma MRV, Lorand-Metze I, Pereira AD, Farias DLC de, Chauffaille MLLF, Schaffel R, Ribeiro EFO, Rocha TS de, Buccheri V, Vasconcelos Y, Figueiredo VLP, Chiattonne CS, Yamamoto M. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian

- Group of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2016, 38:346–57.
288. Solmaz-Medeni Ş, Çetintepe T, Namdaroğlu S, Sarı R, Koçar M, Özden E, Bilgir O. Kronik Lenfositik Lösemi/Lenfoma Tanılı Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. *Medical Journal of Izmir Hospital*, 2016, 20: 87-94.
289. Akgün- Çağlıyan G, Aslankarasoy N, Bilgir O. Kronik Lenfositik Lösemili Hastaların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. *Tepecik Eğit Hast Dergisi*, 2014, 24:43–48.
290. Visco C, Ruggeri M, Evangelista ML, Stasi R, Zanotti R, Giaretta I, Ambrosetti A, Madeo D, Pizzolo G, Rodeghiero F. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2008, 111:1110–1116.
291. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M, Filella X, Pereira A, Baumann T, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood*, 2010, 116: 4771–4476.
292. Faria FR, Rodrigues De Oliveira S, Delbone Faria RM, Regis-Silva MR, Goihman S, Yamamoto M, Kerbaux J. Prognosis related to staging systems for chronic lymphocytic leukemia. *Medical Journal*, 2000, 118, 83-88.
293. Lee JS, Dixon DO, Kantarjian HM, Keating MJ, Talpaz M. Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: a multivariate regression analysis of 325 untreated patients. *Blood*, 1987, 69:929–936.
294. Aslan NA, Kronik Lenfositik Lösemili Hastaların Prognostik Özellikleri Ve Tedaviye Yanıtlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2013.
295. Belin-Cirit C, Kronik Lenfositik Lösemide Floresan İn Situ Hibridizasyon Yöntemi İle Sitogenetik Anomalilerin Tespiti Ve Sitogenetik Anomalilerin Klinikle Korelasyonu. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, 2010.

296. Turgut E. Kronik Lenfositik Lösemi Hastalarının Genel Klinik Özellikleri Ve Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi Olarak Hazırlanmıştır. Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 2018.
297. Orfao A, Gonzalez M, Miguel JS, Rios A, Caballero MD, Sanz M, Calmuntia MJ, Galindo P, Borrasca AL. Bone marrow histopathologic patterns and immunologic phenotype in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Blut: Zeitschrift für die Gesamte Blutforschung*. 1988, 57:1. 1988;57:19–23.
298. Rozman C, Montserrat E, Rodriguez-Fernandez JM, Ayats R, Vailespi T, Parody R, Rios A, Prados D, Morey M, Gomis F. Bone marrow histologic pattern--the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood*, 1984, 64:642–648.
299. Parikh SA, Leis JF, Chaffee KG, Call TG, Hanson CA, Ding W, Chanan-Khan AA, Bowen D, Pa-c Conte M, Schwager S, Slager S, Dyke DL, Jelinek DF, Kay NE, Shanafelt TD. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia: Natural history, clinical correlates, and outcomes. *Cancer*, 2015;121:2883–91.
300. Rozman C, Montserrat E, Vinolas N, Roman C. Serum Immunoglobulins in B-Chronic Lymphocytic Leukemia Natural History and Prognostic Significance. *Cancer*, 1988, 61: 279-283.
301. Davey FR, Kurec AS, Tomar RH, Smith JR. Serum Immunoglobulins and Lymphocyte Subsets in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Am J Clin Pathol*, 1987, 87:60–5.
302. Pamuk GM, Dönmez S, Turgut B, Yeşil N, Tekgündüz E, Demir M, Vural Ö. The evaluation of clinical features of chronic lymphocytic leukemia patients followed up at Trakya University Medical Faculty. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2006. 26: 611-616.
303. Tsimberidou AM, Michael J, Keating MB, Tsimberidou M. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer*, 2005, 103:216–228.
304. Rossi D, Cerri M, Capello D, Deambrogi C, Rossi FM, Zucchetto A, Paoli LD, Cresta S, Rasi S, Spina V, Franceschetti S, Laughi M, Vendramin C, Bomben R,

- Ramponi A, Monga G, Conconi A, Magnani C, Gattei V, Gaidano G. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *Br J Haematol*, 2008, 142:202–15.
305. Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S, Bowen D, Kay N, Shanafelt T. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. <https://doi.org/10.1080/10428190701724785>. 2009. 49:49–56.
 306. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA, Cortes J, Thomas D, Garcia-Manero G, Koller C, Beran M, Giles F, Ravandi F, Lerner S, Kantarjian H, Keating M. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2007, 109:4679–85.
 307. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, Kranzhöfer N, Rohrberg R, Söling U, Burkhard O, Westermann A, Goede V, Schweighofer CD, Fischer K, Fink AM, Wendtner CM, Brittinger G, Döhner H, Emmerich B, Hallek M, the 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, 114:3382–91.
 308. Xu Z, Zhang J, Wu S, Zheng Z, Chen Z, Zhan R. Younger patients with chronic lymphocytic leukemia benefit from rituximab treatment: A single center study in China. *Oncol Lett*, 2013, 5:1266–72.
 309. Ibrahim S, Keating M, Do KA, O'Brien S, Huh YO, Jilani I, Lerner S, Kantarjian HM, Albitar M. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2001, 98:181–6.
 310. Domingo-Domenech E, Domingo-Claros A, Gonzalez-Barca E, Beneitez D, Alonso E, Romagosa V, De-Sanjos S, Petit J, Grenena A, Sevilla A. CD38 expression in B-chronic lymphocytic leukemia: association with clinical presentation and outcome in 155 patients | *Haematologica*, 2002, 87: 1021-1027

311. Matrai Z, Lin K, Dennis M, Sherrington P, Zuzel M, Pettitt AR, Cawley JC. CD38 expression and Ig VH gene mutation in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2001, 97:1902–1902.
312. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Peterson BL, Gribben JG, Morrison VA, Rai KR, Larson RA, Byrd JC. Chemoimmunotherapy With Fludarabine and Rituximab Produces Extended Overall Survival and Progression-Free Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia: Long-Term Follow-Up of CALGB Study 9712. *J Clin Oncol*, 2011, 29:1349.
313. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, Ilhan O, Johansson P, Laribi K, Meddeb B, Moreno C, Raposo J, Schuh A, Ünal A, Widenius T, Bernhardt A, Kellershohn K, Messeri D, Osborne S, Leblond V. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica*, 2018, 103:698.
314. Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, Pflüger KH, Schott S, Goede V, Isfort S, Tresckow JW, Fink AM, Bühler A, Winkler D, Kreuzer KA, Staib P, Ritgen M, Kneba M, Döhner H, Eichhorst BF, Hallek M, Stilgenbauer S, Wendtner CM. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*, 2012, 30, 3209-3216.
315. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, Köppler H, Kiehl MG, Soekler M, Schlag R, Vehling-Kaiser U, Köchling G, Plöger C, Gregor M, Plesner T, Trnecny M, Fischer K, Döhner H, Hallek M. Frontline Chemoimmunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Shows Superior Efficacy in Comparison to Bendamustine (B) and Rituximab (BR) in Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final Analysis of an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). *Blood*, 2014, 124:19.

316. Molica S. Progress in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of the German CLL8 trial. *Expert Rev Anticancer Ther*, <http://dx.doi.org/101586/era11118>. 2014;11:1333–40.
317. Fischer K, Cramer P, Stilgenbauer S, Busch R, Balleisen L, Kilp J, Boettcher S, Ritgen M, Kneba M, Staib P, Döhner H, Schulte S, Eichhorst BF, Hallek M, Wendtner CM, 1the German CLL Study Group (GCLLSG). Bendamustine Combined with Rituximab (BR) in First-Line Therapy of Advanced CLL: A Multicenter Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood*, 2009, 114:205.
318. Gill S, Carney D, Ritchie D, Wolf M, Westerman D, Prince HM, Januszewicz H, Seymour JF. The frequency, manifestations, and duration of prolonged cytopenias after first-line fludarabine combination chemotherapy. *Ann Oncol*, 2010, 21:331–4.
319. Strati P, Wierda W, Burger J, Ferrajoli A, Tam C, Lerner S, Keating M, Brien S. Myelosuppression after frontline fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia: analysis of persistent and new-onset cytopenia. *Cancer*, 2013, 119:3805–11.
320. Kaya F. Kocaeli Üniversitesi Hematoloji Bölümünde Takip Edilen Kronik Lenfositik Lösemi Hastalarının Genel Klinik Değerlendirmesi. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Kocaeli: Kocaeli Üniversitesi, 2021.

