

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE TANI ANINDA ÖLÇÜLEN
HİPOGAMAGLOBULİNEMİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ VE
SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih KUŞ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Meliha NALÇACI

İSTANBUL- 2020

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE TANI ANINDA ÖLÇÜLEN
HİPOGAMAGLOBULİNEMİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ VE
SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih KUŞ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Meliha NALÇACI

İSTANBUL- 2020

ÖZET

Amaç: Kronik lenfositik lösemi (KLL) fonksiyonel olmayan, olgun görünümlü B hücrelerin periferik kan, kemik iliği, dalak, karaciğer ve lenfoid dokularda anormal artışı ile karakterize lenfoproliferatif bir hastalıktır. Erişkinde en sık görülen lösemidir. Hastalığın sağkalım ve prognoz verileri oldukça değişkendir. Bununla beraber KLL olgularında enfeksiyonlar başlıca morbidite ve mortalite nedenidir. Hipogamaglobulinemi (<700 mg/dL), T hücre, kompleman, nötrofil disfonksiyonu ve kemo-immunoterapi gibi faktörlerin ise enfeksiyona zemin hazırladığı bildirilmiştir. Üstelik hipogamaglobulinemi kötü prognoz ve sağkalım oranları ile tartışmalı şekilde ilişkilendirilmiştir. Bunlara ek olarak KLL olgularında hipogamaglobulinemi sıklığı %20 ile %70 arasında geniş bir dağılım aralığında bildirilmektedir. Bu nedenle bizde çalışmamızda yeni tanı konulmuş ve ayakta takip edilen KLL hastalarında hipogammaglobulinemi sıklığını, prognostik değerini, genel sağkalım oranlarına etkisini ortaya koyarak, tedavi ve takip sürecinde hipogammaglobulineminin enfeksiyona yatkınlıkta prediktif değerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya 20/06/2020–10/07/2020 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Anabilim Dalı polikliniğinde KLL tanısı konan 200 hasta içinde immunoglobulin alt grup sonucu raporlanan toplam 74 hasta retrospektif olarak dahil edilmiştir. Olguların başvuru anındaki fizik muayene bulguları, demografik özellikleri yanında başvuru, takip ve tedavi sürecinde elde edilen, tam kan sayımı, rutin biyokimya, periferik yayma gibi laboratuvar tetkikleri sonuçları, B semptomu varlığı, görüntüleme, sitogenetik inceleme, akım sitometri, histopatolojik değerlendirme bulguları, tedavi ve sağkalım verileri değerlendirildi. Olgularda risk değerlendirmesi güncel Rai ve Binet Evreleme sistemleri kullanılarak yapıldı. Hastaların bir kısmı tedavisiz izlendi. Tedaviye verilen olgularda Fludarabin-Siklofosfamid-Rituximab (FCR), İbrutinib, Endoxan, Siklofosfamid-Onkovin-Prednizon (COP) ve Rbenda kemoterapi protokolleri uygulandı.

Bulgular: Çalışmamıza 22'si kadın (%29.7), 52'i erkek (% 70.3) toplam 74 hasta dahil edilmiştir. Olgularda en sık kromozom anomalisi %27,0 oranı ile 13q delesyonu idi. Olguların %24,3'ünde (n=18) hipogamaglobulinemi (IgG < 700 mg/dl) saptandı. Toplam ortalama sağkalım süresi 54,14±62,41 ay olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda enfeksiyon sıklığı %13,5 (n=10) ve mortalite sıklığı %8,1 (n=6) olarak belirlenmiştir. 13q delesyonu tespit edilen hastaların ortalama sağkalım sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun olduğu belirlenmiştir (p=0,011). IgA değerleri ile sağkalım süreleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmıştır (r=0.269, p=0.022). 17p delesyonu saptanan hastalarda ortalama IgG seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir (p=0,015). Bunlara ek olarak hipogamaglobulinemi saptanan hastalarda enfeksiyon oranlarının (%33,3 vs. %7,3) ve enfeksiyon saptanan olgularda ise mortalite oranlarının (%50,0 vs. %3,8) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla p-değerleri=0,005 ve 0,002).

Sonuç: Çalışmamızda anlamlı şekilde artmış hipogamaglobulinemi-ilişkili enfeksiyon sıklığı ve enfeksiyon-ilişkili mortalite oranları açıkça ortaya konmuştur. Ayrıca artan IgA düzeylerinin uzamış sağkalım süreleri ile anlamlı korelasyonu gösterilmiştir. Üstelik kötü prognostik faktörlerden 17p delesyonu varlığında anlamlı şekilde azalan IgG seviyeleri saptanmıştır. Böylece hipogamaglobulineminin KLL olgularında enfeksiyon oranları, enfeksiyon-ilişkili mortalite riski, kötü prognoz ve sağkalım verileri üzerinde prediktif biyolojik markır olarak değeri açıkça gösterilmiştir. Bu nedenle pratik, ucuz ve hızlı olan serum immunoglobulin testlerinin rutin tanı algoritmasına dahil edilmesi ile hastalarda prognoz ve tedavi sürecinin daha etkin yönetileceği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi; Hipogamaglobulinemi; Enfeksiyon; Prognoz; Sağkalım.

ABSTRACT

Objective: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a lymphoproliferative disorder characterized by the accumulation of non-functional, mature-appearing B lymphocytes in the peripheral blood, bone marrow, spleen, liver, and lymphoid tissues. CLL is the most common leukemia reported in adults. The survival and prognosis data of the disease are generally variable. Additionally, infections are the main cause of morbidity and mortality in patients diagnosed with CLL. Hypogammaglobulinemia (<700 mg / dL), chemo-immunotherapy, dysfunction in T cells, complement system and neutrophil have been reported to predispose to infectious complications. Moreover, hypogammaglobulinemia has been controversially associated with poor prognosis and survival rates. In addition, the frequency of hypogammaglobulinemia in CLL cases is reported in a wide range of distribution from 20% to 70%. Therefore, we aimed to evaluate the predictive value of hypogammaglobulinemia for infectious complications during the treatment and follow-up period by revealing the frequency, prognostic value, and effect on overall survival rates of hypogammaglobulinemia in newly diagnosed CLL patients.

Material and Methods: This study was performed in Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Haematology between 20/06/2020–10/07/2020. A total number of 74 patients whose immunoglobulin subgroup test results were available among 200 CLL-patients were enrolled to the study, retrospectively. In addition to the physical examination findings and demographic characteristics of patients, the results of laboratory tests such as complete blood count, routine biochemistry, peripheral smear, presence of B symptom, as well as findings of imaging, cytogenetic examination, flow cytometry, histopathological evaluation, treatment and survival data obtained during the application, follow-up and treatment period were evaluated. Risk assessment was performed using current Rai and Binet Staging systems. After staging some of the patients were followed without treatment. Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab (FCR), İbrutinib, Endoxan, Cyclophosphamide-Oncovin-Prednisone (COP) and Rbenda protocols were administered in patients who received therapy.

Results: The 74 CLL-patients included in this study were 52 (70.3%) male and 22 (29.7%) female. The most common chromosomal anomaly was the 13q deletion with the rate of 27.0%. Hypogammaglobulinemia was found in 24,3% (n=18) of the patients. The overall survival was $54,14 \pm 62,41$ month. In our study, the incidence of infection was determined as 13.5% (n=10) and the mortality incidence was 8.1% (n=6). The mean survival time of patients with 13q deletion was found significantly longer ($p=0,011$). There were positive statistically significant correlation detected between IgA levels and mean survival time ($r=0.269$, $p=0.022$). The mean IgG levels of patients with 17q deletion was found significantly decreased ($p=0,015$). Furthermore, frequency of infection in patients with hypogammaglobulinemia (33,3% vs. 7,3%) and mortality rate in patients with infection (50,0% vs. 3,8%) were found to be significantly increased (p -values=0,005 and 0,002, respectively).

Conclusions: In our study, significantly increased infection frequency associated with hypogammaglobulinemia and also increased infection-related mortality rates have been clearly demonstrated. Additionally, significant correlation determined between increased IgA levels and prolonged survival times. Moreover, significantly decreased IgG levels were found in the presence of 17p deletion, which well known as poor prognostic factor. Thus, the predictive biomarker value of hypogammaglobulinemia on infection complications, infection-related mortality risk, poor prognosis, and survival rates has been clearly demonstrated in patients diagnosed with CLL. Therefore, in our consideration adding serum immunoglobulin tests, which are practical, cheap and rapid, to the routine diagnostic algorithm of CLL may contribute to more effectively management of disease particularly in terms of prognosis and treatment processes.

Key Words: Chronic lymphocytic leukemia; Hypogammaglobulinemia; Infections; Prognosis; Survival.

I. TEŞEKKÜR

Öncelikle tezimin hazırlanma süreci boyunca her aşamasında göstermiş olduğu ilgi, sabır ve katkıları nedeniyle tez danışmanım Sayın Hocam Prof.Dr.Meliha Nalçacı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunar, eğitimim boyunca, eğitimime yapmış oldukları katkılarından dolayı tüm hocalarıma minnettarım.

Ayrıca bu tez çalışmamda büyük emeği ve katkısı olan Sayın Uzm.DrMurat Bektaş'a ve desteğini benden esirgemeyen .Dr.Naci Şenkal.'a sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı arz ederim.

Diğer taraftan, eğitim sürem boyunca emeklerini, yardımlarını ve dostluklarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Bunun yanında, hayatımın her aşamasında her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen anneme, babama, teşekkür ederim.

Dr. Fatih KUŞ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	I
ABSTRACT	III
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
SİMGELER ve KISALTMALAR	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar.....	3
2.2. Kronik Lenfositik Lösemi.....	3
2.2.1. Epidemiyoloji.....	4
2.2.2. Etiyoloji.....	4
2.2.3. Patogenez.....	5
2.2.4. Klinik.....	6
2.2.5. Tanı.....	8
2.2.6. Evreleme.....	9
2.2.7. Prognoz.....	11
2.2.8. Tedavi.....	11
2.2.8.1. İlk Basamak Tedavi Seçenekleri.....	13
2.2.9. KLL Olgularında Enfeksiyon.....	14
2.2.9.1. KLL Olgularında Hipogamaglobulinemi.....	15
2.2.9.2. Enfeksiyon Tedavisi.....	15
3. MATERYAL ve METOD	17
3.1. İstatistiksel Yöntem.....	18
4.BULGULAR.....	19
5.TARTIŞMA	37
6.SONUÇ	43
7.KAYNAKLAR	44

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Modifiye Rai evreleme sistemi	10
Tablo 2. Binet evreleme sistemi	10
Tablo 3. KLL’de tedavi endikasyonları (NCIWG-IWCLL, 2008)	12
Tablo 4. Tüm örneklem grubu KLL olgularının klinik karakterisitikleri	19
Tablo 5. Hastaların tanı anı ve güncel Rai evrelemesine göre dağılımı	21
Tablo 6. Hastaların tanı anı ve güncel Binet evrelemesine göre dağılımı	21
Tablo 7. Olgularda prognostik faktörlerin incelenmesi	22
Tablo 8. Olgularda sitogenetik incelenme	22
Tablo 9. Olgularda serum immünglobulin düzeyleri	24
Tablo 10. Hastalarda tedavi protokolü dağılımı	24
Tablo 11. Hastaların klinik özellikler ile sağkalım süreleri karşılaştırması	27
Tablo 12. Hastalarda sağkalım süresi ilişkili korelasyon analizleri	29
Tablo 13. Hastalarda IgG seviyeleri ile klinik özelliklerin karşılaştırması	31
Tablo 14. Hipogamaglobulinemi ilişkili prognostik özelliklerin karşılaştırılması	32
Tablo 15. Enfeksiyon oranları ilişkili prognostik özelliklerin incelenmesi	33
Tablo 16. Mortalite ilişkili prognostik özelliklerin incelenmesi	34
Tablo 17. Tedavi protokolleri ile sağkalım süreleri karşılaştırması	36

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Kronik lenfositik lösemide olgun görünümlü lenfositik infiltrasyon	8
Grafik 1. Hastalarda tanı anı yaşın dekatlar göre histogram dağılımları	20
Grafik 2. Hastalarda başlangıç lökosit değeri dağılımı	23
Grafik 3. Hastalarda tedavi protokolü dağılımı	25
Grafik 4. Hastalarda toplam sağkalım çizergesi	25
Grafik 5. Hastalarda 13q delesyonu ilişkili sağkalım çizergesi	26
Grafik 6. Hastalarda IgA ve sağkalım süresi arasındaki korelasyon ilişkisi	28
Grafik 7. CD23 ve sağkalım süresi arasındaki korelasyon ilişkisi	28
Grafik 8. Hastalarda yaş ve sağkalım süresi arasındaki korelasyon ilişkisi	29
Grafik 9. Hipogamaglobulinemi ilişkili sağkalım çizergesi	30
Grafik 10. 17p delesyonu ilişkili ort. IgG seviyelerinin karşılaştırılması	31
Grafik 11. Enfeksiyon ilişkili sağkalım çizergesi	33
Grafik 12. Rai-Binet Evreleme, B semptomu ve tedavi sağkalım çizergeleri	35
Grafik 13. Tedavi protokolü ilişkili sağkalım çizergesi	36

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
KMPH	: Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar
ET	: Esansiyel Trombositemi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BCR	: B Hücre Reseptörü
MBL	: Monoklonal B Lenfositoz
BCL-2	: B hücre lösemi/lenfoma 2
IgVH	: İmmünoglobulin Ağır Zincir Değişken Bölge Geni
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
IWCLL	: Uluslararası KLL çalışma grubu
NCI	: National Cancer Institute
NCI-WG	: Ulusal Kanser Enstitüsü Çalışma Grubu
FCR	: Fludarabin-Siklofosfamid-Rituksimab
BR	: Bendamustin-Rituksimab
IgRT	: Immunoglobulin Replacement Terapi

1.GİRİŞ

Kronik lenfoproliferatif hastalıklar sıklıkla olgun B lenfositlerin (nadiren T) periferik kan, kemik iliği ve lenfoid dokularda anormal artışı ile karakterize biyolojik olarak heterojen bir grup hastalıktır (1). Kronik lenfositik lösemi (KLL) ise görünümüleri olgun lenfositlere benzeyen, gerçekte tam fonksiyonel olmayan monoklonal B hücrelerin kemik iliği ve çevre kanı başta olmak üzere sıklıkla lenf düğümleri ve dalakta artışı ile karakterize lenfoproliferatif bir hastalıktır (2). Batılı toplumlardaki en sık görülen lösemidir. Tüm lösemilerin yaklaşık %30'undan fazlasını temsil eder (3). KLL hücreleri yüzeylerinde CD19, CD5, CD23 antijenlerini bulundururken; yüzey immünglobulini, CD20, CD79b ve FMC7 antijenlerini ya çok az miktarlarda ya da hiç bulundurmazlar (4). KLL bir ileri yaş hastalığıdır ve insidansı erkeklerde daha sıktır. Bununla beraber ırk ve coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösteren bir neoplazileridir (5). KLL için ileri yaş, beyaz ırk, ailesel hematolojik malignite öyküsü risk faktörleri olarak bildirilse de henüz kesin etioloji tanımlanamamıştır. Diğer lösemilerden farklı olarak çevresel veya mesleki maruziyetin aksine genetik ve otoimmün risk faktörleri daha fazla ön plandadır (6,7,8). KLL patogeneğinde B hücre lösemi/lenfoma 2 (BCL-2) ilişkili apoptozis süpresyonu, BCR sinyal yollarındaki aksaklıklar, otoimmünite, immünoglobulin ağır zincir değişken bölge geninde (IgVH) mutasyon, trisomi 12, 11q delesyonu, 13q delesyonu, 17p delesyonu, p53 mutasyonu, gibi genetik bozuklukları da kapsayan birçok faktör rol oynamaktadır (9,11,12). KLL tanısı; klinik bulgular, tam kan sayımı, periferik kan özellikleri, kemik iliği bulguları, hücre morfolojisi ve immunfenotiplendirme özelliklerine dayanır. Çevre kanında 5000/mm³ üzerinde mutlak lenfositoz ve kemik iliğinde %40 üzerinde olgun görünümlü lenfosit infiltrasyonu belirlenmesi ile KLL tanısı hemen hemen konur. Fizik muayene ve periferik kan özelliklerine göre yapılan Rai ve Binet evrelemeleri tanı ve prognoza katkı sağlar. Hastalığın sağkalım verileri oldukça değişkendir. Genel sağkalım ve kötü prognostik belirteçler; genç yaş, erkek cinsiyet, tanı anında lenfosit sayısının yüksek olması, CD38 pozitif hücre sayısının >%30 olması, del (11q) ve del (17p) pozitifliği, serum Laktat Dehidrogenaz (LDH), kemik iliği diffüz tutulumu ve komorbid hastalıklar gibi faktörler sayılabilir (13). Olgularda tedavi başlama kriterleri değişiklik göstermektedir. Genel pratikte yeni tanı asemptomatik erken evre hastalık, (Rai 0, Binet A) hastalık

progresyonu kanıtları yoksa tedavisiz izlenmektedir. Ancak intermediate (Evre I ve II) ve yüksek risk (Evre III ve IV) modifiye Rai ve Binet evre B ve C grubu olgular tedaviden genellikle yarar görür (16). Tedaviyi kaldırabilecek performansı olan olgularda ilk seçenek tedavi kemo-immünoterapidir ve en iyi kanıtlanmış seçenekler fludarabin-siklofosfamid-rituksimab (FCR) veya bendamustin-rituksimab (BR) olarak bildirilmektedir. Yaşlı, kötü performanslı veya komorbid hastalıkları olan olgularda klorambusil bazlı protokoller gibi daha düşük yoğunlukta tedaviler seçilmelidir. Tedaviye dirençli/erken nüks olasılığı yüksek olgular için en uygun tedavi ise allojeneik hematopoetik kök hücre naklidir (17,18). Hastalığın seyri sırasında enfeksiyon, otoimmün hemolitik anemi ve trombositopeni ortaya çıkabilir. KLL olgularında enfeksiyonlar başlıca morbidite ve mortalite (%30-60) nedenidir. Yapılan çalışmalarda hipogamaglobulinemi, nötropeni, azalmış B hücre yapımı, T hücre alt gruplarında anormallik, kompleman, nötrofil, natural killer (NK), monosit disfonksiyonu bulunması ve kemo-immunoterapinin enfeksiyona zemin hazırladığı bildirilmiştir (21). Üstelik hipogamaglobulinemi kötü prognoz ve sağkalım oranları ile ilişkilendirilmiştir. Hipogamaglobulinemisi olan KLL'li hastaların tümünde enfeksiyon gelişimi söz konusu değildir. KLL olgularında hipogamaglobulinemi sıklığı %20 ile %70 arasında geniş bir dağılım aralığında bildirilmektedir. Bu nedenle başlangıç dönemde Ig düzeyleri taranarak takip edilmelidir. IgG düzeyi <500 mg/dL ise İVİG tedavisi önerilmektedir (21,22). Bu nedenle bizde çalışmamızda İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda yeni tanı konulmuş ve ayakta takip edilen KLL hastalarında hipogammaglobulinemi sıklığını, prognostik değerini, genel sağkalım oranlarına etkisini ortaya koyarak, tedavi ve takip sürecinde hipogammaglobulineminin enfeksiyona yatkınlıkta prediktif değerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

Kronik lenfoproliferatif hastalıklar; her iki lenfoid kökenli hücrelerin sıklıkla (%95) olgun B lenfositlerin (nadiren T lenfositlerin %5) periferik kan, kemik iliği ve lenfoid dokularda anormal artışı ile karakterize biyolojik olarak heterojen bir grup hastalıktır (1). Bu grup içinde B hücresinden köken alan kronik lenfositik lösemi (KLL), promiyelositik lösemi, “Hairy cell leukemia”, Waldenström’s makroglobülinemisi, multipl myeloma, plazma hücreli lösemi yer alır. T hücresinden köken alan olguların içinde promiyelositik lösemi, erişkin T hücre lösemi/lenfoması, “Cutaneous” T hücre lenfoması, “mucozis fungoides” ve Sezary sendrom yer alır. Olgular nispeten olgun hücrelerin lösemik lenfoproliferatif formasyonu ile karakterizedir. Olgularda diğer lenfoid malignitelere göre daha az kromozomal anomali tanımlanmaktadır. Olgular B hücresinden ve T hücresinden köken almasına göre farklı sitogenetik anomaliler gösterirler. Genellikle B hücresi ile ilgili neoplazmlar Ig lokuslerini etkilemektedir (2).

2.2. Kronik Lenfositik Lösemi

KLL, olgun görünümlü ancak gerçekte tam fonksiyonel olmayan neoplastik, monoklonal B lenfositlerin periferik kan, kemik iliği, lenf düğümü, dalak ve karaciğer gibi lenfoid bileşimi olan dokularda artışı ile karakterize batı ülkelerinde erişkin dönemde en sık karşılaşılan lösemi türüdür (3). Tüm lösemilerin yaklaşık %30’undan fazlasını temsil eder. KLL hücreleri monoklonal B lenfositlerdir. Hastalık ilk kez 1967 yılında Dameshek tarafından ‘immünolojik olarak yeteneksiz lenfositlerin birikimi’ olarak tanımlamıştır. Bugün ise KLL hücreleri yüzeylerinde CD19, CD5, CD23 antijenlerini eksprese eden, bunların dışında yüzey immunglobulinlerinden CD20, CD79b ve FMC7 çok az miktarda veya hiç bulundurmayan hücreler şeklinde tanımlanmaktadır (4). Günümüzde KLL olgularının hücre morfolojisi ve immüfenotipinin yanı sıra moleküler genetik, biyoloji ve prognoz açısından son derece heterojen olduğu bilinmektedir (3,4).

2.2.1. Epidemiyoloji

KLL batılı toplumlardaki en sık karşılaşılan lösemi tipidir. Batı ve gelişmiş ülkelerde tüm kanserlerin %0,8'ini ve lösemilerin de % 30'unu teşkil eder ve insidansı erkeklerde kadınlara göre biraz daha sık bildirilmiştir. Kadın/erkek oranı: 1/1.7 olarak rapor edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yıllık insidansı 100.000 nüfus başına; erkeklerde 6.75, kadınlarda 3.65 olgudur. Avrupa'da ise erkeklerde 5.87, kadınlarda 4.01'dir (5). Güncel epidemiyolojik verilere göre ABD'de yıllık yaklaşık 15.000 yeni olgu tanımlandığı ve bunların yarısının 71 yaş ve üzerinde olduğu rapor edilmiştir. Kırk beş yaşın altında ise, KLL'nin görülme oranı %2'nin altındadır. KLL'nin otuzlu yaşlardan önce görülmesi son derece nadirdir. Ancak global olarak hızla yaşlanan populasyon sonucu ortanca yaşın insidansı anlamlı bir şekilde toplumlarda artmakta olduğu bilinmektedir (6). Bununla beraber KLL insidansı ırk ve coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösteren neoplazilerden biridir. Örneğin ABD'de beyaz ırkta Afrika veya Asya-Pasifik kökenlilere göre belirgin olarak daha sıktır. Asya'da özellikle Çin ve Japonya'daki insidansı batı toplumlarındaki sıklıkla karşılaştırılınca yaklaşık on kat daha azdır (5).

2.2.2. Etiyoloji

KLL için ileri yaş, beyaz ırk, ailesel hematolojik malignite öyküsü risk faktörleri olarak bildirilse de henüz kesin etioloji tanımlanamamıştır. Her ne kadar kısıtlı sayıdaki çalışmada benzin, sigara kullanımı, iyonize radyasyon ilişkisi rapor edilmişse de, yapılan çalışmalarda diğer lösemilerden farklı olarak KLL ile çevresel veya mesleki maruziyetin anlamlı ilişkisi kurulamamıştır. Dolayısıyla genetik risk faktörleri KLL insidansında daha etkin gözükmemektedir. Bununla beraber olgularda tanı öncesi enfeksiyon sıklığında artış öyküsü ve immun disfonksiyon oldukça dikkat çekicidir (7).

Yapılan aile çalışmalarında KLL'li olguların birinci derece akrabalarında lenfoproliferatif hastalık sıklığı normal populasyonda beklenenden daha fazla olduğu görülmüştür. Bu risk birinci derece akrabalarda yaklaşık 34 kat fazla olarak rapor edilmiştir (7). KLL ailesel riski en yüksek olan kanserler içerisinde sayılmaktadır. Son 10 yıl içerisinde KLL riski ilişkili 30'u aşkın genomik bölge tanımlanmıştır. Ancak çoğunun biyolojik fonksiyon mekanizması hala ortaya çıkarılamamıştır (8). KLL hastalarının %20'sinde B hücre reseptöründe (BCR), çok benzer ağır zincir

tamamlayıcı-belirleyici bölge 3 (heavy-chain B-cell receptors, HCDR3) sekansları bulunduğu gösterilmiştir ve bu temel olarak mutasyonu olmayan ağır zincir (unmutated IgVH) geni olan hastaları etkilemektedir. Mutasyonu olan ve olmayan BCR yapılarının yaklaşık %1'i tümüyle aynıdır. Yaşlılardaki normal B hücreleri ile karşılaştırılınca KLL'de IgVH geninde normalden sapma vardır ve hastalığın biyolojisi HCDR3 yapısının normale benzer olup olmadığını yansıtır. Bu bulgular KLL hücrelerinin tetiklenmesinin sorumlusunun ortak bir antijen veya antijen benzeri bir madde, belki de bir enfeksiyon etkeni ya da otoantijen, olduğunu telkin etmektedir (5,8).

2.2.3. Patogenez

KLL'nin moleküler patogenezini malign B lenfosit klonunun replikasyonuna neden olan çok basamaklı ve kompleks bir işlemdir. Bazı KLL vakalarının öncülünün monoklonal B lenfositoz (MBL) olduğu düşünülmektedir. MBL; periferik kanda < 5000 / microL monoklonal B hücrelerinin bulunması ile karakterize indolen hücre artışıdır (9).

KLL lenfositlerinin kökeninin, B hücre farklılaşmasının pre-B ve matür-B arasında orta evrelerde duraklamış klonal B hücreler olduğu düşünülmektedir. Tipik KLL B hücresinin fenotipik özellikleri şu şekildedir: Hücre yüzeyinde düşük oranda yüzey membran immünglobulini, tek tip immünglobulin hafif zinciri (kappa veya lambda), bir veya daha fazla B hücre ilgili yüzey antijenleri (CD19, CD20, CD21, CD23, CD24) ve T hücre antijeni CD5'i bulundurlar. Ayrıca hastaların %10-20'sinde hücrelerin antijene maruz kaldığını gösteren BCR değişiklik saptanmıştır. Bütün bu veriler ışığında KLL hücrelerinin antijene maruz kalmış B hücrelerinden köken aldığı, CD5 ve CD23 ekspresyonunun hücre aktivasyonunu gösteren sekonder değişiklikler olduğu düşünülmektedir. MBL saptanan kişilerde B lenfositlerin yüzey antijen fenotiplerinin KLL lenfositleriyle aynı özellikte olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak KLL oluşumu iki zincirleme proses ile gruplandırıldığında; Çoğunluğu antijenik uyarıya anormal yanıtla oluşan sitogenetik bozukluk sonucu meydana gelen MBL oluşumu. Bu durumda KLL fenotipinde olan hafıza B hücre klonu oluşmaktadır. Sonrasında ek genetik bozukluklar veya kemik iliği mikroçevresinde değişiklik MBL'den KLL'ye progresyona neden olur (9).

Bütün bunların yanında KLL'li hastaların %95'inde ekspresyonu artmış olan B hücre lösemi/lenfoma 2 (BCL-2) antiapoptotik proteini, apoptozis süprese ederek replike olmayan uzun omurlu lenfositlerin birikimine neden olur. Yapılan çalışmalarda bu lenfositlerin KLL'de ilaç direncinden sorumlu olduğu rapor edilmiştir (10). Bunlara ek olarak normal B hücrelerde hücre buyumesi, farklılaşması, sağkalım, adezyon ve hücre migrasyonu gibi hücresel olaylardan sorumlu BCR sinyal yollarındaki aksaklıklar, KLL hücrelerini destekleyen mikroçevredeki sitokin ağı, otoimmünite, immünoglobulin ağır zincir değişken bölge geninde (IgVH) mutasyon, CD38 pozitifliği, genetik bozukluklar KLL patogeneğinde rol oynamaktadır (9,11).

KLL hastalarında patogeneğden sorumlu %80 oranında genetik bozukluklar saptanabilir. Sitogenetik incelemelerde sıklıkla saptanan anomaliler; trisomi 12, 11q delesyonu, 13q delesyonu ve 17p delesyonudur. En sık 13q14.1 (13. kromozomun uzun kolunda delesyon) delesyonu, %17- 20 oranında 11q (11. kromozom uzun kolunda delesyon) delesyonu, %7-10 oranında ise 17p (17. kromozomun kısa kolunda delesyon) delesyonu görölmektedir. Bunların yanında %3-5 oranında p53 mutasyonu gözlenebilir. 11q veya 17p delesyonu, 13q delesyonu olan hastalara göre daha kötü prognoz ve düşük sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (9,12).

2.2.4. Klinik

Hastaların büyük bir kısmında, özellikle erken evrede neredeyse şikâyet yoktur. Büyük bir çoğunluğu başka bir nedenle, bir kısmı da sık enfeksiyonlara yakalanma şikâyetiyle doktora gitmeleri sonucunda lökosit ve lenfosit sayısının yüksekliğinden hareket edilerek KLL tanısı alırlar. Hastalığın ilerleme kaydetmesi ile boyunda, koltuk altlarında veya kasıklarda lenf bezlerinin büyümesi ortaya çıkar. Takiben dalağın büyümesiyle sol kaburga kavsi altında şişlik, şişkinlik, dolgunluk hissi ve bazen ağrı oluşur. Aneminin olduğu dönemde; hastada halsizlik, çabuk yorulma, alt ekstremitelerde kuvvetsizlik, nefes darlığı, hareket kapasitesinde azalma, baş ağrısı, renk solukluğu, göğüs ağrısı gibi şikâyetler olmaya başlar. Trombosit sayısının azalmasına bağlı olarak vücudun değişik bölgelerinde peteşi, ekimoz, dişeti kanaması, burun kanaması, hemoptizi gibi kanamaya eğilim şikâyetleri belirir. Nadiren mide-barsak sistemi veya beyin kanamaları olabilir. Olguların yaklaşık %5-10'unda aşağıda

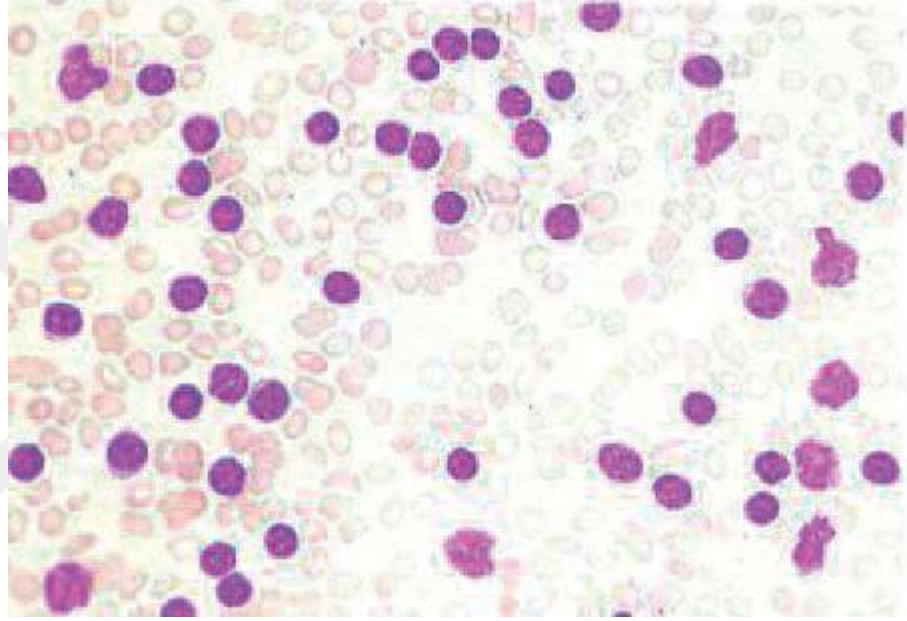
belirtilmiş olan ve lenfoma B semptomları olarak değerlendirilen şikâyet-bulguları gösterirler:

- Son 6 ay içinde vücut ağırlığının %10'undan fazla izah edilemeyen kilo kaybı.
- Enfeksiyon bulguları olmadığı halde 2 haftadan beri devam eden 38°C'nin üzerinde ateş.
- Enfeksiyon bulguları olmadığı halde tüm vücudu içeren gece terlemesi.
- Aşırı halsizlik (ECOG performansının 2-3 durumu veya günlük aktivitesini sürdürememesi).

Tanı anında hastaların yaklaşık %30-40'ının fizik muayenesinde patolojik bulgu yoktur. Lenfadenomegali ile birlikte splenomegali en sık saptanan fizik muayene bulgularıdır. Hepatomegali oldukça nadirdir. Lenfadenomegali lokalize veya yaygın olabilir. Lenf bezleri değişik büyüklüklerde olup, tek tek bulunabildikleri gibi bir araya toplanma eğilimi de gösterebilirler. Tutulmuş lenf bezleri ağrısız, orta sertliktedirler ve cilt enflamasyon, endurasyon ve fistülizasyon bulguları göstermezler. Sıklıkla tutulum bölgeleri; servikal, supraklavikular ve aksillar bölgelerdir. Hastalığın ilerleme kaydettiği dönemlerde lenfadenomegali genellikle yaygındır. Tonsiller ve cilt ektranodal yerleşim yeri olarak sık saptanabilir, ancak gastrointestinal sistem, akciğer, plevra, santral sinir sistemi, böbrek, kemik, göz gibi organlara hastalığın ektranodal yerleşimi oldukça nadirdir (< %1). Splenomegali, 2. sıklıkta saptanan bulgudur. Genellikle massif splenomegali olmaz. Palpabl splen ağrısızdır ve hassasiyet göstermez, yüzeyi homojendir. Hepatomegali saptanan olgularda, büyümüş karaciğer genellikle sağ kot kavsini 2-6 cm aşmış büyüklükte saptanır. Yüzeyi düzgün ve ağrısızdır. Anemimin olduğu dönemde de cilt ve mukozalarda solukluk, hemolitik aneminin olması durumunda da skleralarda ikter ve idrar renginde değişiklik oluşur. Trombositopeninin oluşması durumunda da peteşi ve diğer hemorajik diyatez bulguları eşlik eder. KLL'de tüm organların tutulumu söz konusu olmakla birlikte, cilt tutulumu tanı anı dahil hastalığın tüm dönemlerinde en sık tutulum görülen non-lenfoid bölgedir (13).

2.2.5. Tanı

KLL tanısı; klinik bulgular, periferik kan ve kemik iliği bulguları, hücre morfolojisi ve immünofenotip özellikleri ile genellikle kolaylıkla konur. KLL tanısı için 5000/mm³'ün (5x10⁹/L) üzerinde mutlak lenfosit sayısına ihtiyaç vardır ve KLL'li olgularda tanı anında lökosit ve mutlak lenfosit sayısı 10000-100000/ mm³ arasında değişkenlik gösterir. Lökosit aşırı artmış olarak da saptanabilir. Lenfositler, küçük ve olgun görünümlü hücreler şeklindedir (Resim 1).



Resim 1. Kronik lenfositik lösemide olgun görünümlü lenfositik infiltrasyon.

Erken evre durumunda eritrosit, Hb, Hct ve trombosit değerleri normaldir. İleri evre veya otoimmün komponentin dâhil olması durumunda bunların değerlerinde azalma söz konusu olur. Eritrositler normokrom normositerdir. %8 gibi oranda otoimmün hemolitik anemi gelişimi söz konusu olup, bu durumda retikülosit değeri artmış olarak saptanır. Yaklaşık %5 oranında serum protein elektroforezinde monoklonal gammopati saptanabilir. IgM tipi paraproteinemi olan olgularda aynı zamanda hiperviskozitenin kliniği gelişebilir. Otoimmün hemolitik anemi gelişen olgularda LDH düzeyinde artma ve haptoglobulin seviyesinde azalma olacağı aşıkardır (13).

Akım sitometrisi ile immünofenotiplendirmede B ve T lenfositlerinin farklılaşma antijenleri, yüzey immünglobulinleri ve κ veya λ hafif zincirleri saptanarak KLL

tanısının kesinleşmesine olanak sağlandığı gibi, KLL benzeri diğer lenfoproliferatif hastalıkların ayırıcı tanısının yapılması mümkün olur. İmmünofenotiplendirmede genellikle faydalı olan göstergeler; B hücre kökenli için: CD5, CD10, CD11c, CD19, CD20, CD22, CD23, CD25, CD38 ve CD 103 ve T hücre kökenli için: CD2, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD16, CD56, CD57, TCR'dir. Bir T hücre göstergesi olan CD5 B-KLL için tanısal değere sahiptir ve olguların hemen hemen hepsinde yüksek oranda belirlenir. B-KLL'de CD23 ekspresyonu olguların büyük bir çoğunluğunda pozitif tespit edilir. CD20 ekspresyonu B hücre kökenli diğer kronik lenfoproliferatif hastalıklara nazaran B-KLL'de daha düşük düzeydedir. CD38 B-KLL olgularının ancak %38'inde pozitif saptanır. Ayırıcı tanıda monoklonal B lenfositoz, lenfositoz yapan hastalıklar ve diğer kronik lenfoproliferatif hastalıkların göz önüne alınması gerekir. Bu nedenle immünofenotip özellikleri ile tanıya ulaşmada CD5 ve CD19 ve CD10 üzerinden hareket edilmesi ayırıcı tanıda kilit noktaları oluşturur (13).

Kemik iliği aspirasyonunda lenfositik infiltrasyon saptanır. Olgularda lenfositoz yanında kemik iliğinde %40 üzerinde olgun görünümlü lenfosit infiltrasyonu belirlenmesi ile KLL tanısı hemen hemen konur. Histopatolojik olarak, kemik iliğinin lösemik hücreler tarafından infiltrasyonu değişkenlik gösterir ve dört tipte tutulum söz konusudur. Olguların %7'sinde nodüler, %34'ünde interstisyel, %24'ünde mikst (mikst-interstisyel) ve %35'inde diffüz tutulum saptanır. Diffüz kemik iliği tutulumu kötü prognostik özellik olarak kabul edilir (13).

2.2.6. Evreleme

KLL klinik evrelenmesinde Modifiye Rai veya Binet evreleme sistemi kullanılır. Bu iki evreleme sistemi basit, pahalı olmayan ve sadece fizik muayene ve standart laboratuvar testlerine dayanmaktadır. Ultrason, bilgisayarlı tomografi ya da magnetik rezonans görüntülemeye ihtiyaç göstermezler. Her iki evreleme sistemi de laboratuvar olarak mutlak lenfositoz, anemi ve trombositopeni, klinik olarak da lenfadenomegali ve splenomegali göz önüne alınarak oluşturulmuştur. İki evreleme sisteminden sıklıkla kullanılan Rai evreleme sistemidir. Orijinal Rai sınıflaması prognostik grup sayısını azaltmak için 5'ten 3'e indirilerek modifiye edilmiştir (düşük, orta ve yüksek riskli). Modifiye Rai evreleme sistemi, kanda lenfositozla kemik iliğinde %30'un üzeri (Rai

önceki evre 0), lenfositozlu hastalar herhangi bir alanda büyümüş lenfnodları ve splenomegali ve veya hepatomegali (palpabl lenf nodu var ya da yok) intermediate riskte hastalık (Öncekinde Rai evre I-II) olarak sınıflanmaktadır. Yüksek risk hastalık, hastalık ilişkili anemi ki hemoglobin düzeyi 11 gdl'den az, (öncekinde evre III) ya da 100 000'in altı trombositopeni (önceki evre IV) olarak tanımlanmıştır (Tablo 1) (14).

Tablo 1. Modifiye Rai evreleme sistemi

Evre	Bulgu	Risk Grubu
0	Çevre kanı (>5000/mm ³) ve kemik iliğinde (>%40) lenfositoz	Düşük
I	Evre 0 + lenfadenomegali	Orta
II	Evre 0 veya evre I + splenomegali veya hepatosplenomegali	Orta
III	Evre 0 veya I veya II + anemi (<11 g/dl)	Yüksek
IV	Evre 0 veya I veya II veya III + trombositopeni (<100000/mm ³)	Yüksek

Binet evreleme sisteminde tutulan alanın sayısı 1 cm'den fazla büyüyen lenf nodunun varlığı ya da organomegali ve anemi, trombositopeni olup olmadığına dayanır. Her iki evreleme sistemleri klinik prognozu belirlemede ve tedavi endikasyonunu belirlemede göz önüne alınırlar. Ancak her iki sistemin de eksikliği otoimmün hemolitik anemi ve otoimmün trombositopeniyi kapsamamasıdır (15) (Tablo 2).

Tablo 2. Binet evreleme sistemi

Evre	Binet Evreleme Sistemi
A	• Çevre kanı (>5000/mm³) ve kemik iliğinde (>%40) lenfositoz, • Lenfoid tutulum 3 bölgeden az • Anemi veya trombositopeni yok
B	• Çevre kanı (>5000/mm³) ve kemik iliğinde (>%40) lenfositoz, • Lenfoid tutulum 3 bölgeden fazla • Anemi veya trombositopeni yok
C	• Çevre kanı (>5000/mm³) ve kemik iliğinde (>%40) lenfositoz, • Anemi (<10 g/dl) veya trombositopeni (<100000/mm³) var • Lenfadenomegali veya splenomegali veya hepatosplenomegali olabilir veya olmayabilir

2.2.7. Prognoz

Klinik olarak KLL'nin heterojen bir seyri vardır. Çok yavaş ilerleyen ve normal popülasyonla benzer sağkalıma sahip hastalardan, çok hızlı ilerleyen ve tedaviye yanıtızsız hastaları da içeren geniş bir yelpazesi vardır. Tanıdan itibaren yaşam süresi 2-20 yıl ve ortanca yaşam süresi yaklaşık 10 yıldır. Prognoz daha çok hastalığın evresi ile ilişkilidir. Erken evre hastalıklı hastaların median yaşam süresi 7-8 yıldır (arada spontan remisyon olan hastalar olsa da). Evre 0 olgularının %70-75'inde 10 yıllık bir yaşam olmakla birlikte, bu grupta yaşam 20 yıla kadar da uzayabilmektedir. Evre I ve II olgularında yaşam süresi 5-10 yıl arasında değişkenlik gösterirken, evre III ve IV olgularında ise medyan yaşam yaklaşık 2-3 yıldır. KLL prognozunu belirlemede genelde kullanılan Rai ve Binet evreleme sistemleri, kemik iliği infiltrasyon tipi, lökosit sayısı, periferik kan prolenfosit miktarı, lenfosit ikilenme süresi (lymphocyte doubling time), sıklıkla yeterli olmamaktadır. Bu gün için klasik prognostik faktörlere ilave olarak kullanılması önerilen prognostik faktörler, sitogenetik, ZAP-70, CD38 ekspresyonu ve IgVH genleridir. Yüksek risk proliferine sahip olgular; tedavilere yanıtızsızlık veya kısa hastalıksız yaşam ve kısa total yaşam süresi ile karakterizedir. Keza yaştan, performans durumunun ileri ve komorbid hastalıkların ciddi olması, del (11q) ve del (17p) pozitifliği kötü prognoz özelliği olmakla birlikte, tedavi seçimini de doğrudan etkileyebilmektedir (16).

2.2.8. Tedavi

Uluslararası KLL çalışma grubu (IWCLL) tarafından 2008 yılında National Cancer Institute-ABD (NCI) rehberinin gözden geçirilmesi ile KLL için günümüzde kullandığımız tanı ve tedavi rehberi oluşturulmuştur. Erken evredeki olguların önemli bir kısmı tedavi gereksinimi olmadan uzun bir yaşam sürebilir. Meta analizler erken evrede uygulanan tedavilerin yaşam süresi üzerinde olumlu bir etki yaptığını kanıtlayabilmiş değildir. Günümüzde erken (Rai 0, Binet A) evre, yavaş seyirli olgularda, risk faktörleri ne olursa olsun, henüz tedavi verilmemektedir. Binet A evresinde bulunan ve olguların %30'unu oluşturan bir grup hasta aynı yaştaki normal hemcinsleri ile aynı yaşam sürelerine sahiptir ve çok azında hastalığa ait ilerleme görülür. Buna karşılık ileri evredeki (ör: Rai III-IV) veya ilerleyici, semptomatik olgular

genellikle tedavi edilirler. Bazı hastalar tanıdan sonraki 1-2 yıl içinde kaybedilirler. Bu nedenle hangi hastanın ne zaman tedavi edileceği çok önemli bir sorudur (17,18). Tablo 1’de NCIWG-IWCLL tarafından 1996 yılında tanımlanan ve 2008 yılında gözden geçirilmiş tedavi endikasyonları sunulmuştur (19).

Tablo 3. KLL’de tedavi endikasyonları (NCIWG-IWCLL, 2008).

	Tedavi Endikasyonları
1	Aşağıdaki hastalık semptomlarından en az birisinin varlığı • >%10 kilo kaybı (6 ayda) • Günlük, olağan aktiviteyi engelleyecek düzeyde halsizlik (ECOG II veya daha kötü) • İki hafta veya daha fazla süren, enfeksiyonla ilişkisi gösterilemeyen ateş • Enfeksiyonla ilişkisiz, 1aydan fazla süreli gece terlemesi
2	Anemi/trombositopeni oluşması veya derinleşmesi şeklinde ilerleyici kemik iliği yetersizliği bulgusu
3	Kortikosteroid tedavisine yanıtız otoimmün hemolitik anemi ve/veya trombositopeni
4	Kosta kenarını >6 cm geçen, masif veya semptomatik veya ilerleyici splenomegali
5	En uzun çapı >10 cm olan masif veya semptomatik, veya ilerleyici lenfadenomegali
6	İki ay içinde %50 artan ilerleyici lenfositoz veya tahmini lenfosit katlanma zamanı (LDT) <6 ay
7	Yukarıdaki kriterler mevcut değilse belirgin hipogamaglobulinemi veya monoklonal protein oluşumu tedavi için yeterli gerekçe değildir.

NCI ve IWCLL rehberlerine göre erken evredeki olgularda tedavisi için hastalığın ilerleyici olduğunu gösteren belirli kriterler bulunması gerekmektedir. Başlangıçta erken evrede bulunan ve tüm KLL olgularının yaklaşık %60’ını oluşturan bir grup hastada tedaviden sağ kalım avantajı sağlamamaktadır. Rai 0 veya I ya da Binet A evresinde bulunan olgulara bu nedenle hastalık progresyonu veya aktivite belirtileri olmadan tedavi başlanmamaktadır. Fakat aynı hasta grubunun yaklaşık %25’i ise başlangıçta erken evrede bulunmakla birlikte daha sonra KLL nedeniyle yaşamlarını yitirebilmektedirler. Önemli olan bu gruba dahil olabilecek olguların tanı sırasında belirlenebilmesidir. Bu nedenle hastalık evresi yanında hastalığın ilerleyici olduğunu gösteren diğer belirtiler veya prognoz parametreleri hayatidir (18).

2.2.8.1. İlk Basamak Tedavi Seçenekleri

- **Kortikosteroidler:** İmmün sitopenilerin ilk basamak tedavisinde kullanılırlar. Alkilleyiciler ile birlikte uzun süreli kullanımlarının yararı gösterilememiştir. Enfeksiyon olasılığını artırabilirler. Ancak yüksek doz kortikosteroidlerin (+/- MoAb) özellikle dirençli veya nükseden ve/veya del17p olgularında etkili olduğuna işaret eden çoğunluğu az sayıda olgu içeren yayınlar mevcuttur (17).
- **Kemoterapi:** Alkilleyici ajanlardan en sık kullanılan ajan klorambusildir ve bunu siklofosfamid izlemektedir. Klorambusil ile hastalık kısmen kontrol altına alınabilirse de tam yanıt veya yaşam süresi üzerinde olumlu etki olasılığı düşüktür. Siklofosfamid daha ziyade klorambusili iyi tolere edemeyen hastalarda kullanılır. Hastaların %30 – 70’inde yanıt elde edilebilmekle birlikte, tam yanıt oranı oldukça düşüktür. Pürin analoglarının (ör: fludarabin, cladribin) tedaviye girmesinin ardından klorambusil ile fludarabin, daha sonra fludarabin ile fludarabin-siklofosfamid (FC) kombinasyonu, ardından FC ile rituksimab (R) + FC kombinasyonu (FCR) sıkça kullanılan tedavi protokolleri haline gelmiştir. Fludarabin’in tek başına kullanıldığında klorambusilden daha etkili olmasına karşılık özellikle 65 yaş üstü olgularda sağkalım verilerinde bir fark oluşturmadığı bildirilmiştir. Tek başına kullanılan fludarabin ile FC kombinasyonunun FC kolu ile daha yüksek yanıt ve daha uzun progresyonsuz sağkalım bildirilmiştir. Bununla beraber alkilleyici ve pürin analogu benzeri etkileri olduğu bildirilen bendamustin (B) de klorambusilden daha etkili rapor edilmiştir. En sık kullanılan kombine kemoterapi protokolleri COP veya CHOP rejimleridir (17,20).
- **Kemo-immünoterapi:** Başlangıçta tek başına kullanıldığında anti-CD20 monoklonal antikor (rituksimab) KLL olgularında lenfoma’da gözlenen yanıtı oluşturmamıştır. Buna karşılık fludarabin veya FC ile birlikte kullanıldığı tek kollu çalışmalarda oldukça yüksek yanıtlar gözlenmiştir. Böylece FCR, ilk seçenek KLL tedavisindeki bugünkü yerini almıştır. Bir diğer kemo-immünoterapi seçeneği bendamustin ve rituksimab kombinasyonudur. B+rituksimab (BR) kombinasyonu FCR ile karşılaştırıldığında FCR kolunda

daha yüksek tam yanıt ve yanıt süresi elde edildiği bildirilmiştir (18).

Dolayısıyla remisyon hedefli tedaviyi kaldırabilecek durumda olan hastalarda ilk seçenek tedavinin kemo-immünoterapi olduğu gösterilmiştir. Bu anlamda FCR ve BR etkinlikleri kanıtlanmış seçeneklerdir. Ofatumumab+bendamustin, obinutuzumab + FC veya obinutuzumab+bendamustin gibi diğer kemo-immünoterapi alternatiflerinin ilk basamak teavide olumlu yanıtları bildirilmektedir. Ayrıca B hücre reseptör yolağı bloke edici ajanlar olan BTK inhibitörü ibrutinib ve PI3K blokeri idelalisib veya bcl-2 inhibitörleri ile yüksek riskli veya nükseden olgularda da standart tedavilere göre daha yüksek yanıtlar bildirilmektedir (17,18).

Bununla beraber KLL bir ileri yaş hastalığıdır. Yaşlı, kötü performanslı veya eşlik eden hastalıkları olan olgularda daha düşük yoğunlukta tedaviler seçilmelidir. Bu durumda remisyon hedefli tedaviler yerine klorambusil bazlı tedaviler bugün de gündemdedir. Özellikle anti-CD20 mAb+klorambusil kombinasyon tedavileri önem kazanmıştır. Özellikle renal fonksiyonları iyi olan ve eşlik eden hastalık yükü düşük iyi performans durumu olan yaşlı hastalarda fludarabin kombinasyonlarının düşük dozları veya dikkatli takip etmek ve gerekirse doz değişimleri yapmak koşulu ile bendamustin temelli tedavi uygulamaları seçilebilir. Yoğun kütleli hastalığı olmayan olgularda alemtuzumab bir diğer alternatif olabilir. Asıl problem del17p başta olmak üzere tedaviye dirençli/erken nüks olasılığı yüksek olgulardır. Bu olgular için en uygun tedavi allojeneik hematopoetik kök hücre naklidir (17,18).

2.2.9. KLL Hastalarında Enfeksiyon

KLL olgularında enfeksiyonlar başlıca morbidite ve mortalite nedenidir. KLL'li hastaların %30-60'ı enfeksiyon ile ilişkili olarak hayatının kaybetmektedir. Hastalarda en sık bilhassa solunum yollarına bakteriyel enfeksiyonlar oluşmakta bunu herpes virüs enfeksiyonları ve kandida enfeksiyonları izlemektedir. Hipogamaglobulinemi, nötropeni, azalmış B hücre yapımı, T hücre alt guruplarında anormallik, kemo-immunoterapi ve kompleman, nötrofil, natural killer (NK), monosit disfonksiyonu bulunması enfeksiyona zemin hazırlamaktadır. Hipogamaglobulinemi'nin başlıca nedeni nonklonal CD5-B hücre disfonksiyonu, defektli ve fazla miktarda supressif T hücre yapımıdır. İleri evre KLL'li hastaların çoğunda kompleman aktivasyon ve

bağlanması defekt, nötropeni ve hücrel immunitede bozulma enfeksiyon gelişimine katkıda bulunan diğer faktörlerdir (21).

2.2.9.1. KLL Olgularında Hipogamaglobulinemi

KLL olgularında artan enfeksiyon riski ve hipogamaglobulinemi sıklıkla anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir. Hipogamaglobulineminin tam patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Başlıca nonklonal CD5 negatif B hücre disfonksiyonu ve defekti sonucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca hastalık süresi ve evresi ile yakın ilişkili gözükmemektedir. KLL olgularında hipogamaglobulinemi sıklığı yapılan çalışmalarda %20 ile %70 arasında çok geniş bir dağılım aralığında bildirilmektedir. Bunlara ek olarak düşük gamaglobulin (< 700 mg/dL), hatta düşük IgA seviyeleri KLL olgularında kötü prognoz, azalmış sağkalım ve artmış enfeksiyon oranları ile ilişkilendirilmiştir (22). Bununla beraber hipogamaglobulineminin toplam sağkalım ve kötü prognoz üzerine olan etkisi hakkında tartışmalı yayınlanmış veriler de mevcuttur (23). Üstelik hipogamaglobulineminin enfeksiyon ve mortalite sebebi olarak statüsünün irdelendiği çalışmalarda mevcuttur (24). Ancak bunların aksine hastalarda immunglobulin terapisinin bakteriyel enfeksiyon oranında düşüşe neden olduğu gösterilmiştir. Böylece hipogamaglobulineminin KLL olgularında enfeksiyonun etiolojisinde yeri hala popüler araştırma konusu olarak yerini korumaktadır (25).

2.2.9.2. Enfeksiyon Tedavisi

KLL hastalarında tedavide kullanılan ilaçlar ile enfeksiyöz komplikasyonlar arasında yakın ilişki bulunur. Ancak KLL'li hastalarda enfeksiyon geliştiğinde bu hastaların tedavisi diğer immunsupresif hastalardan farklılık göstermez. Hastalarda asıl amaç enfeksiyon gelişmesini engellemeye yönelik olmalıdır. Bu nedenle profilaksi uygulanır. Fludarabin veya alemtuzumab alan hastalarda pnömosistis jiroveki'ye bağlı pnömoni olasılığı %7'dir. Hastada CD4 + lenfosit sayısı <200/mm³ olduğunda sulfamethoksazol-trimethoprim profilaksisi önerilir. Gerek fludarabin ve gerekse alemtuzumab alanlarda viral enfeksiyon bilhassa herpes virüs enfeksiyon sıklığı da artmıştır. Bu hastalarda asiklovir dozu 400 mg günde 2 kez tavsiye edilir. Hastalar da semptomatik CMV reaktivasyonu olduğunda gansiklovir günde 2 kez 5 mg/kg dozunda 14-21 gün süre ile veya PCR negatif olana dek valgansiklovir 900 mg günde 2 kez

verilir. Yine Hepatit B taşıyıcı veya hastalığı ülkemizdeki yüksekliği göz önüne alındığında riskli hastalara lamivudin 100 mg/gün en az 12 ay süre ile kullanılır. Hipogamaglobulinemisi olan KLL'li hastaların tümünde enfeksiyon gelişimi söz konusu değildir. Bu nedenle başlangıç döneminde Ig düzeyleri taranarak takip edilmelidir. IgG düzeyi <500 mg/dL ise İVİG tedavisi önerilmektedir. Bu hastalar uygun antibiyotikler tedavi edilmeli ve İVİG 400 mg/kg/ay dozunda profilaksi almalıdır. Ayrıca KLL'li tüm hastalar inaktive mevsimsel influenza aşısı ile aşılanmalıdır (21).



3. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışmada Ocak 1998-Haziran 2020 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde KLL tanısı konan hastaların bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamıza klinik muayene, laboratuvar, hematolojik ve radyolojik bulguları yanında histopatolojik değerlendirmesi sonucunda NCIWG kriterlerine uygun olarak KLL tanısı almış, ayakta takip ve tedavisi yapılan 200 hasta içinde immunoglobulin alt grup sonucu raporlanan toplam 74 hasta dahil edildi. KLL tanı ve tedavisi IWCLL kriterlerine göre tekrar değerlendirildi. Bu çalışmada 18 yaş altında olan ve immünyetmezlik tanısı alan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Bütün hastaların başvuru anındaki şikayetleri, fizik muayene bulguları, demografik özellikleri yanında başvuru, takip ve tedavi sürecinde elde edilen, tam kan sayımı, rutin biyokimya, periferik yayma gibi laboratuvar tetkikleri sonuçları, B semptomu varlığı (ateş, gece terlemesi ve son 6 ayda vücut ağırlığının %10'undan fazlası kaybı), görüntüleme bulguları, sitogenetik inceleme bulguları, akım sitometri ile immüfenotipik değerlendirme sonuçları ve kemik iliği aspirasyonu / biyopsi yapılan olgularda histopatoloji sonuçları, tedavi ve sağkalım verileri değerlendirildi ve dosyalandı. Olgularda risk değerlendirmesi güncel Rai ve Binet Evreleme sistemleri kullanılarak yapıldı.

Hastaların tanı anı ilk değerlendirme sonuçlarına göre bir kısmı tedavisiz izlendi. Tedaviye karar verilen olgularda Fludarabin-Siklofosfamid-Rituximab (FCR), İbrutinib, Endoxan, Siklofosfamid-Onkovin-Prednizon (COP) ve Rbenda kemoterapi protokolleri uygulandı.

Hastaların hemogram parametrelerinin analizi alınan venöz kan numuneleri ile tam kan analizatörü (Cell-Dyne 3700, Abbott, Abbott Park, IL, USA) vasıtasıyla gerçekleştirildi. Yine hastalardan elde edilen serumda biyokimyasal analizler, Beckman Coulter marka, Unicel Dxi 800 model immünolojik otoanalizör sisteminde elektrokemilüminisans yöntemi ile ve IgG, IgA, IgM ölçümleri ise Beckman Coulter marka, Unicel Dxi 800 model immünolojik otoanalizör sisteminde nefelometrik yöntemle ölçülüp raporlandı. IgG < 700 mg/dL seviyesi hipogamaglobulinemi olarak kabul edildi.

3.1. İstatiksel yöntem

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum- maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher). Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student t-testi ve ANOVA ile, normal dağılıma uymayan non-parametrik verilerise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır. Post Hoc Tukey analizi ile çoklu gruplar arasıkşılaştırmalar yapılmıştır. Değişkenlerin dağılımı göz önünde bulundurularak ölçümler arası korelasyon Sperman's Rho Test ve Pearson test ile değerlendirildi. Sağkalım verileri Kaplan-Meier Analizinden elde edildi. Sonuçlar $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

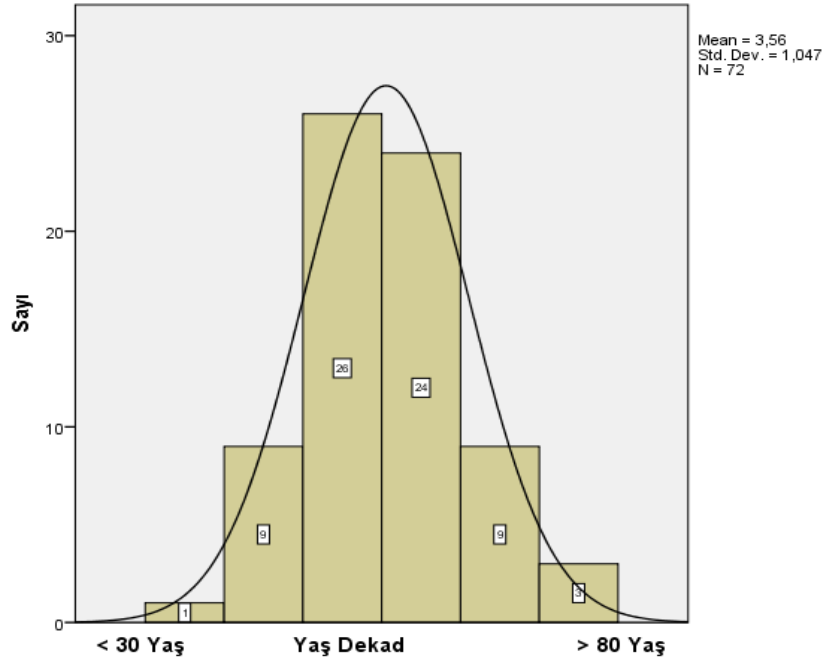
Çalışmamıza yeni KLL tanısı alan ve yaş ortalamaları $61,78 \pm 10,94$ (Dağılım aralığı: 35-89 yaş) yıl olan toplam 200 hasta içerisinde immunoglobulin alt grup sonucu raporlanan 22'si kadın (%29.7), 52'i erkek (%70.3) toplam 74 hasta dahil edilmiştir. Toplam örneklem grubumuzun demografik ve klinik karakteristikleri tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo 4. Tüm örneklem grubu KLL olgularının klinik karakterisitikleri.

Klinik Değişken		n (%)
Cinsiyet	Kadın	61 (%30,5)
	Erkek	139 (%69,5)
Tanı Rai Evrelemesi	Evre 0	84 (%42,0)
	Evre 1	47 (%23,5)
	Evre 2	40 (%20,0)
	Evre 3	13 (%6,5)
	Evre 4	4 (%2,0)
Tanı Binet Evrelemesi	A	115 (%61,2)
	B	27 (%14,4)
	C	46 (%24,5)
CD20	Negatif	7 (%6,9)
	Pozitif	95 (%93,1)
CD19	Negatif	1 (%0,8)
	Pozitif	123 (%99,2)
CD5	Negatif	5 (%4,3)
	Pozitif	110 (%95,7)
CD23	Negatif	5 (%4,4)
	Pozitif	109 (%95,6)
Del-13q	Negatif	44 (%57,9)
	Pozitif	32 (%42,1)
Del-17p	Negatif	75 (%91,5)
	Pozitif	7 (%8,5)
Del-11q	Negatif	60 (%88,2)
	Pozitif	8 (%11,8)
Trizomi 12	Negatif	35 (%85,4)
	Pozitif	6 (%14,6)
B semptomu	Negatif	74 (%64,3)
	Pozitif	41 (%35,7)
Tanıda Yaş	Ort±SS	61,78±10,94
Başlangıç Lenfosit ($\times 10^9/L$)	Ort±SS	43.9±55,7

Çalışmamızda dahil ettiğimiz hipogamaglobulinemi grubunun ise tanı sırasında toplam yaş ortalamaları $60,43 \pm 10,09$ (Dağılım aralığı: 38-84 yaş) yıl olup erkek hastaların yaş ortalamaları $58,94 \pm 9,69$, kadın hastaların ise yaş ortalamaları

63,82±10,38 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda erkek ve kadın hastalar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,058). Bununla beraber tanı anında hasta yaşlarının dekatlar göre dağılımı incelendiğinde; 30-40 yaş grubunda: 1 olgu (%1,4), 40-50 yaş grubunda: 9 olgu (%12,2), 50-60 yaş grubunda: 26 olgu (%35,1), 60-70 yaş grubunda: 24 olgu (%32,4), 70-80 yaşları arasında: 9 olgu (%12,2) ve > 80 yaş grubunda 3 olgu (%4,1) tespit edilmiştir (Grafik 1). Hastalarımızda tanı %63,5 oranı ile en sık flow sitometri yardımıyla; takiben ise %16,2 oranı ile LAP biyopsisi ve %5,4 oranı ile kemik iliği aspirasyon biyopsisi ile koyuldu.



Grafik 1. Hastalarda tanı anı yaşın dekatlar göre histogram dağılımları.

Çalışmamızda tanı sırasında Rai evrelemesine göre hastalarımızın 33'ü Evre 0 (%44,6), 18'i Evre 1 (%24,3), 15'i Evre 2 (%20,3), 3'ü Evre 3 (%4,1) ve 1'i Evre 4 (%1,4) idi. Güncel Rai evrelemesine göre ise hastalarımızın 21'i Evre 0 (%28,4), 19'u Evre 1 (%25,7), 17'si Evre 2 (%23,0), 7'si Evre 3 (%9,5) ve 2'si Evre 4 (%2,7) idi (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların tanı anı ve güncel Rai evrelemesine göre dağılımı.

Rai Evrelemesi	Tanı Sırasında Rai		Güncel Rai	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Evre 0	33	44,6	21	28,4
Evre 1	18	24,3	19	25,7
Evre 2	15	20,3	17	23,0
Evre 3	3	4,1	7	9,5
Evre 4	1	1,4	2	2,7

Bununla beraber tanı sırasında Binet evrelemesine göre hastalarımızın 46'sı Evre A (%62,2), 10'u Evre B (%13,5) ve 14'ü Evre C (%18,9) olarak belirlendi. Güncel Binet evrelemesine göre ise olguların 28'i Evre A (%37,8), 16'sı Evre B (%21,6) ve 22'si Evre C (%29,7) olarak belirlendi (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların tanı anı ve güncel Binet evrelemesine göre dağılımı.

Binet Evrelemesi	Tanı Sırasında		Güncel	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
A	46	62,2	28	37,8
B	10	13,5	16	21,6
C	14	18,9	22	29,7

Çalışmamızda tanı aşamasında hastaların 20'sinde (%27,0) B semptomunun var olduğu belirlendi. Bununla beraber periferik kanda yapılan akım sitometrik incelemesi sonuçları tablo 7'de sunulmuştur. Buna göre 48 hastada (%64,9) CD19, 40 hastada (%54,1) CD5, 38 hastada (%51,4) CD23, 42 hastada (%56,8) DR ve 34 hastada (%45,9) CD20 pozitifliği saptanmıştır. CD38 bakılan 12 hastanın tamamı negatif (< %30) olarak belirlenmiştir.

Tablo 7. Olgularda hücre yüzey antijenlerinin incelenmesi.

	Klinik Değişken	n (%)	Kantitatif Yüzde (Ort±SD)
CD19	Negatif Pozitif	1 (%2,1) 48 (%97,9)	78,91±13,87
CD5	Negatif Pozitif	4 (%10) 40 (%90)	82,89±24,70
CD23	Negatif Pozitif	4 (%9,9) 38 (%90)	67,66±26,37
DR	Negatif Pozitif	0 (%0,0) 42 (%100)	82,48±14,70
CD20	Negatif Pozitif	3 (%8,1) 34 (%91)	60,15±26,27
CD38	Negatif Pozitif	12 (%100) 0 (%0,0)	4,98±3,91

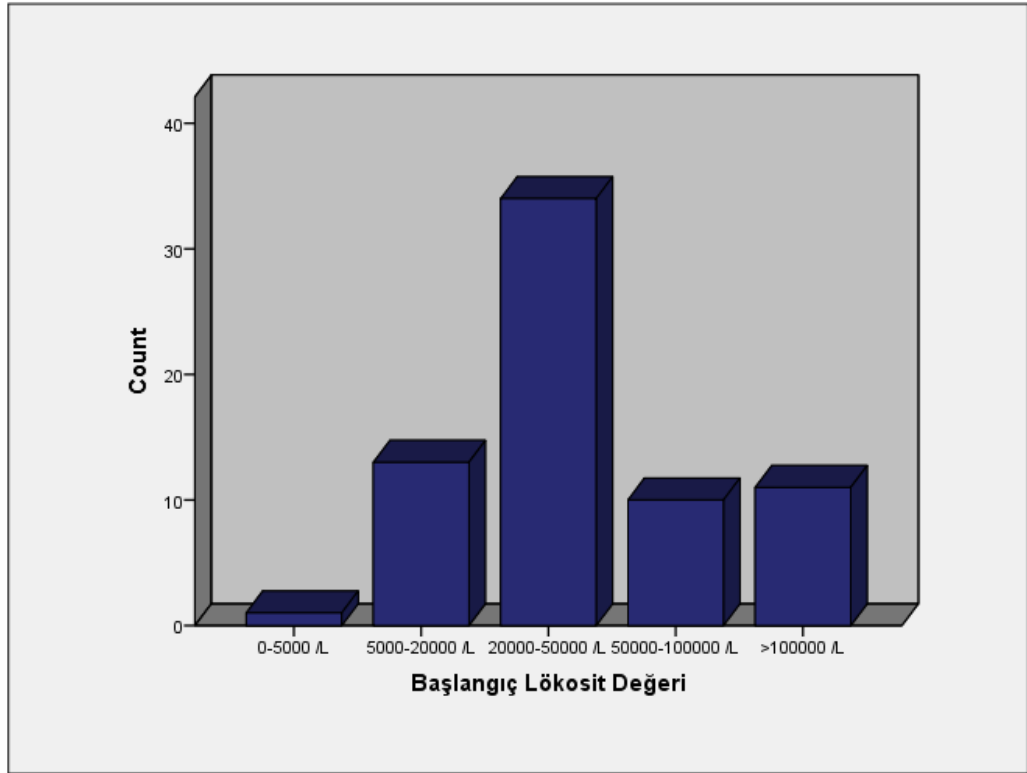
Çalışmamızda FISH yöntemiyle yapılan sitogenetik değerlendirme sonuçlarına göre 41 hastada sitogenetik analiz raporlandı. Buna göre genetik inceleme yapılan hastaların 17'sinde (%23,0) kromozom anomalisi saptanmadı. Kromozom anomalisi saptanan hastalarımızın ise 20'sinde (%27,0) 13q delesyonu, 2 hastada (%2,7) 17p delesyonu, 5 (%6,8) hastada 11q delesyonu ve 4 hastada (%5,4) trizomi 12 anomalisi saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Olgularda sitogenetik incelenme.

	Klinik Değişken	n (%)
del-13q	Negatif Pozitif	18 (%47,3) 20 (%52,6)
del-17p	Negatif Pozitif	39 (%95,1) 2 (%4,8)
del-11q	Negatif Pozitif	31 (%86,1) 5 (%13,8)
trizomi 12	Negatif Pozitif	19 (%82,6) 4 (%17,3)
Toplam Anomali	Negatif Pozitif	17 (%41,4) 24 (%58,5)

Çalışmamızda hastalarımızın laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; tüm olgularda ortalama başlangıç lenfosit değeri $44.5 \pm 56,1 \times 10^9/L$ iken, takip süresi sonunda ölçülen ortalama lenfosit değeri $43.2 \pm 58,8 \times 10^9/L$ olarak hesaplanmıştır. Buna göre

hastalarda tedavi öncesi ve sonrası ölçülen lenfosit değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,544$). Bununla beraber olgularda başlangıç lökosit değerleri incelendiğinde; hastaların %45,9 oranı ile ($n=34$) en sık 20-50 bin lökosit bandında olduğu ve bunu sırasıyla %17,6 oranı ile ($n=13$) 5-20 bin, %14,9 oranı ile ($n=11$) > 100 bin, %13,5 oranı ile ($n=10$) 50-100 bin bandının izlediği saptanmıştır (Grafik 2).



Grafik 2. Hastalarda başlangıç lökosit değeri dağılımı.

Çalışmamızda hastaların immün yetmezlik durumu serum immünglobulin düzeyleri aracılığı ile değerlendirilmiştir. Buna göre tüm hastalarda ortalama IgG $924,13 \pm 325,07$ mg/dl, ortalama IgA $136,57 \pm 90,74$ mg/dl ve ortalama IgM $126,53 \pm 379,88$ mg/dl olarak hesaplanmıştır (Tablo 9). Dolayısıyla hastaların %24,3'ünde ($n=18$) hipogamaglobulinemi ($\text{IgG} < 700$ mg/dl) gözlenirken, %74,3'ünde ($n=55$) hipogamaglobulinemi izlenmedi.

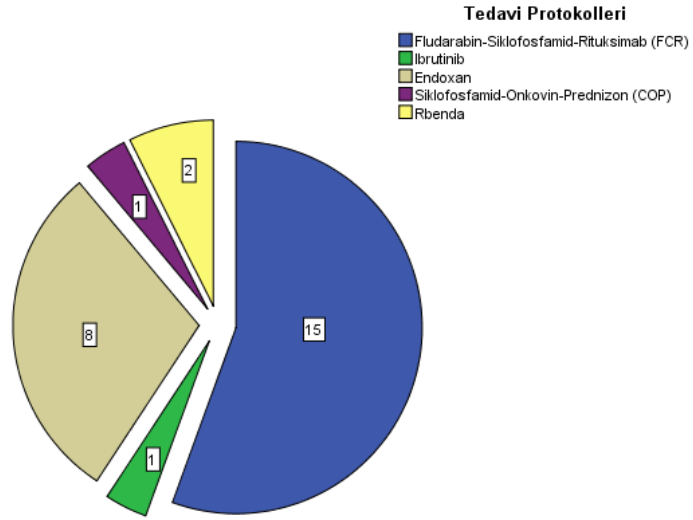
Tablo 9. Olgularda serum immünglobulin düzeyleri.

	Ort±SD	Min.	Max.
IgG (mg/dl)	924,13±325,07	115,0	2250,0
IgM (mg/dl)	126,53±379,88	3,0	2131,0
IgA (mg/dl)	136,57±90,74	,2	456,0

Çalışmamızda hastaların %56,8'i (n=42) tedavisiz olarak takip edilirken; %36,5'i (n=27) tedavi aldı. Kemoterapi alan hastaların %55,6'sı (n=15) Fludarabin-Siklofosfamid-Rituksimab (FCR), %29,6'sı (n=8) endoxan, %7,4'ü (n=2) rbenda son olarak birer hasta (%3,7) ise ibrutinib ve Siklofosfamid-Onkovin (vinkristin)-Prednizon (COP) tedavi protokolü almıştır (Tablo 14) (Grafik 3).

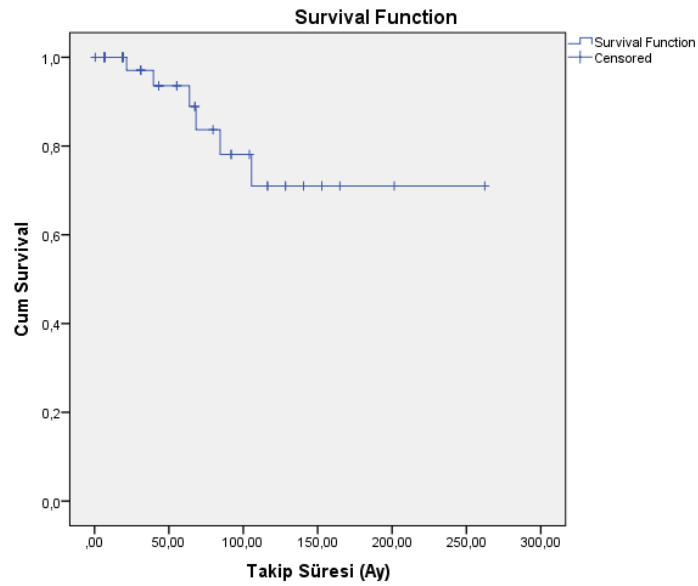
Tablo 10. Hastalarda tedavi protokolü dağılımı.

Tedavi Protokolü	n	%
Fludarabin-Siklofosfamid-Rituksimab (FCR)	15	55,6
İbrutinib	1	3,7
siklofosfamid(oral)	8	29,6
Siklofosfamid-Onkovin-Prednizon (COP)	1	3,7
Rbenda	2	7,4



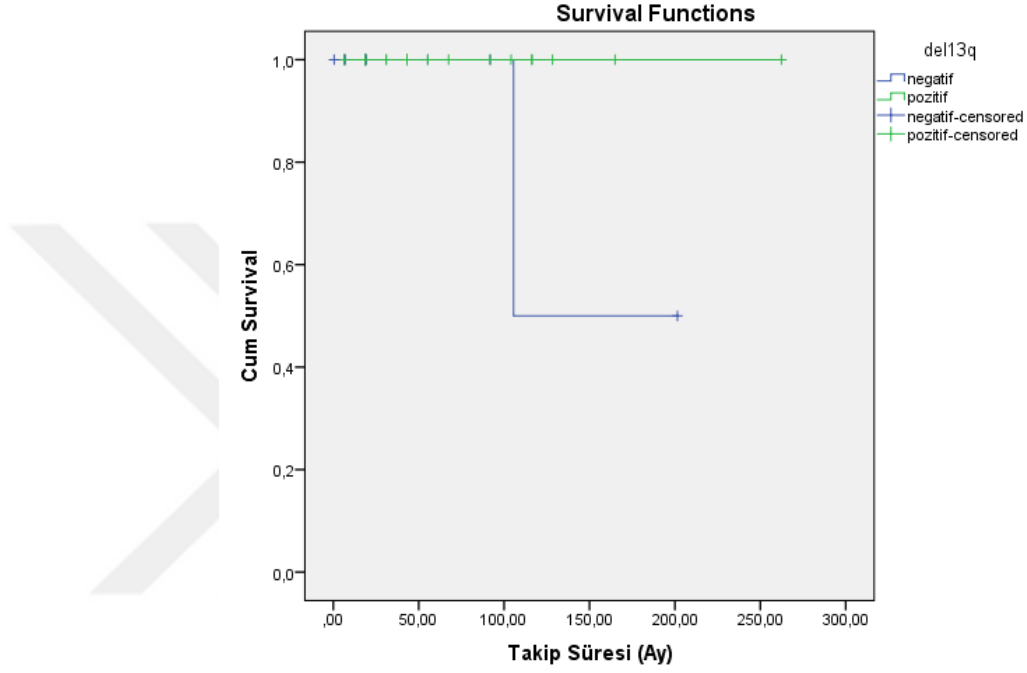
Grafik 3. Hastalarda tedavi protokolü dağılımı.

Çalışmamızda hastalarımızın ortalama sağkalım süreleri $54,14 \pm 62,41$ ay (Dağılım aralığı=0,47 - 347,5 ay) olarak hesaplanmıştır (Grafik 4). Takip sürecinde hastaların 10'unda (%13,5) enfeksiyon gözlenmiş ve enfeksiyonların %80'i (n=8) pnömoni şeklinde gelişmiştir. Yine takip süreci dahilinde hastaların 6'sı (%8,1) hayatını kaybetmiştir.



Grafik 4. Hastalarda toplam sağkalım çizergesi.

Bununla beraber çalışmamızda 13q delesyonu tespit edilen hastaların ortalama sağkalım sürelerinin ($74,83 \pm 61,50$ ay), 13q delesyonu bulunmayan hastalardan ($40,89 \pm 50,87$ ay) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha uzun olduğu belirlenmiştir ($p=0.011$) (Grafik 5) (Tablo 15).



Grafik 5. Hastalarda 13q delesyonu ilişkili sağkalım çizergesi (Log Rank=0,114).

Ancak ortalama takip süresi olgularda cinsiyet, tanı sırasında binet-rai evrelemesi, B semptom varlığı, del-17p, del-11q, trizomi 12, başlangıç lökosit değerleri, hipogamaglobulinemi, tedavi ve enfeksiyon durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 11).

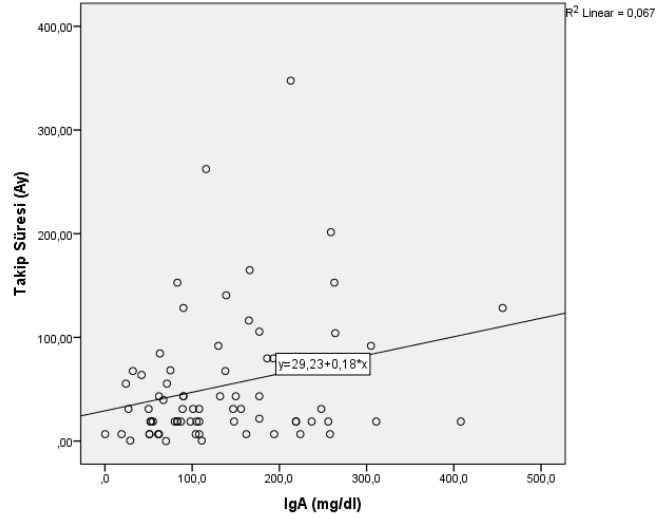
Tablo 11. Hastaların klinik özellikler ile sağkalım süreleri karşılaştırması.

	Klinik Değişkenler	n (%)	Sağkalım (ay) (Ort±SD)	P-değeri
Cinsiyet	Kadın Erkek	22 (%29,7) 52 (%70,3)	63,87±57,80 50,02±64,35	0,280
Tanı Anı Binet Evrelemesi	A B C	46 (%62,2) 10 (%13,5) 14 (%18,9)	67,68±72,47 30,14±23,97 34,75±36,62	0,098
Tanı Anı Rai Evrelemesi	Evre 0 Evre 1 Evre 2 Evre 3 Evre 4	33 (%44,6) 18 (%24,3) 15 (%20,3) 3 (%4,1) 1 (%1,4)	70,07±80,46 49,90±46,66 37,79±36,33 31,00±21,07 31,00	0,591 ^a
B semptomu varlığı	Yok Var	26 (%35,1) 20 (%27,0)	42,65±38,40 63,22±52,01	0,160
del-13q	Negatif Pozitif	18 (%24,3) 20 (%27,0)	40,89±50,87 74,83±61,50	0,011*
del-17p	Negatif Pozitif	39 (%52,7) 2 (%2,7)	57,42±58,29 24,91±8,60	0,585
del-11q	Negatif Pozitif	31 (%41,9) 5 (%6,8)	55,94±50,50 89,74±102,7	0,563
trizomi 12	Negatif Pozitif	19 (%25,7) 4 (%5,4)	55,99±64,86 31,00±24,35	0,620
Kromozomal Anomali	Negatif Pozitif	17 (%23,0) 24 (%32,4)	37,09±49,73 69,11±59,50	0,008*
Başlangıç Lökosit	5-20.000/10 ⁹ /L 20-50.000/10 ⁹ /L 50-100.000/10 ⁹ /L > 100.000/10 ⁹ /L	13 (%17,6) 34 (%45,9) 10 (%13,5) 11 (%14,9)	43,30±49,10 50,60±50,90 93,94±101,1 54,18±73,36	0,329
Hipogamaglobulinemi	Negatif Pozitif	55 (%74,3) 18 (%24,3)	59,34±84,15 53,42±54,51	0,781
Tedavi	Yok Var	42 (%56,8) 27 (%36,5)	54,26±66,99 58,48±60,06	0,302
Enfeksiyon	Yok Var	64 (%86,5) 10 (%13,5)	52,70±64,63 63,37±47,36	0,274

*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

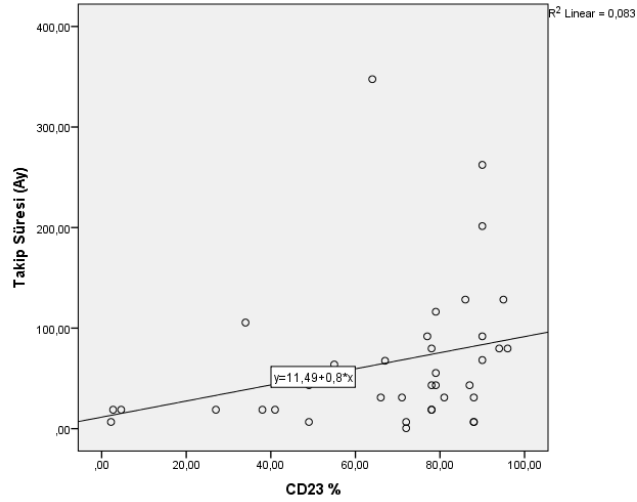
a= Evre 4 (n=1) hesaplama dışı bırakılma koşulu ile Kruskal Wallis grup analizi sonucu.

Çalışmamızda sağkalım süresi ilişkili korelasyon analizleri değerlendirildiğinde; IgA değerleri ile sağkalım süreleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (r=0.269, p=0.022) (Grafik 6) (Tablo 12).



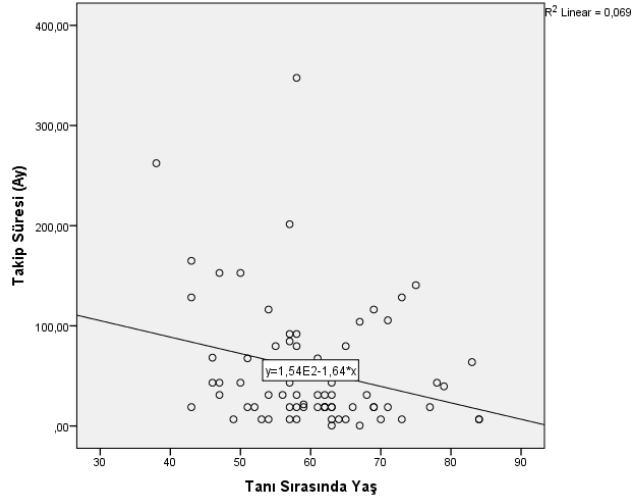
Grafik 6. Hastalarda IgA ve sağkalım süresi arasındaki korelasyon ilişkisi.

Benzer şekilde CD23 yüzde değerleri ile sağkalım süreleri arasında pozitif yönde, kuvvetli, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r=0.439$, $p=0.007$) (Grafik 7) (Tablo 12).



Grafik 7. Hastalarda CD23 (%) ve sağkalım süresi arasındaki korelasyon ilişkisi.

Bunlara ek olarak hasta tanı yaşları ile sağkalım süreleri arasında negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r=-0.266$, $p=0.024$) (Grafik 8) (Tablo 12).



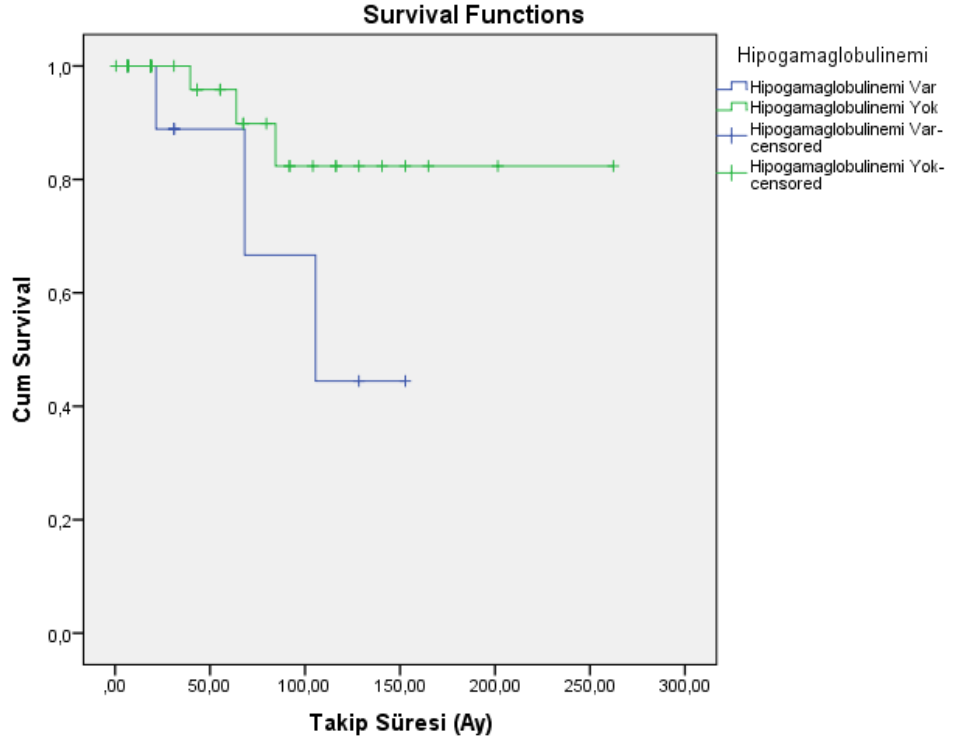
Grafik 8. Hastalarda tanı sırasında yaş ve sağkalım süresi arasındaki korelasyon ilişkisi.

Çalışmamızda sağkalım süresi ile başlangıç lenfosit değerleri, IgM seviyesi, IgG seviyesi, CD5, CD19, CD20, CD38 ve DR yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hastalarda sağkalım süresi ilişkili korelasyon analizleri.

	Sağkalım (ay)	
	<i>r</i>	<i>P</i>
Başlangıç Lenfosit Değeri	0,049	0,721
IgM (mg/dl)	-0,183	0,127
IgA (mg/dl)	0,269	0,022*
IgG (mg/dl)	-0,014	0,904
CD23 (%)	0,439	0,007*
CD5 (%)	-0,032	0,848
CD19 (%)	-0,045	0,768
CD20 (%)	0,305	0,084
CD38 (%)	-0,145	0,653
DR (%)	0,156	0,356
Yaş	-0,266	0,024*

Çalışmamızda exitus oranları hipogamaglobulinemi varlığına göre değerlendirildiğinde ise; hayatını kaybeden hastaların (n=6) %50'sinde hipogamaglobulinemi saptanmıştır (Tablo 17). Hipogamaglobulinemi tespit edilen hastaların %23,1'i, hipogamaglobulinemi saptanmayan hastaların ise %6,4'ü hayatını kaybetmiştir (p=0,109) (Grafik 9).



Grafik 9. Hipogamaglobulinemi ilişkili sağkalım çizergesi (Log Rank=0,095).

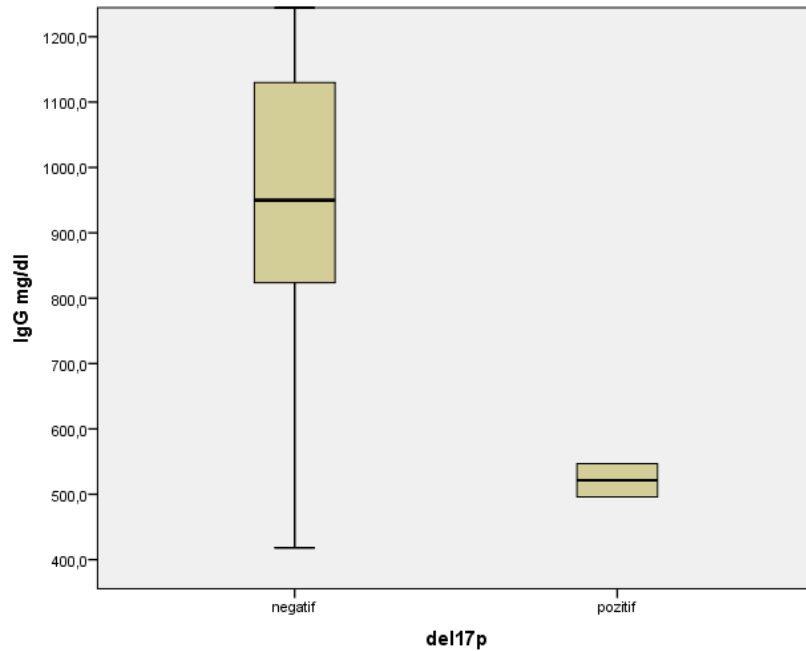
Çalışmamızda IgG seviyeleri klinik ve prognostik faktörlere göre değerlendirildiğinde; 17p delesyonu saptanan hastalarda ortalama IgG seviyelerinin ($521,50 \pm 36,06$ mg/dl), 17p delesyonu bulunmayan hastalardan ($988,20 \pm 257,4$ mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir (p=0,015) (Grafik 10) (Tablo 13).

Tablo 13. Hastalarda IgG seviyeleri ile klinik özelliklerin karşılaştırması.

	Klinik Değişkenler	n (%)	IgG (Ort±SD)	P-değeri
Cinsiyet	Kadın	22 (%29,7)	981,4±265,9	0,327
	Erkek	52 (%70,3)	899,8±346,5	
B semptomu varlığı	Yok	26 (%56,5)	962,6±228,4	0,444
	Var	20 (%43,4)	904,7±279,9	
CD20	Negatif	18 (%52,6)	1001,3±88,9	0,665
	Pozitif	20 (%47,3)	925,05±297,4	
CD5	Negatif	18 (%47,3)	732,00±343,6	0,145
	Pozitif	20 (%52,6)	941,00±261,6	
CD23	Negatif	18 (%47,3)	1034,2±452,3	0,438
	Pozitif	20 (%52,6)	920,00±257,9	
del-13q	Negatif	18 (%47,3)	949,72±265,5	0,761
	Pozitif	20 (%52,6)	975,80±258,3	
del-17p	Negatif	39 (%95,1)	988,20±257,4	0,015*
	Pozitif	2 (%4,8)	521,50±36,06	
del-11q	Negatif	31 (%41,9)	976,25±249,0	0,845
	Pozitif	5 (%6,8)	951,00±370,7	
trizomi 12	Negatif	19 (%82,6)	984,36±212,9	0,788
	Pozitif	4 (%19,3)	1023,2±444,7	
Tedavi	Yok	42 (%71,1)	918,3±352,1	0,721
	Var	27 (%28,8)	947,7±298,8	
Ölüm	Yaşıyor	64 (%86,5)	950,03±334,6	0,172
	Exitus	10 (%13,5)	750,50±345,87	

*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

a= Evre 4 (n=1) hesaplama dışı bırakılma koşulu ile Kruskal Wallis grup analizi sonucu.



Grafik 10. 17p delesyonu ilişkili ort. IgG seviyelerinin karşılaştırılması.

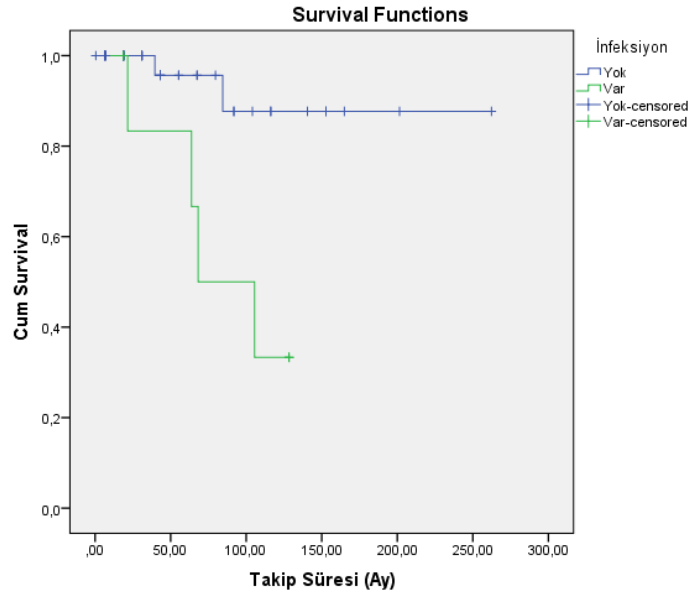
Bunlara ek olarak hipogamaglobulinemi saptanan hastaların %33,3'ünde enfeksiyon varlığı belirlenmiştir. Buna göre hipogamaglobulinemi saptanan hastaların, hipogamaglobulinemi saptanmayan hastalara (%7,3) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek enfeksiyon oranlarına sahip olduğu tespit edilmiştir (p=0,005). Ancak tanı anında evreleme ile hipogamaglobulinemi anlamlı şekilde ilişkilendirilememiştir (p>0,05) (Tablo 14).

Tablo 14. Hipogamaglobulinemi ilişkili prognostik özelliklerin karşılaştırılması.

	Klinik Değişken	Hipogamaglobulinemi Yok	Hipogamaglobulinemi Var	p-değeri
		n (%)	n (%)	
Ölüm	Yaşıyor	44 (%93,6)	10 (%76,9)	0,109
	Exitus	3 (%6,4)	3 (%23,1)	
İnfeksiyon	Yok	51 (%92,7)	12 (%66,7)	0,005*
	Var	4 (%7,3)	6 (%33,3)	
Tanı Anı Binet Evrelemesi	A	37 (%68,5)	9 (%56,3)	0,667
	B	7 (%13,0)	3 (%18,8)	
	C	10 (%18,5)	4 (%25,0)	
Tanı Anı Rai Evrelemesi	0	27 (%50,0)	6 (%37,5)	0,451
	1	14 (%25,9)	4 (%25,0)	
	2	11 (%20,4)	4 (%25,0)	
	3	1 (%1,9)	2 (%12,5)	
	4	1 (%1,9)	0 (%0,0)	

*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

Çalışmamızda enfeksiyon ilişkili klinik karakteristikler incelendiğinde ise; enfeksiyon saptanan olgularda ölüm oranlarının (%50,0), enfeksiyon saptanmayan olgulara (%3,8) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,002) (Grafik 11) (Tablo 15).



Grafik 11. İnfeksiyon ilişkili sağkalım çizirgesi (Log Rank=**0,008**).

Ancak tanı anında evreleme, tedavi durumu ve kromozomal anomali statüsü ile infeksiyon durumu anlamlı şekilde ilişkilendirilememiştir ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. İnfeksiyon oranları ilişkili prognostik özelliklerin incelenmesi.

	Klinik Değişken	İnfeksiyon Yok n (%)	İnfeksiyon Var n (%)	p-değeri
Ölüm	Yaşıyor	50 (%96,2)	4 (%50,0)	0,002*
	Exitus	2 (%3,8)	4 (%50,0)	
Tedavi	Yok	37 (%62,7)	5 (%50,0)	0,336
	Var	22 (%37,3)	5 (%50,0)	
Tanı Anı Binet Evrelemesi	A	42 (%70,0)	4 (%40,0)	0,071
	B	6 (%10,0)	4 (%40,0)	
	C	12 (%20,0)	2 (%20,0)	
Tanı Anı Rai Evrelemesi	0	30 (%50,0)	3 (%30,0)	0,449
	1	15 (%25,0)	3 (%30,0)	
	2	11 (%18,3)	4 (%40,0)	
	3	3 (%5,0)	0 (%0,0)	
	4	1 (%1,7)	0 (%0,0)	
Del-11q	Negatif	27 (%87,1)	4 (%80,0)	0,549
	Pozitif	4 (%12,9)	1 (%20,0)	
Del-17p	Negatif	35 (%97,2)	4 (%80,0)	0,232
	Pozitif	1 (%2,8)	1 (%20,0)	
Trizomi 12	Negatif	17 (%85,0)	2 (%66,7)	0,453
	Pozitif	3 (%15,0)	1 (%33,3)	
Krozomal Anomali	Negatif	16 (%44,4)	1 (%20,0)	0,298
	Pozitif	20 (%55,6)	4 (%80,0)	

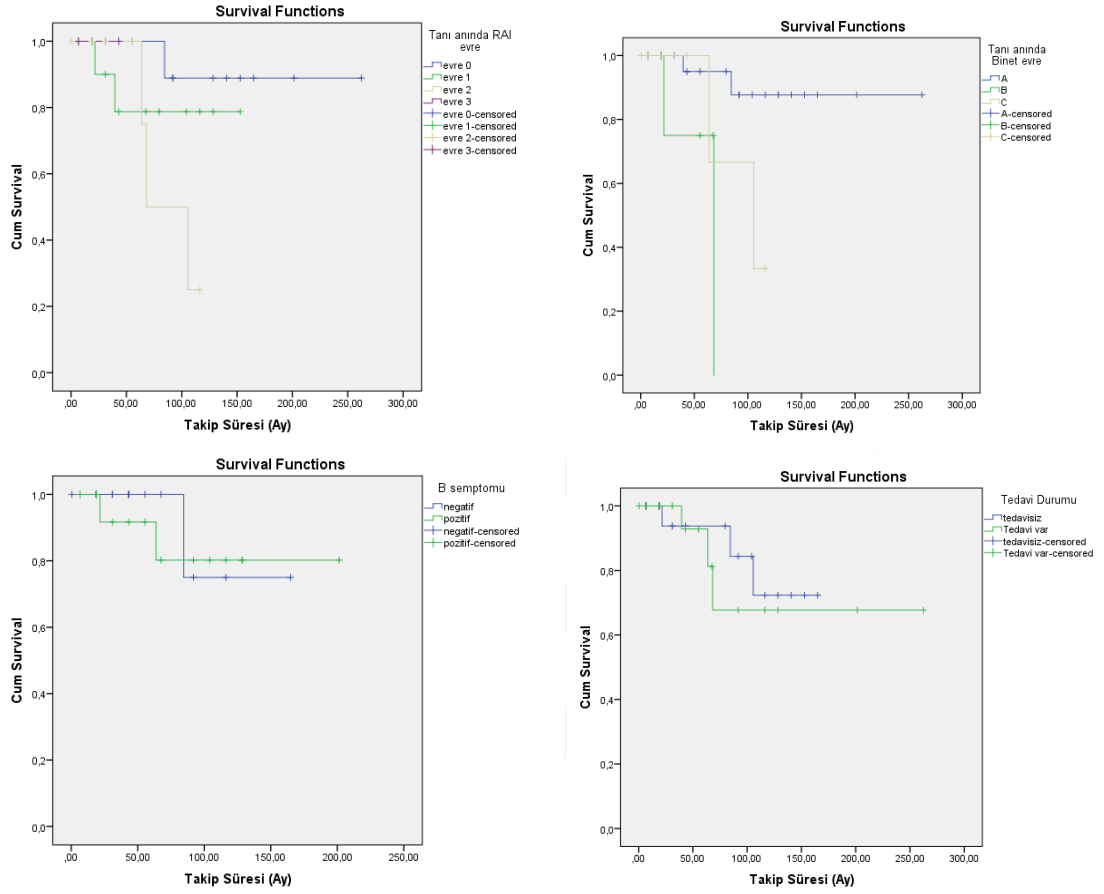
*= $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

Çalışmamızda mortaliteye etki eden faktörler yakından incelendiğinde; B semptomu varlığı, tedavi protokolü, tanı anı Binet ve Rai evrelemesi, delesyon ve kromozom anomalisi varlığının ölüm oranlarına istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Ancak Binet evrelemesinin ortalama sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir ($p=0,008$) (Grafik 12) (Tablo 16).

Tablo 16. Mortalite ilişkili prognostik özelliklerin incelenmesi.

Klinik Değişken		Yaşıyor n (%)	Exitus n (%)	p-değeri
B Semptomu	Yok	22 (%61,1)	1 (%33,3)	0,363
	Var	14 (%38,9)	2 (%66,7)	
Tedavi	Yok	31 (%59,6)	3 (%50,0)	0,486
	Var	21 (%40,4)	3 (%50,0)	
Tanı Anı Binet Evrelemesi	A	34 (%66,7)	2 (%33,3)	0,277
	B	7 (%13,7)	2 (%33,3)	
	C	10 (%19,6)	2 (%33,3)	
Tanı Anı Rai Evrelemesi	0	24 (%47,1)	1 (%16,7)	0,340
	1	14 (%27,5)	2 (%33,3)	
	2	11 (%21,6)	3 (%50,0)	
	3	2 (%3,9)	0 (%0,0)	
Del-11q	Negatif	27 (%87,1)	0 (%0,0)	0,156
	Pozitif	4 (%12,9)	1 (%100,0)	
Del-17p	Negatif	33 (%94,3)	1 (%100,0)	0,944
	Pozitif	2 (%5,7)	0 (%0,0)	
Krozomal Anomali	Negatif	14 (%40,0)	0 (%0,0)	0,611
	Pozitif	21 (%60,0)	1 (%100,0)	

*= $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.



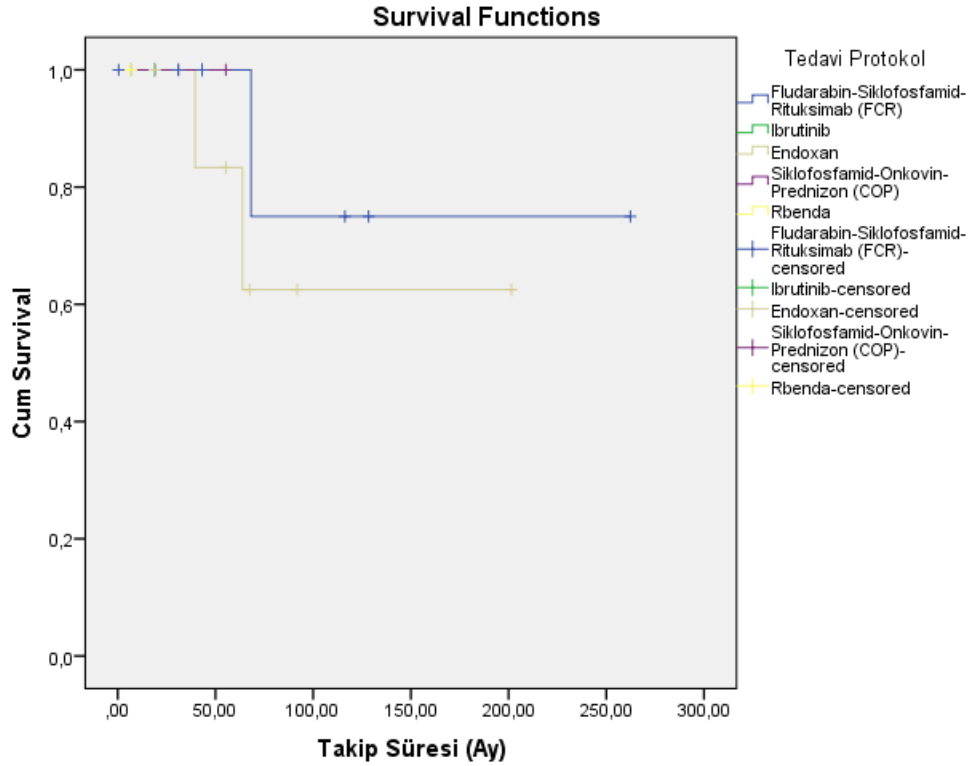
Grafik 12. Rai-Binet Evreleme, B semptomu ve tedavi ilişkili sağkalım çizergeleri (Sırasıyla Log Rank Değerleri=0.172, **0.008**, 0.738 ve 0.669).

Çalışmamızda hastalara uygulanan tedavi protokolleri ile ortalama sağkalım süreleri detaylı şekilde değerlendirildiğinde ise sayısal olarak en yüksek sağkalım süresi Endoxan protokolü uygulanan hastalarda ($71,17 \pm 57,41$ ay) elde edilse de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Grafik 13) (Tablo 17).

Tablo 17. Hastalarda uygulanan tedavi protokolleri ile sağkalım süreleri karşılaştırması.

Kemoterapi Protokolü	n	(%)	Sağkalım Süresi Ort±SD	P-değeri
Fludarabin-Siklofosfamid-Rituksimab (FCR)	15	55,6	61,48±66,73	p=456 ^a
İbrutinib	1	3,7	18,83	
Oral siklofosfamid	8	29,6	71,17±57,41	
Siklofosfamid-Onkovin-Prednizon (COP)	1	3,7	55,36	
Rbenda	2	7,4	6,66±0,0	

a= FCR ile endoxan arasında Mann-Whitney U analizi sonucu p-değeri



Grafik 13. Tedavi protokolü ilişkili sağkalım çizergesi.

5. TARTIŞMA

KLL on yıllarca asemptomatik kalabildiği gibi hızla klinik ilerlemede gösterebilen, çok değişken sağkalım verilerine sahip oldukça heterojen bir hastalıktır. İleri yaş hastalığı olarak kabul edilen bu hastalıkta ortalama yaş 70'dir. KLL erkeklerde kadınlardan daha siktir. Öyle ki kadın/erkek oranı 1.7/1 olarak bildirilmektedir. Ayrıca hastalığın dördüncü dekattan sonra görülme sıklığı hızla artar (5). ABD Ulusal Kanser Enstitüsüne göre 1975 ile 2005 yılları arasında yapılan çalışmalarda KLL tanısı 72 olarak bildirilmiştir (26). Yapılan güncel çalışmalarda ise ABD'de yıllık 15,000 yeni olgunun yarısının 71 yaş ve üstünde olduğu; ayrıca yeni tanı alan olguların %70'den fazlasının 65 yaş ve üzeri olduğu rapor edilmiştir (6). Benzer şekilde Kumar ve arkadaşlarının Amerikan ulusal sörveyans verilerini kullanarak yaptıkları çalışmada 1973 ile 2015 yılları arasında toplam 38,754 KLL tanısının %59.26'sının erkek, %40.74'ünün kadın olduğunu, hastaların ortalama yaşının ise 69 olduğunu bildirilmişlerdir. Çalışmada yaş grupları incelendiğinde 50-79 yaş grubunda hastaların %73,7 ile pik yaptığı izlenmiştir (27). Ülkemizde Pamuk ve arkadaşları tarafından 1998-2005 tarihleri arasında 39'u erkek, 26'sı kadın toplam 65 hasta ile yürüttükleri çalışmada medyan yaş 64 (Dağılım aralığı: 37-88) olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada hastaların 5 (%7.7)'i 50 yaşın altında, 19'u ise (%29.2) 70 yaşın üstünde rapor edilmiştir (28). Çalışmamızda tüm bu veriler ile uyumlu olacak şekilde KLL tanısı alan toplam örneklem grubunun (n=200) yaş ortalaması $61,78 \pm 10,94$ yıl olarak belirlenmiştir. Hipogamaglobulinemi olgularının ise %29.7'si kadın, %70.3'ü erkek ve tanı sırasında toplam yaş ortalaması $60,43 \pm 10,09$ (Dağılım aralığı: 38-84 yaş) yıl olarak saptanmıştır. Bununla beraber tanı anında hasta yaşlarının dekatlar göre dağılımı incelendiğinde; KLL insidansının %67,5 oranı ile 50-70 yaş arasında pik yaptığı gözlemlenmiştir. Ayrıca hasta tanı yaşları ile sağkalım süreleri arasında negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

KLL olgularında prognoz ve sağkalımın oldukça heterojen karakteristiğini tanı sırasında ön görebilmek hastalığın yönetimindeki major sorunlardan biridir. Hastalarda risk analizi yaygın olarak basit, ucuz, pratik şekilde fizik muayene ve laboratuvar bulgularına dayanarak elde edilebilen Rai ve Binet evrelemeleri ile yapılmaktadır. Her iki sistem için herhangi bir görüntüleme yöntemine ihtiyaç duyulmamaktadır (29). Genellikle yeni tanı konulan olguların yaklaşık %80'i Binet A olarak presente

olmaktadır. Baumann ve arkadaşları 949 KLL tanılı hasta ile yürüttükleri çalışmada tanı sırasında olguların %92,5'inin Binet A/B ve %59,7'sinin Rai 0 evre olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada Binet evrelendirmesinin toplam sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir ($p=0,012$) (30). Bunlara ek olarak yapılan survi çalışmalarında genellikle erken evre veya düşük riskli olgularda (Rai evre:0 ve Binet evre A) ortalama sağkalım 10 yılın üzerinde hatta 20 yıla kadar uzayabilmektedir. Orta riskli kategoride (Rai evre I/II ve Binet evre B) ortalama 7-9 yıl sağkalım bildirilmektedir. Yüksek riskli gruptaki olgularda ise (Rai evre III/IV ve Binet evre C) ortalama 1.5-5 yıl sağkalım rapor edilmektedir (31). Çalışmamızda destekler şekilde tanı sırasında hastalarımız sıklıkla Rai evre 0/I (Sırasıyla=%44,6 ve %24,3) iken Binet evrelemesine göre %62,2'si Evre A, %13,5'i Evre B, %18,9'u Evre C olarak belirlendi. Bununla beraber çalışmamızda erken evre ve düşük riskli olgularda (Rai evre:0 ve Binet evre A) en yüksek ortalama takip süresi elde edildi, üstelik Binet evrelemesinin ortalama sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir ($p=0,008$).

Her ne kadar geleneksel evreleme sistemleri prognoz tayininde on yıllardır yaygın olarak kullanılsa da, özellikle erken evre olgularda hastalığın progresyonunu belirleme yetersizlikleri ve farklı evrelerde gözüken heterojenite klinisyenleri kaygılandırmaktadır. Dolayısıyla son 20 yıl içerisinde araştırmacılar KLL prognozu ve sağkalımına katkı sağlayacak yeni biyolojik markırlar bulma adına sitegenetik çalışmalarda kromozomal anomolileri üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar sonucunda KLL hastalarında sıklıkla trisomi 12, 13q delesyonu, 11q delesyonu ve 17p delesyonlarının varlığı gösterilmiş, üstelik progresyon ve sağkalımı için oldukça önemli pediktif değerleri olduğu anlaşılmıştır [32]. Sonrasında yapılan çalışmalarda tedavi edilmemiş olguların %15-30'da kromozomal anomoliler gösterilmiştir. Olgularda %40-50 oranı ile en sık 13q delesyonu, %17- 20 oranında 11q delesyonu, %7-10 oranında ise 17p delesyonu görülmektedir (9). Kromozom anomolilerinde sağkalım verileri incelendiğinde ise; delesyon 17p'li hastalarda ortalama yaşam süresi 2-3 yıl, del11q'lu hastalarda 6-7 yıl, trizomi 12'li olanlarda 9 yıl, tek başına del13q'lu olanlarda karşılaştırıldığında ise bu süre 11 yıldır. Delesyon 17p ve 11q'nun tanımlanması prognozu ve tedaviyi değiştirebilecek özellikte bir öneme sahiptirler (16). Bununla beraber monoallelilik veya biallelik 13q delesyonunun tek başına saptanması ise iyi

prognozla ilişkilidir ve bu hastalarda tedaviye kadar geçen süre ve total sağkalımın daha uzun olduğu gösterilmiştir (9). Glassman ve arkadaşlarının 100 KLL hastasında yaptıkları sitogenetik inceleme sonrasında hastaların %28'inde kromozomal anomali tespit etmişlerdir. Olgularda %40 oranı ile en sık del-13q saptanmış; bunu sırasıyla % 23 oranıyla del11q ve %12 oranıyla del 17p izlemiştir. Araştırmacılar 11q (ort 79 ay) ve 17p (ort 32 ay) del. varlığını hızlı progresyon ve kısa sağkalım ile 13q del. (ort 133 ay) varlığını ise uzamış sağkalım ve iyi prognoz ile ilişkilendirmiştir (33). Benzer şekilde Šindelářová ve arkadaşları 217 KLL hastasında yaptıkları sitogenetik inceleme sonrasında; hastalarda %54 oranı ile en sık del-13q saptanmış; bunu sırasıyla %16 eşit oranlarıyla Trisomy 12, del 17p ve %12 oranıyla del11q izlemiştir (34). Giertlova ve arkadaşları ise 86 KLL hastasını kapsayan çalışmada %31 oranı ile en sık del13q saptarken; del17p, del11q ve trisomy 12 anomalilerine sahip olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısa sağkalım süreleri (sırasıyla=10, 12 ve 14 ay) ve del13q anomalisine sahip olgularda ise anlamlı şekilde uzun sağkalım verilerini bildirmişlerdir (0,027) (35). Çalışmamızda tüm bu yayınlanmış veriler ile uyumlu olacak şekilde %23,0 oranında kromozom anomali insidansı hesaplandı. Anomalilerin dağılımı incelendiğinde ise; %27,0 oranı ile en sık del-13q saptanmış; bunu sırasıyla %6,8 eşit oranlarıyla del 11q ve %5,4 oranıyla trizomi 12 izlemiştir. Bunlara ek olarak çalışmamızda 13q delesyonu tespit edilen hastaların ortalama sağkalım sürelerinin, 13q delesyonu bulunmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha uzun olduğu belirlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda 17p delesyonu saptanan hastalarda ortalama IgG seviyelerinin ($521,50 \pm 36,06$ mg/dl), 17p delesyonu bulunmayan hastalardan ($988,20 \pm 257,4$ mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir. Hipogamaglobulinemi ilişkili enfeksiyon ve mortalite oranlarındaki artış göz önüne alındığında 17p delesyonunun kötü prognoz için prediktif değeri olduğu bizim bulgularımızda da doğrulanmıştır.

Son yıllarda KLL hastalarının tanı, tedavi ve yönetimindeki gelişmeler, yeni tedavi seçenekleri yanında destekleyici tedavi alanındaki ilerlemeler ile hastalıkta mortalite ilişkili prognostik sebeplerin oranları enfeksiyonlar hariç azalmaktadır. Ancak KLL olgularında özellikle bakteriyel enfeksiyon ilişkili mortalite ve morbidite oranları değişmemekte ve hala KLL yönetimindeki major klinik problem olarak yerini korumaktadır. Yapılan çalışmalarda KLL için enfeksiöz mortalite oranları %30 ile %50

arasında rapor edilmektedir. KLL olgularındaki artmış enfeksiyon oranlarından öncelikle humoral immunité ilişkili immunglobulin seviyelerindeki ve kompleman sistemdeki değişiklikleri kapsayan multifaktoriyel immün sistem bozuklukları sorumlu tutulmaktadır. Hipogamaglobulinemiler ise KLL olgularında gözlenen en sık immün yetersizlikler olarak bilinmektedir. Araştırmacılar KLL hastalarında enfeksiyona yatkınlığın aslında hastalığın erken evrelerinde ve hatta hipogamaglobulinemi oluşumunun bile öncesinde var olduğunu düşünmektedir (36).

Bununla beraber KLL olgularındaki hipogamaglobulinemi insidansı yapılan çalışmalarda %9.9 ile %76 arasında değişen oldukça farklı dağılım göstermektedir. Üstelik hipogamaglobulinemi ile enfeksiyon, enfeksiyon-ilişkili mortalite, sağkalım oranları ve prognostik faktörler arası ilişkiyi konu alan bugüne kadar yayınlanmış çalışmalarda tartışmalı bulgular mevcuttur (23,36). Parikh ve arkadaşlarının 1485 KLL hastası ile yürüttükleri çalışmada %26 oranında hipogamaglobulinemi sıklığı saptanmış. Araştırmacılar tanı sırasında ileri evre olma, CD49 pozitifliği gibi prognostik faktörler ve azalmış sağkalım süreleri ile hipogamaglobulinemi arasında anlamlı bir ilişki kurmuşlardır (37). Benzer şekilde Umit ve arkadaşları ise 65 yaş ve üzeri 104 KLL olgusu ile yaptıkları çalışmada hipogamaglobulinemi varlığında sağkalım sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını (42,2 ay vs. 61.3 ay) bildirmişlerdir (38). Yine Murru ve arkadaşları randomize olarak seçilen 211 KLL hastasının %60'ında şiddetine bakmaksızın en az bir enfeksiyon saptamışlardır. Araştırmacılar IgA seviyelerinin enfeksiyon gözlenen olgularda anlamlı şekilde düştüğünü rapor etmişlerdir. Bunlara ek olarak major enfeksiyon bulguları olan hastalarda ise (%24) tanı sırasında hem IgA hem de IgG seviyelerinin anlamlı şekilde düşük olduğunu (sırasıyla p-değerleri = 0,01 ve 0,006) rapor etmişlerdir. Araştırmacılar hipogamaglobulineminin özellikle major enfeksiyon için önemli risk faktörü olduğuna ve erken saptanmaları halinde optimal hasta yönetimine katkı sağlayacağı sonucuna varmışlardır (39). Itala ve arkadaşları 146 KLL hastasında azalmış serum IgG ile enfeksiyon ($p<0,01$) ve hastalık evresi ($p< 0.02$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurmuşlardır. Ayrıca enfeksiyon-ilişkili mortalitede istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük serum IgG ile ilişkilendirilmiştir (40). Destekler şeklinde Francis ve arkadaşları randomize seçmiş 280 KLL hastasının %36'sında en az 1 major enfeksiyon belirlemiş ve KLL olgularında mortalitenin en sık nedenini enfeksiyon olarak

bildirmişlerdir. Hayatını kaybeden hastaların %51'inde ise immunglobulin VH geninde mutasyon saptanmıştır. IgV_H mutasyonunun enfeksiyon-ilişkili mortalitede istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu rapor edilmiştir ($p<0,001$) (41). Bütün bu veriler ile uyumlu olacak şekilde çalışmamızda %24,3 oranında hipogamaglobulinemi (IgG < 700 mg/dl) ve %13,5 oranında enfeksiyon insidansı saptanmıştır. Hipogamaglobulinemi tespit edilen hastaların %23,1'i, hipogamaglobulinemi saptanmayan hastaların ise %6,4'ü hayatını kaybetmiştir. Hayatını kaybeden hastaların %50'sinde hipogamaglobulinemi saptanmıştır. Bunlara ek olarak hipogamaglobulinemi saptanan hastaların %33,3'ünde enfeksiyon varlığı belirlenmiştir. Buna göre hipogamaglobulinemi saptanan hastaların, hipogamaglobulinemi saptanmayan hastalara (%7,3) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek enfeksiyon oranlarına sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca enfeksiyon saptanan olgularda ölüm oranlarının (%50,0), enfeksiyon saptanmayan olgulara (%3,8) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Üstelik kötü prognoz için prediktif olan 17p delesyonunun saptandığı hastalarda ortalama IgG seviyelerinin, 17p delesyonu bulunmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Bununla beraber yapılan çalışmalarda izole IgG dışında IgA ve IgM seviyelerindeki azalma da kötü prognoz ve kısalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmalarda azalmış IgA insidansı KLL hastalarında 12% ile 68% arasında rapor edilirken ve IgM için %4 ile % 56 arasında oranlar bildirilmiştir. Ishdorj ve arkadaşları 511 KLL hastasını kapsayan çalışmalarında IgG ve IgA'nın her ikisinin düşen seviyelerinin enfeksiyon için bağımsız bir prognostik markır olduğu; hastalık progresyonu ve survi için prediktif değerleri olduğu sonucuna varmışlardır (42). Čolović ve arkadaşları 66 KLL hastasının %21,2'sinde IgG, %31'inde IgA ve %24,2'sinde IgM düşüklüğü saptamıştır. Araştırmacılar toplam %77,2 oranında hipogamaglobulinemi sıklığı bildirmiş ve hipogamaglobulinemi ile kısalmış sağkalım arasında anlamlı ilişki raporlamışlardır (43). Çalışmamızda bu verileri destekler şekilde IgA değerleri ile sağkalım süreleri arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Herne kadar KLL olgularında hipogamaglobulinemi enfeksiyon ve mortalite nedeni olarak sıklıkla rapor edilmiş olsa da yayınlanmış tartışmalı veriler mevcuttur. Öyle ki Svensson ve arkadaşları 111 KLL hastasında hipogamaglobulinemi insidansını

%52.3 olarak bildirdikleri çalışmada hipogamaglobulineminin enfeksiyon oranlarında anlamlı bir artışa neden olmadığını (%79.5 vs %79.1%, $p = 0.706$) ve enfeksiyon riski açısından rutin prediktif markır olarak bir katkı sağlamayacağı sonucuna varmışlardır (44). Benzer şekilde Parikh ve arkadaşları 1999-2013 yılları arasında yeni tanı konmuş toplam 1485 KLL hastasının %26'sında hipogamaglobulinemi saptamışlar ve hipogamaglobulinemi varlığının toplam sağkalım verilerine anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır (45). Bunlara ek olarak Andersen ve arkadaşları yeni tanı konmuş toplam 159 KLL hastasının %16'sında enfeksiyon saptamışlar, ancak anlamlı bir hipogamaglobulinemi enfeksiyon ilişkisi kuramamışlardır. Ayrıca araştırmacılar IgG eksikliğini istatistiksel olarak kısalmış sağkalım süreleri ile ilişkilendirerek, KLL hastalarında hipogamaglobulineminin enfeksiyondan bağımsız bir prognostik faktör olduğu sonucuna varmışlardır (24). Ancak bütün bunların yanında Visentin ve arkadaşları 706 KLL olgusunu kapsayan çalışmalarında; yüksek riskli major enfeksiyon bulgusu olan hastalarda immunoglobulin replacement terapi (IgRT) ile major enfeksiyon insidansının anlamlı şekilde düştüğünü ve IgRT'nin bu yüksek riskli hastalarda hayatı tehdit eden enfeksiyonları önlemede etkili olduğu sonucuna varmışlardır (46). Benzer şekilde Oscier ve arkadaşları özellikle serum IgG seviyesi <500 mg/dL olan KLL olgularında proliferatik IgRT tedavisinin enfeksiyon sıklığını anlamlı şekilde azalttığı, antibiyotik tüketimi ve hastanede yatış süresini düşürdüğünü bildirmişlerdir (47). Çalışmamızda Svensson ve Parikh'in elde ettiği bulguların aksine hipogamaglobulinemi saptanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek enfeksiyon oranları ve enfeksiyon saptanan olgularda ise anlamlı şekilde daha yüksek ölüm oranları tespit edilmiştir. Dolayısıyla hipogamaglobulinemi ile enfeksiyon, enfeksiyon ilişkili mortalite ve kötü prognoz ilişkisi açıkça ortaya konmuştur. Visentin ve Oscier'in çalışmalarında IgRT tedavisi ile enfeksiyon sıklığının anlamlı şekilde azalmasının bulgularımızın tutarlılığını desteklediği düşüncesindeyiz.

6. SONUÇ

Günümüzde KLL hastalığının tanı, tedavi ve yönetimindeki gelişmelere rağmen, olguların oldukça heterojen prognoz ve sağkalım özellikleri klinisyenlerin karşılaştığı en önemli klinik problemlerden biridir. Öyle ki bu heterojenite yıllarca asemptomatik takip edilen olgular yanında tanı sonrası hızla progresyon göstererek yüksek mortalite oranına ulaşan olguları da kapsayan geniş bir bantta yer almaktadır. Bununla beraber KLL ileri yaşta gözlenen en sık lösemi türüdür. Ülkemiz dahil olmak üzere batılı toplumlarda gözlenen hızla yaşlanma trendi göz önüne alınırsa, hastalığın hali hazırda oldukça sık olan insidansının yükselmeye devam edeceği düşünülmektedir. Çalışmamızın bulgularında ileri yaşın KLL için bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve azalan sağkalım süreleri ile ilişkisi gösterilmiştir. Dolayısıyla olgularda tanı sırasında risk analizinin hayati önem taşıdığı aşikardır. Her ne kadar global olarak yaygın kullanılan Rai ve Binet evreleme sistemleri prognoz ve sağkalım adına önemli klinik veriler sağlasada, bilhassa erken evre olgularda yetersizliği bilinmektedir. Bununla beraber KLL olgularında en sık mortalite ve morbidite nedenlerinin başında enfeksiyonlar gelmekte ve oranları son yıllarda gözlenen tüm gelişmelere rağmen azalma göstermemektedir. KLL olgularında hipogamaglobulinemiler ilişkili artan enfeksiyon oranları ise en çok tartışılan konuların başında gelmektedir. Çalışmamızda olgularımızda gözlenen hipogamaglobulineminin yüksek insidansı yanında hipogamaglobulinemi ilişkili anlamlı şekilde artmış enfeksiyon oranı ve enfeksiyon-ilişkili mortalite oranları açıkça ortaya konmuştur. Ayrıca artan IgA düzeylerinin uzamış sağkalım süreleri ile anlamlı korelasyonu gösterilmiştir. Böylece çalışmamızın bulguları ile hipogamaglobulineminin KLL olgularında enfeksiyon oranları, enfeksiyon-ilişkili mortalite riski, kötü prognoz ve sağkalım verileri üzerinde prediktif biyolojik markır olarak değeri açıkça gösterilmiştir. Bu nedenle oldukça pratik, ucuz ve hızlı olan serum immunoglobulin testlerinin rutin tanı algoritmasına dahil edilmesi ile hastalarda patogenezin daha net anlaşılacağı, dolayısıyla prognoz ve tedavi sürecinin daha etkin yönetileceği düşüncesindeyiz. Sonuç olarak ileride daha geniş örneklem grupları ile yapılacak olan daha kapsamlı araştırmalar ile çalışmamızın bulgularının karşılaştırılması sonucu; KLL tanı, tedavi ve yönetimine yeni yaklaşımlar sağlamasına yönelik verilerimizin katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Hsi ED, Frater JL. Advances in the diagnosis and classification of chronic lymphoproliferative disorders. In: Hematopathology in Oncology. Springer, Boston, MA, 2004. p. 145-165.
2. Güran Ş. Hematolojik Hastalıklarda Sitogenetik. Türk Hematoloji Derneği Moleküler Hematoloji Kursu, Mersin, 2005.
3. Demir V. et al. Kronik lenfositik lösemi hastalarının genel klinik değerlendirilmesi. 2012; 9(19):9-18.
4. Zenz T, Mertens D, Küppers R, Döhner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Nat Rev Cancer 2010;10(1):37-50.
5. Özkalemkaş F. Kronik Lenfositik Lösemi: Epidemiyoloji ve Etiyoloji. Türkiye Klinikleri Hematoloji-Özel Konular, 2015; 8(4): 1-3.
6. Balducci, Lodovico; Dolan, Dawn. Chronic lymphocytic leukemia in the elderly: epidemiology and proposed patient-related approach. Cancer Control, 2015, 22.4_suppl: 3-6.
7. Goldin, Lynn R.; Slager, Susan L.; et al. Familial chronic lymphocytic leukemia. Current opinion in hematology, 2010, 17.4: 350.
8. Speedy, Helen E.; et al. Etiology and Epidemiology of Chronic Lymphocytic Leukemia. In: Neoplastic Diseases of the Blood. Springer, Cham, 2018. p. 69-77.
9. Aslan, Nevin Akayyaz; Sayınalp, Nilgün. Kronik Lenfositik Lösemi Patogenezi: Sitogenetik ve Moleküler Genetik Bulgular. Türkiye Klinikleri Hematoloji-Özel Konular, 2015, 8.4: 4-10.
10. Lin TS, Awan FT, Byrd JC. Chronic Lymphocytic Leukemia. In: Hoffman R, Benz EJ, eds. Hematology Basic Principles and Practice. 6th ed. Saunders; 2012. p.1170-91.
11. Davids MS, Brown JR. Targeting the B cell receptor pathway in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2012;53(12):2362- 70.
12. Puente XS, Pinyol M, Quesada V, Conde L, Ordonez GR, Villamor N, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. Nature 2011; 475(7354):101-5.
13. Alİ, Rıdvan. Kronik Lenfositik Lösemide Klinik Bulgular, Tanı Kriterleri ve Ayırıcı Tanı. Türkiye Klinikleri Hematoloji-Özel Konular, 2015; 8.4: 11-16.

14. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Posternack BS. Clinical Staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46(2):219-34.
15. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48(1):198-206.
16. Özkocaman, Vildan. Kronik Lenfositik Lösemide Evreleme ve Prognostik Faktörler. *Türkiye Klinikleri Hematoloji-Özel Konular*, 2015, 8.4: 17-24.
17. Soysal, Teoman; Salihoğlu, Ayşe. Kronik Lenfositik Lösemide İlk Sıra Tedaviler. *Türkiye Klinikleri Hematoloji-Özel Konular*, 2015, 8.4: 31-38.
18. Hallek, Michael. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2013, 122.23: 3723-3734.
19. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris- Cappio F, Dighiero G, Döhner H. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute– Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111(12):5446-56.
20. Gribben, John G.; O'brian, Susan. Update on therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology*, 2011, 29.5: 544.
21. Bolaman, Ali Zahit. Kronik Lenfositik Lösemide Destek Tedavisi: Enfeksiyon, Anemi ve Trombositopeniye Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Hematoloji-Özel Konular*, 2015, 8.4: 25-30.
22. Wadhwa, Punit D.; Morrison, Vicki A. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. In: *Seminars in oncology*. WB Saunders, 2006. p. 240-249
23. Parikh, Sameer A., et al. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia: natural history, clinical correlates, and outcomes. *Cancer*, 2015, 121.17: 2883-2891
24. Andersan, Michael Asger, et al. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia is a predictor of early death. *Leukemia & lymphoma*, 2016, 57.7: 1592-1599
25. Lachance, S., Christofides, A. L., Lee, J. K., Sehn, L. H., Ritchie, B. C., Shustik, C., ... & Vinh, D. C. (2016). A Canadian perspective on the use of immunoglobulin therapy

to reduce infectious complications in chronic lymphocytic leukemia. *Current Oncology*, 23(1), 42.

26. Ries LA, Melbert D, Krapcho M, et al SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute. Cancer.gov [Web site]. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/. Accessed: May 6, 2010.

27. Kumar V, Ailawadhi S, Bojanini L, Mehta A, Biswas S, Sher T, Roy V, Vishnu P, Marin-Acevedo J, Alegria VR, Paulus A. Trends in the risk of second primary malignancies among survivors of chronic lymphocytic leukemia. *Blood cancer journal*. 2019 Sep 30;9(10):1-0.

28. Pamuk GE, Dönmez S, Turgut B, et al.. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Takip Edilen Kronik Lenfositik Lösemi Olgularının Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2006;26(6):611-6.

29. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American journal of hematology*. 2019 Nov;94(11):1266-87.

30. Baumann T, Delgado J, Santacruz R, Martínez-Trillos A, Royo C, Navarro A, Pinyol M, Rozman M, Pereira A, Villamor N, Aymerich M. Chronic lymphocytic leukemia in the elderly: clinico-biological features, outcomes, and proposal of a prognostic model. *Haematologica*. 2014 Oct 1;99(10):1599-604.

31. Sagatys EM, Zhang L. Clinical and laboratory prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Control*. 2012 Jan;19(1):18-25.

32. Li H, Yi SH, Xiong WJ, Liu HM, Lyu R, Wang TY, Liu W, Zhong SZ, Yu Z, Zou DH, Xu Y. Chronic lymphocytic leukemia prognostic index: a new integrated scoring system to predict the time to first treatment in Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia. *Chinese medical journal*. 2017 Jan 20;130(2):135.

33. Glassman AB, Hayes KJ. The value of fluorescence in situ hybridization in the diagnosis and prognosis of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer genetics and cytogenetics*. 2005 Apr 1;158(1):88-91.

34. Šindelářová L, Michalová K, Zemanová Z, Ransdorfová Š, Březinová J, Peková S, Schwarz J, Karban J, Cmunt E. Incidence of chromosomal anomalies detected with FISH and their clinical correlations in B-chronic lymphocytic leukemia. *Cancer genetics and cytogenetics*. 2005 Jul 1;160(1):27-34.

35. Giertlova M, Hajikova M, Vaskova J, Kafkova A, Stecova N, Mirossay L, Karabinos A, Tothova E, Sarissky M. Cytogenetic abnormalities predict treatment-free interval and response to therapy in previously untreated chronic lymphocytic leukemia patients. *Neoplasma*. 2011 Jan 1;58(1):82.
36. Andersen MA, Moser CE, Lundgren J, Niemann CU. Epidemiology of bloodstream infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: a longitudinal nation-wide cohort study. *Leukemia*. 2019 Mar;33(3):662-70.
37. Parikh SA, Shanafelt TD, Rabe KG, Ding W, Call TG, Schwager S, Jelinek DF, Kay NE, Slager SL, Leis J. Hypogammaglobulinemia in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: clinical correlates and outcomes.
38. Umit E, Baysal M, Bas V, Gulsaran S, Demirci U, Kirkizlar O, Demir AM. Hypogammaglobulinemia as a predictor of survival in older patients with chronic lymphocytic leukemia. *HemaSphere*. 2019 Jun 1;3(S1):870.
39. Murru R, Caocci G, Galitzia A, Uda S, Culurgioni F, Oppi S, La Nasa G. Infectious risk and hypogammaglobulinemia in a monocentric real life cohort of 211 chronic lymphocytic leukemia patients followed for 25 years. *HemaSphere*. 2019 Jun 1;3:863.
40. Itala M, Helenius H, Nikoskelainen J, Remes K. Infections and serum IgG levels in patients with chronic lymphocytic leukemia. *European journal of haematology*. 1992 May;48(5):266-70.
41. Francis S, Karanth M, Pratt G, et al. The effect of immunoglobulin VH gene mutation status and other prognostic factors on the incidence of major infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2006 Sep 1;107(5):1023-33.
42. Ishdorj G, Streu E, Lambert P, Dhaliwal HS, Mahmud SM, Gibson SB, Banerji V, Marshall AJ, Johnston JB. IgA levels at diagnosis predict for infections, time to treatment, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood advances*. 2019 Jul 23;3(14):2188-98.
43. Čolović N, Bogdanović A, Čemerikić-Martinović V, Janković G. Prognostic significance of serum immunoglobulins in B-chronic lymphocytic leukemia. *Archive of Oncology*. 2001 Jan;9(2):79-82.

- 44.** Svensson T, Höglund M, Cherif H. Clinical significance of serum immunoglobulin G subclass deficiency in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2013 Jul 1;45(7):537-42.
- 45.** Parikh SA, Leis JF, Chaffee KG, Call TG, Hanson CA, Ding W, Chanan-Khan AA, Bowen D, Conte M, Schwager S, Slager SL. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia: natural history, clinical correlates, and outcomes. *Cancer*. 2015 Sep 1;121(17):2883-91.
- 46.** Visentin A, Compagno N, Cinetto F, Imbergamo S, Zambello R, Piazza F, Semenzato G, Trentin L, Agostini C. Clinical profile associated with infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. Protective role of immunoglobulin replacement therapy. *Haematologica*. 2015 Dec;100(12):e515.
- 47.** Oscier D, Dearden C, Eren E, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012;159(5):541-564.