

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

**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ HASTALARIN**  
**PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİYE YANITLARININ**  
**RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Nevin Alayvaz Aslan**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**  
**2013**

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

**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ HASTALARIN**  
**PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİYE YANITLARININ**  
**RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Nevin Alayvaz Aslan**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Nilgün Sayımalp**

**ANKARA**

**2013**

## TEŞEKKÜR

Bilgisi ve deneyimi ile tez çalışmamın her aşamasına katkı sağlayan, hoşgörüsünü ve sabrını esirgemeyen, tez danışmanım Prof. Dr. Nilgün Sayınalp'a teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıları için İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Verilerin istatistiksel analizi ve tez yazımında ki katkıları için Hematoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yahya Büyükaşık'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yine verilerin istatistiksel analizinde ki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Saadettin Kılıçkap'a teşekkür ederim.

Son olarak; beni yetiştiren anneme ve babama, hayatımı varlıklarıyla güzel kılan oğlum Rüzgar ve eşim Cihan'a; her zaman yanımda oldukları ve manevi desteklerini esirgemedikleri için teşekkür ederim.

**Dr. Nevin Alayvaz Aslan**

## ÖZET

**Alayvaz Aslan Nevin, Kronik Lenfositik Lösemili Hastaların Prognostik Özellikleri ve Tedaviye Yanıtlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi-Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2013.** Kronik lenfositik lösemi (KLL) klinik spektrumu ve seyri çok değişken olan ve ileri yaş popülasyonda daha sık görülen bir hastalıktır. Hastaların sağkalımını etkileyen prognostik faktörlerin belirlenmesi, prognostik faktörlere göre yüksek riskli hastaların saptanması ve yeni tedavi rejimlerinin uygulanması ile KLL’de sağkalımda artış elde edilmiştir. Ancak ülkemizde bu konuyla ilgili yapılmış yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı KLL’li hastalarda prognostik faktörleri belirlemek ve uygulanan tedavi rejimlerinin yanıt oranlarını ve sağkalım üzerine etkilerini incelemektir. Bu amaçla Ocak 2000 – Haziran 2013 tarihleri arasında Uluslararası KLL Çalışma Grubu (IWCLL) tarafından tanımlanmış kriterlere göre KLL tanısı alan 245 hastanın tanı anındaki klinik özellikleri, kemik iliği tutulum paterni, laktat dehidrogenaz-LDH- ve  $\beta 2$  (beta2) mikroglobulin düzeyleri, akım sitometri bulguları, floresan insitu hibridizasyon (FISH) bulguları (del17p ve del13q), uygulanan tedavi rejimleri, IWCLL 2008 kriterlerine göre tedaviye yanıt durumu, tedaviye bağlı ve hastalığa bağlı gelişen komplikasyonlar incelendi. Prognozu etkileyen faktörlere göre tedavisiz sağkalım (TFS) ve total sağkalım (OS), tedavi protokollerine göre yanıt oranları, bir sonraki tedaviye kadar geçen süre (TTNT1 ve TTNT2) ve tedavi sonrası OS analizi yapıldı. Ortanca yaşı 62, erkek/kadın oranı 1.6 ve %21,7’si Rai evre III/IV olan 245 hastanın değerlendirilmesinde; başlangıç B semptomu varlığı, Rai evresinin II ve üzerinde olması, Binet evre B ve C hastalık, kemik iliğinin lenfositlerce diffüz infiltrasyonu, hepatomegali ve splenomegali varlığı, lenfadenopati (LAP) bölge sayısının 3 ve üzerinde olması, LDH ve  $\beta 2$  mikroglobulin düzeylerinin normalin üstünde olması ve CD38’in (cluster of differentiation) %20’den fazla olmasının hem TFS hem de OS’ı kısalttığı ve kötü prognostik faktörler olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). Ek olarak ileri yaş (65 yaş üzeri), performans skorunun 2 ve üzerinde olması ve del17p pozitifliğinin OS’ı kısalttığı ( $p < 0,05$ ) ve kötü prognozu gösterdiği, ancak TFS’de istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı saptandı. Multivariate analizde ise ileri yaşın OS’ı etkileyen bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğu, Rai evresi yüksekliğinin

ise TFS'ı etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). İlk basamak tedavide kullanılan ajanlardan en iyi cevap oranının fludarabin-siklofosamid-rituximab (FCR) ile %93,5 olduğu görüldü, ancak tedavi protokolleri arasında cevap oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). FCR rejimine cevap alınan hastaların hiçbirinin ikinci bir tedaviye ihtiyaç duymadığı görüldü, FCR ile TTNT1=88,13 ay (OS ile eşit) olarak saptanırken; fludarabin-siklofosamid (FC) ile TTNT1= 45,7 ay; fludarabin monoterapi ile TTNT1=37,7 ay; Klorambusil ile TTNT1=35ay olarak saptandı. TTNT1 açısından tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşurken ( $p=0,011$ ), OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,096$ ). Hastalarda gelişen 3-4.derece nötropeni en sık FCR alan hastalarda %71,4 oranında görülürken, major enfeksiyonlar (pnömoni, sepsis, hospitalizasyon gerektiren nötropenik ateş) en sık (%42,8) siklofosamid-vinkristin-(adriamisin)-prednisolon (COP-CHOP) alan hastalarda görüldü. Relaps-refrakter hastalarda verilen ikinci basamak tedavilerde kullanılan rejimlerin fazla olması ancak hasta sayısının az olması nedeniyle tedavi protokollerine göre yanıt oranları, OS ve TTNT2'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. KLL'de tanı anında ve tedaviyi planlama aşamasında kötü prognostik özelliklerin belirlenerek yüksek riskli hastaların saptanması önemlidir. FCR rejiminin performans durumu iyi olan uygun hastalarda ve antimikrobiyal profilaksi ile ilk basamakta uygulanması yanıt oranları artırmakta ve daha uzun tedavisiz sağkalım elde edilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik lenfositik lösemi, prognostik faktörler, sağkalım, tedaviye yanıt, komplikasyon.

## ABSTRACT

**Alayvaz Aslan Nevin, Retrospective Evaluation of Prognostic Features and Treatment Response in Chronic Lymphocytic Leukemia- Hacettepe University Faculty of Medicine; Department of Internal Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara 2013.** Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a disease with a wide range of clinic spectrum and outcome, and it is seen frequently in elderly population. It is important to determine the prognostic factors that affect the survival, and based on these prognostic factors we can detect high-risk patients. In recent years new treatment modalities improve the survival in patients with CLL. But there are few studies about prognosis and treatment of CLL in our country. In our study, we aimed to determine the prognostic factors and their effect on survival; to investigate the response of different treatment modalities and their impact on survival in CLL. Between January 2000 and June 2013, we analyzed the 245 patients diagnosed as CLL according to criteria of International Workshop on CLL (IWCLL). Clinical characteristics of patients, the pattern of bone marrow involvement, serum lactat dehydrogenase-LDH and  $\beta$ 2microglobulin levels, the findings of flow cytometry and fluorescence in situ hybridization (FISH) (del17p, del11q), different treatment regimens, the response to treatment regimens according to IWCLL 2008 criteria, treatment-related and disease-related complications were analyzed. Based on prognostic factors we performed treatment free survival (TFS) and overall survival (OS) analysis. In addition to these we also analyzed response rates to treatment protocol, time to next treatment (TTNT1 and TTNT2) and OS after the treatment. We evaluated 245 patients whose median age was 62, male/female ratio was 1,6. The percentage of Rai stage III/IV was 21,7%. As a result; the presence of B symptoms, Rai stage II and more, Binet stage B and C disease, diffuse infiltration of bone marrow by lymphocytes, number of lymphadenopathy region 3 and more, elevated LDH and  $\beta$ 2microglobulin level and CD (cluster of differentiation) 38 level above the 20%; reduce both TFS and OS ( $p < 0,05$ ) and indicate poor prognosis. Additionally advanced age (age over 65), poor performance status (performans score 2 and more) and presence of del17p shorten the OS ( $p < 0,05$ ) and indicate poor prognosis, but they had no statistically significant influence on TFS. In mutivariate analyzis; we detected that advanced age independently associated with short OS, and high Rai

stage independently associated with short TFS ( $p < 0,05$  for both). As initial treatment, highest ORR being 93,5% was obtained with fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (FCR), but no statistically significant difference was detected between treatment regimens. After FCR regimen none of the responders required second therapy. With FCR TTNT1=88,13 months (equal to OS); with fludarabine-cyclophosphamide (FC) TTNT1= 45,7 months; with fludarabine TTNT1=37,7 months; with chlorambucil TTNT1=35 months were detected. There was a statistically significant difference between treatment regimens according to TTNT1 ( $p=0,011$ ) but no difference was detected according to OS ( $p=0,096$ ). Grade 3-4 neutropenia was mostly seen with FCR as 71,4%, and major infections (pneumonia, sepsis, febrile neutropenia) were mostly (42,3%) seen with cyclophosphamide-vincristine-(adriamisin)-prednisolone (COP-CHOP) regimen. Number of relaps-refractory patients was insufficient and there were lots of different treatment protocols; so we couldn't detect a statistically significant difference on survival and response rates between treatment regimens in second step. As a result; it is essential to determine poor prognostic factors to identify high-risk patients at the time of diagnosis and before treatment planning in CLL. We can obtain an increased response rate and improved treatment free survival with using FCR regimen as an initial treatment with an antimicrobial prophylaxis, in patients who have good performance status.

**Key Words:** Chronic lymphocytic leukemia, prognostic factors, survival, treatment response, complication

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
TABLolar DİZİNİ .....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
KISALTMALAR .....	xii
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	4
2.1 Kronik Lenfositik Lösemi Tanımı ve Epidemiyoloji.....	4
2.2 Ailesel Kronik Lenfositik Lösemi.....	4
2.3 Kronik Lenfositik Lösemi Etiyoloji ve Patogenezi.....	5
2.4 Kronik Lenfositik Lösemi'nin Klinik Bulguları .....	8
2.5 Kronik Lenfositik Lösemi'de Tanı ve Laboratuvar Bulguları .....	9
2.5.1 Kromozomal Bozukluklar ve Sitogenetik Analiz .....	11
2.5.2. IgVH mutasyon durumu, CD38 ve ZAP-70 ekspresyonu .....	11
2.6. Kronik Lenfositik Lösemi Evreleme ve Prognostik Faktörler .....	12
2.6.1 Rai Evreleme Sistemi.....	13
2.6.2 Binet Evreleme Sistemi.....	14
2.6.3 KLL'de Prognostik Faktörler.....	15
2.6.4 Kromozomal Bozukluklar .....	17
2.7 KLL'de Tedavi.....	20
2.7.1 Tedavi Öncesi Değerlendirme.....	20
2.7.2 Tedaviye Başlama Endikasyonları .....	21
2.7.3 Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi .....	23
2.7.4 Başlangıç Tedavisi .....	26
2.7.5 Relaps KLL'de Tedavi Seçenekleri .....	33
2.8 KLL Komplikasyonları .....	36
2.8.1 Richter Sendromu.....	36
2.8.2 Enfeksiyonlar .....	37



2.8.3 Otoimmün Komplikasyonlar.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	40
3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi .....	40
4. BULGULAR.....	43
4.1 Hastaların Demografik Özellikleri ve Tanı Anındaki Klinik Özellikleri.....	43
4.2 Prognostik Faktörler ve Tedavisiz Sağkalım .....	49
4.3 Prognostik Faktörler ve Total Sağkalım İlişkisi .....	55
4.4 Uygulanan Tedaviler, Endikasyonları ve Yanıt Durumları .....	63
4.5 Tedaviye Göre Sağkalım Analizi.....	70
4.6.Tedavi Yan Etkileri ve Komplikasyonlar .....	75
4.6.1 Birinci Basamak Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar.....	76
4.6.2 İkinci Basamak Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar .....	79
4.7 Hastaların Son Durumları ve Ölüm Nedenleri.....	81
5.TARTIŞMA .....	83
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	103
KAYNAKLAR .....	106
EKLER	
Ek 1 KLL'DE ALEMTUZUMAB PROTOKOLÜ	
Ek 2 KLL'DE FCR PROTOKOLÜ	
Ek 3 KLL'DE FLUDARABİN PROTOKOLÜ	
Ek 4 KLL'DE FC PROTOKOLÜ	
Ek 5 KLL'DE R-CHOP PROTOKOLÜ	

## TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Tanı Anında Kronik Lenfositik Lösemili Hastaların Değerlendirilmesi ..	12
Tablo 2.2 Rai Evreleme Sistemi.....	13
Tablo 2.3 Binet Evreleme Sistemi .....	14
Tablo 2.4. KLL’de Prognostik Faktörlere Göre Risk Grupları.....	17
Tablo 2.5. KLL’de Önemli Kromozomal Bozukluklar ve Klinik Özellikler.....	20
Tablo 3.1 Hematolojik Toksisite Derecelendirmesi.....	42
Tablo 4.1 Hastaların Önemli Laboratuvar Bulguları ve Tanı Yaşının Dağılımı .....	43
Tablo 4.2. Hastaların Tanı Anında Genel Klinik Özellikleri.....	44
Tablo 4.2. Devamı- Hastaların Tanı Anında Genel Klinik Özellikleri.....	45
Tablo 4.3. Ortalama Lenfosit Sayısı ile Evre ve Risk Grubu Arasındaki İlişki.....	46
Tablo 4.4. Evre ile LDH ve $\beta 2$ microglobin Arasındaki İlişki .....	47
Tablo 4.5. Risk Faktörlerine Göre Tedavisiz Sağkalım ve Total Sağkalım.....	54
Tablo 4.6. Birinci Sıra Tedavi ve Yanıt İlişkisi .....	64
Tablo 4.7. del 17p ile 1. Basamak Tedaviye Yanıt ve Takip Sonu Durum İlişkisi....	65
Tablo 4.8. İkinci Sıra Tedavi ve Yanıt İlişkisi.....	66
Tablo 4.9 Kullanılan Tedavi Rejimlerinin Dağılımı .....	68
Tablo 4.10 Yaş Gruplarına Göre Verilen Birinci Basamak Tedaviler.....	69
Tablo 4.11 Birinci Basamak Tedavi ile Tedavi Sonrası OS ve TTNT1 İlişkisi .....	72
Tablo 4.12. İkinci Basamak Tedavi ile Tedavi Sonrası OS ve TTNT2 İlişkisi .....	74
Tablo 4.13. Birinci Basamak Tedavi ile Uzamış Sitopeni İlişkisi .....	75
Tablo 4.14. İkinci Basamak Tedavi Sonrası Uzamış Sitopeni.....	76
Tablo 4.15. Birinci Sıra Tedavi Sonrası Gelişen Komplikasyonlar.....	78
Tablo 4.16. Yaş Gruplarına Göre Birinci Basamak Tedavi Sonrası Enfeksiyon Gelişimi .....	79
Tablo 4.17. İkinci Sıra Tedavi Sonrası Gelişen Komplikasyonlar.....	80
Tablo 5.1 Evreye Göre Sağkalımın Karşılaştırılması .....	86
Tablo 5.2 Kronik Lenfositik Lösemide Başlangıç Tedavisinde Kullanılan Rejimlerin Çalışmalara Göre Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	97

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Genetik kategoriye göre tahmini sağkalım süreleri .....	18
Şekil 4.1. Sekonder Malignitelerin Görülme Sıklığı.....	48
Şekil 4.2 Rai Evresi ve Tedavisiz Sağkalım .....	50
Şekil 4.3 Kemik iliği Tutulumu ve Tedavisiz Sağkalım .....	51
Şekil 4.4. LDH ve Tedavisiz Sağkalım.....	51
Şekil 4.5 Beta2 Mikroglobulin ve Tedavisiz Sağkalım .....	52
Şekil 4.6 CD38 ve Tedavisiz Sağkalım .....	53
Şekil 4.7 Yaş Grubuna Göre Total Sağkalım.....	55
Şekil 4.8 B semptomu ve Total Sağkalım.....	56
Şekil 4.10 Rai evresi ve Total Sağkalım .....	57
Şekil 4.11 ECOG ve Total Sağkalım .....	58
Şekil 4.12 Binet Evresi ve Total Sağkalım Süresi .....	59
Şekil 4.13. CD38 Pozitifliği ve Total Sağkalım.....	60
Şekil 4.14. 13q ve 17p Pozitifliği ve Total Sağkalım Süresi .....	60
Şekil 4.15. LDH ve Total Sağkalım Süresi .....	61
Şekil 4.16. $\beta$ 2 Mikroglobin ve Total Sağkalım Süresi.....	62
Şekil 4.17. Binet Evre A Olan Hastalarda $\beta$ 2mikroglobulin Düzeyi ve Sağkalım ....	62
Şekil 4.18. Birinci Basamak Tedavi ve Tedavi Sonrası Yaşam Süresi.....	71
Şekil 4.19. Birinci Basamak Tedavi Protokolleri ve TTNT1 .....	72
Şekil 4.20. İkinci Basamak Tedavi ve Sonraki Tedaviye Kadar Geçen Süre .....	74
Şekil 4.21. Hastaların Takip Sonundaki Durumları .....	82
Şekil 4.22. Birinci Basamak Tedavi Protokolleri ve Ölüm Nedenleri İlişkisi.....	82

## KISALTMALAR

<b>ADCC</b>	: Antikor bağımlı sellüler sitotoksisite
<b>AKİT</b>	: Allojenik kök hücre nakli
<b>AML</b>	: Akut myeloid lösemi
<b>ANC</b>	: Absolü nötrofil sayısı
<b>APRIL</b>	: Proliferasyon tetikleyici ligand (a proliferation inducing ligand)
<b>ATM</b>	: Ataxia telangiectasia mutated
<b>Bax</b>	: Bcl-2 associated X
<b>BCAFF</b>	: B hücre aktivatör faktör
<b>bcl-2</b>	: B hücre lösemi/lenfoma 2
<b>BF</b>	: Bendamustin-fludarabin
<b>BR</b>	: Bendamustin-rituximab
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>β2 mikroglobulin</b>	: Beta2 mikroglobulin
<b>CAP</b>	: Siklofosfamid - adriamisin - prednisolon
<b>CD</b>	: Farklılaşma kümesi (cluster of differentiation)
<b>CDK inhibitör</b>	: Siklin bağımlı kinaz inhibitörü
<b>CDR</b>	: Komplementer tanıma bölgesi (complementary determining region)
<b>CHOP</b>	: Siklofosfamid-adriamisin-vinkristin-prednisolon
<b>COP</b>	: Siklofosfamid-vincristin-prednisolon
<b>CMV</b>	: Sitomegalavirus
<b>CR</b>	: Tam yanıt
<b>CRi</b>	: Kemikiliğinde düzelme olmadan tam remisyon.
<b>CRS</b>	: Sitokin salınma sendromu
<b>CTCAEv4</b>	: Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4
<b>DAT</b>	: Direkt antiglobulin testi
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>ECOG</b>	: Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EPO</b>	: Eritropoietin
<b>F</b>	: Fludarabin
<b>FC</b>	: Fludarabin - siklofosfamid
<b>FCR</b>	: Fludarabin-siklofosfamid-rituximab

<b>FDA</b>	: Amerikan gıda ve ilaç dairesi
<b>FGF</b>	: Fibroblast büyüme faktörü
<b>FİSH</b>	: Floresan insitu hibridizasyon
<b>FND</b>	: Fludarabin-mitoksantron-deksametazon
<b>FR</b>	: Fludarabin-rituximab
<b>FUO</b>	: Nedeni bilinmeyen ateş
<b>G</b>	: Derece
<b>GIS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>HBsAg</b>	: Hepatit B yüzey antijeni
<b>HBV</b>	: Hepatit B virüsü
<b>HCV</b>	: Hepatit C virüsü
<b>HDMPZ</b>	: Yüksek doz metilprednisolon
<b>HIV</b>	: İnsan immün yetmezlik virusü
<b>HM</b>	: Hepatomegali
<b>IgVH</b>	: İmmünglobin ağır zincir değişken bölgesi
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IVIG</b>	: İntravenöz immünglobulin
<b>IWCLL</b>	: Uluslararası kronik lenfositik lösemi çalışma grubu
<b>İTP</b>	: İmmün trombositopeni
<b>İV</b>	: İntravenöz
<b>KİT</b>	: Kemik iliği transplantasyonu
<b>KLL</b>	: Kronik lenfositik lösemi
<b>LAP</b>	: Lenfadenopati
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>LDT</b>	: Lenfosit İkilenme Zamanı
<b>MBL</b>	: Monoklonal B lenfositoz
<b>mcl-1</b>	: Myeloid hücre lösemi 1
<b>MDS</b>	: Myelodisplastik sendrom
<b>MI</b>	: Myokard enfarktüsü
<b>miRNA</b>	: MikroRNA
<b>MRD</b>	: Minimal rezidüel hastalık

<b>NCI-WG</b>	: Ulusal Kanser Enstitüsü Çalışma Grubu
<b>NFAT</b>	: Nükleer faktör aktive edici T hücreleri
<b>NFkB</b>	: Nükleer faktör kappa B
<b>NK</b>	: Doğal öldürücü hücreler
<b>OİHA</b>	: Otoimmün hemolitik anemi
<b>OKİT</b>	: Otolog kemik iliği nakli
<b>ORR</b>	: Total cevap hızı
<b>OS</b>	: Total Sağkalım
<b>PCP</b>	: Pneumocystis carinii pnömonisi
<b>PD</b>	: İlerleyici hastalık
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografisi
<b>PFS</b>	: Progresyonsuz sağkalım
<b>PI3K</b>	: Fosfotidilinozitol-3 kinaz inhibitörleri
<b>PR</b>	: Kısmi yanıt
<b>R-CHOP</b>	: Rituximab-siklofosfamid-adriamisin-vinkristin-prednisolon
<b>R-COP</b>	: Rituximab-siklofosfamid-vinkristin-prednisolon
<b>R-EPOCH</b>	: Rituximab-etoposid-prednisolon-vinkristin-adriamisin
<b>R-HDMPZ</b>	: Rituximab-yüksek doz metilprednizolon
<b>RIC -Reduced intensity conditioning:</b>	Azaltılmış yoğunlukta rejim
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>RR</b>	: Risk oranı
<b>SD</b>	: Stabil hastalık
<b>SEER</b>	: The surveillance, epidemiology and end results
<b>SLL</b>	: Küçük lenfositik lenfoma
<b>SM</b>	: Splenomegali
<b>SPSS 18</b>	: Statistical Package Social Science 18
<b>STAT3</b>	: Sinyal transdüsör ve transkripsiyon aktivatör 3
<b>Syk</b>	: Dalak tirozin kinaz
<b>TFS</b>	: Tedavisiz sağkalım
<b>TTNT</b>	: Bir sonraki tedaviye kadar geçen süre
<b>TGF-β</b>	: Transform edici büyüme faktörü - beta
<b>TMP-SMX</b>	: Trimetoprim-Sulfameteksazol

<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tumor nekrozis faktör-alfa
<b>TTM</b>	: Total tümör kitlesi skoru
<b>USA</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>YD</b>	: Yanıt değerlendirilemedi
<b>ZAP-70</b>	: Zeta zincirle ilgili protein kinaz 70

## 1.GİRİŞ

Kronik lenfositik lösemi/Küçük lenfositik lenfoma (SLL) olgun görünümlü küçük monoklonal B lenfositlerinin periferik kan, kemik iliği veya lenfoid dokuda anormal artışı ile karakterize olan hematolojik bir neoplazidir.

Kronik lenfositik lösemi (KLL) batı ülkelerinde görülen lösemilerin %30'unu oluşturmaktadır. Avrupa ülkelerinde kadınlarda ve erkeklerde yıllık görülme insidansı sırasıyla 100.000'de 4,01 ve 5,87 olarak hesaplanmıştır. Hastalık daha çok ileri yaş popülasyonda görülür, ortalama görülme yaşı 70 olmakla birlikte 3. ve 4. dekatta tanı alan hastalarda mevcuttur. İleri yaşta daha sık görülmesi nedeniyle ilerleyen yıllarda beklenen yaşam süresinin artmasıyla insidansının artacağı öngörülmektedir.

Tanıda ayrıntılı öykü ve fizik muayene en az laboratuvar bulguları kadar önemlidir. Hastalar tanı anında asemptomatik olabileceği gibi; B semptomları (kilo kaybı, ateş, gece terlemesi), anemiye bağlı solukluk, trombositopeniye bağlı kanama, lenf nodu veya organ tutulumuna bağlı semptomlar, hipogamaglobulinemiye bağlı sık enfeksiyon öyküsü ile de başvurabilir.

Laboratuvar testlerinden tam kan sayımı ve akım sitometri mutlaka yapılması gereken testlerdir. KLL tanısı için periferik kanda monoklonal B lenfosit sayısının 5000/mcL'nin üzerinde olması, periferik yaymada küçük olgun lenfositlerin görülmesi ve akım sitometri çalışmasında B hücre antijeni olan CD (cluster of differentiation) 19, 20, 23 ve T hücre yüzey antijeni olan CD5 pozitifliği gereklidir. SLL tanısı için ise splenomegali ve/veya lenfadenopati ile birlikte periferik kanda klonal B lenfosit sayısının 5000/  $\mu$ L'yi aşmaması gereklidir.

KLL tanısı alan hastaların tanı anından itibaren sağkalımı 2 yıldan 20 yıla kadar değişmektedir. Bu nedenle sağkalım beklentisi farklı olan hastaları ayırmak için çeşitli evrelendirme sistemleri oluşturulmuştur. Bunlardan Rai ve Binet evreleme sistemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Her iki evreleme sisteminde de lenfadenopati, hepatomegali/splenomegali, anemi ve trombositopeni evreyi belirleyici faktörlerdir. Ancak KLL'li hastaların prognozunu tahmin etmede hastalığın evresi dışında başka faktörlerde rol almaktadır. Prognostik önemi olan belirteçleri araştırmak için yapılan çalışmalarda;  $\beta$ 2 (beta2) mikroglobulin yüksekliği, LDH yüksekliği, kemik iliğinde diffüz lenfoid infiltrasyon saptanması,



timidin kinaz yüksekliği, 17p delesyonu ve 11q delesyonu, ZAP (Zeta zincir ilişkili protein kinaz) 70 ekspresyonu, CD38 taşıyan lenfositlerin %30'dan fazla olması, mutasyona uğramamış IgVh geni ihtiva etmenin kötü prognozu gösterdiği saptanmıştır.

KLL tanısı alan hastalarda tedavi kararı IWCLL'nin (Uluslararası kronik lenfositik lösemi çalışma grubu) 2008'de güncellediği tedavi endikasyonlarına göre verilir. KLL tanısı alan hastaların bir kısmı (düşük riskli Binet evre A veya RAİ evre 0 hastalar) tedavisiz izlemele normal popülasyonla aynı sağkalım sürelerine sahipken, bir kısmı ise agresif hastalık nedeniyle kısa sürede kaybedilmektedir. Ancak son yıllarda KLL tedavisindeki gelişmeler sonucu tedavi endikasyonu olan hastalarda kullanılan yeni rejimler ile hastalısız sağ kalım ve yanıt oranları artmıştır. Erken evre ancak kötü prognostik özelliklere ve yüksek genomik riske sahip hastalarda tam remisyon sağlayabilen cevap oranları yüksek yeni tedavi rejimlerinin kullanımıyla ilgili çalışmalar ise sürmektedir.

Ulusal Kanser Enstitüsü Çalışma Grubu (NCI-WG) tedaviye yanıtı; tam remisyon (CR), kısmi remisyon (PR) ve ilerleyici hastalık (PD) olarak kategorize etmiş ve tedaviye yanıt kriterleri 2008'de Uluslararası KLL çalışma grubu (IWCLL) tarafından tekrar revize edilmiştir. Tedaviye yanıtta hastalığın klinik bulguları, lenfadenopati, organomegali, kemik iliği bulguları (klinik çalışmalarda), anemi, trombositopeni ve lenfositoz değerlendirilmeye alınmaktadır. Başlangıç tedavisine yanıt vermeyen veya relaps gelişen hastalarda sağkalım akut lösemideki sağkalımla benzerdir. Bu nedenle başlangıç tedavisinde cevap oranları yüksek rejimlerin kullanılması önemlidir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda FCR (fludarabin-siklofosfamid-rituximab) ve alemtuzumablı rejimlerle yüksek tam remisyon ve total yanıt oranı elde edildiği ve progresyonsuz sağkalımın arttığına dair veriler saptanmıştır. Özellikle başlangıç tedavisinde performans durumu iyi olan semptomatik hastalarda FCR ile yüksek tam remisyon oranları elde edilmiştir ve dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak toksisitesi yüksek olan bu rejimler performans durumu kötü olan ileri yaş hastalarda tercih edilmemektedir.

Ülkemizde ise KLL tedavisinde kullanılan rejimlerin yanıt oranları ve sağkalım üzerine etkileri ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada amacımız; merkezimizde takip edilmiş olan KLL tanılı hastaların kötü prognostik özelliklerini ve bu özelliklerin sağkalıma olan etkisini belirlemek, merkezimizde kullanılan tedavi rejimlerinin yanıt oranlarını ve sağkalıma olan etkisini tespit ederek hastalık sonlanımını iyileştirecek tedavi algoritmalarının oluşturulmasına katkı sağlamaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Kronik Lenfositik Lösemi Tanımı ve Epidemiyoloji

KLL morfoloji olarak olgun görünümlü küçük monoklonal B lenfositlerinin ilerleyici birikimi ile karakterize lenfoproliferatif bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasına göre KLL daima neoplastik B hücrelerinin hastalığıdır, daha önce T-KLL olarak tanımlanan tipi ise günümüzde T-hücreli prolenfositik lösemi olarak adlandırılmıştır. Yine WHO sınıflandırmasına göre KLL, bir B hücre neoplazmı olan küçük lenfositik lenfoma ile eşdeğer olarak kabul edilmiştir (farklı evrelerde ama aynı hastalık).<sup>1,2</sup>

Tüm dünyada görülen lösemilerin %22-30'unu KLL oluşturmaktadır. Özellikle Avustralya, Amerika Birleşik Devletleri (USA), İtalya ve İrlanda KLL insidans hızı en yüksek olan ülkelerdir. KLL erkeklerde daha sık görülür erkek kadın oranı yaklaşık 1,7/1'dir.<sup>3</sup> SEER (The Surveillance, Epidemiology and End Results) veri programına göre Amerika'da 2010 yılında yaklaşık olarak 14.750 hasta (8520 erkek ve 6050 kadın) KLL tanısı almıştır ve kadınlarda insidans hızı yılda 3,65/100.000 vaka, erkeklerde ise insidans hızı yılda 6,75/100.000 vakadır.<sup>4,5</sup>

KLL genellikle ileri yaş hastalığıdır, ortalama tanı yaşı 70'dir<sup>6</sup>. Ancak 30-39 yaşlarında genç erişkinlerde de görülmesi nadir değildir. Tüm hastaların % 30'u 65 yaşından önce tanı almıştır. Görülme insidans hızı yaş arttıkça artmaktadır.<sup>3,5</sup>

Vaka-kontrollü olarak yapılan etiyolojik çalışmalarda kimyasal, radyasyon, diyet, virus enfeksiyonu ve otoimmün hastalıkların KLL gelişmesinde önemli bir risk olduğu bugüne kadar gösterilememiştir.<sup>7</sup>

### 2.2 Ailesel Kronik Lenfositik Lösemi

KLL'li hastaların %10'unun birinci veya ikinci derece yakınlarında da KLL saptanmıştır. KLL ailesel yatkınlığın en sık görüldüğü malignitelerden biridir. Amerika'da birinci derece yakınında KLL olanlarda KLL görülme risk oranı (RR) 5,0 olarak bulunmuştur, bu da tüm kanserler içerisinde en yüksek dördüncü risk oranıdır. Ancak genetik geçiş mekanizması henüz aydınlatılamamıştır. Ailesel KLL hastalarında tanı yaşı sporadik KLL hastalarına göre 10 yıl daha erkendir ancak klinik veya genetik olarak fark saptanmamıştır.<sup>5,8</sup>

### 2.3 Kronik Lenfositik Lösemi Etiyoloji ve Patogenezi

KLL'nin moleküler patogenezi malign B lenfosit klonunun replikasyonuna neden olan çok basamaklı ve kompleks bir işlemdir. Bu yolakta birçok basamak aydınlatılmış olsa da halen bilinmeyen mekanizmalar mevcuttur. Tüm KLL vakalarının öncülünün monoklonal B lenfositoz (MBL) olduğu düşünülmektedir. KLL fenotipinde olan MBL 60 yaş üstü popülasyonun %5-15'inde mevcuttur ve KLL/SLL ve ilgili malignitelere dönüşüm hızı yıllık ortalama %1-2'dir<sup>2,9</sup>.

KLL patogenezi iki zincirleme işlem ile gruplandırıldığında;

1. MBL oluşumu: Çoğunluğu antijenik uyarıya anormal yanıtla oluşan sitogenetik bozukluk sonucu meydana gelmektedir. Sonuçta KLL fenotipinde olan hafıza B hücre klonu oluşmaktadır.

2. MBL'den KLL'ye progresyon: Ek genetik bozukluklar veya kemik iliği mikroçevresinde değişiklik MBL'den KLL'ye progresyona neden olur<sup>10</sup>.

KLL hücrelerinin büyük çoğunluğu hücre döngüsünün G0 fazında olan ve %1'den daha az spontan mitoz yapan hücrelerdir. Bu da KLL'nin uzun ömürlü lenfositlerin birikimi ile oluşan bir hastalık olduğunu gösterir. Biriken bu malign hücreler apoptoza girme özelliğini kaybetmiş hücrelerdir<sup>5</sup>. KLL hücreleri bcl-2 (B hücre lösemi/lenfoma 2), mcl-1 (myeloid hücre lösemi 1), bak, XIAP (X bağımlı apoptoz protein inaktivatörü) antiapoptotik proteinlerini ve Fas inhibitör moleküllerini - TOSO gibi- fazla eksprese ederken bax (bcl-2 associated X) gibi kompensatuar proapoptotik proteinleri az miktarda eksprese etmektedir<sup>11, 12</sup>. Bu antiapoptotik proteinlerin fazla ekspresyonu ve proapoptotik proteinlerin az ekspresyonu aynı zamanda total yaşam süresinin kısalması ve tedaviye yanıtızsızlıkla da ilişkilidir<sup>12, 13</sup>. KLL'nin mikroçevresi olan kemik iliği ve lenf nodundaki stromal hücreler de proliferatif sinyalleri ve apoptozdan hücreleri koruyucu, hayatta kalma sinyallerini oluşturarak hastalık patogenezinde rol oynamaktadır<sup>5</sup>.

KLL hücresinde birçok sitokinin lösemik hücrelerin yaşamasına destek olduğu gösterilmiştir. En önemli ve sıklıkla çalışılan sitokinler arasında TNF- $\alpha$  (tümör nekrozis faktör-alfa), CD40, interlökin (IL) 2, IL7 ve IL15'in KLL hücrelerinin çoğalmasını desteklediği ve interferon-  $\beta$ , IL4, IL6, IL8, IL13, IL10, TGF- $\beta$  (Transforme edici büyüme faktörü - beta), FGF'nin (Fibroblast büyüme faktörü) apoptozisi engellediği gösterilmiştir<sup>13</sup>. Bu sitokinler hücre içi sinyal

sistemini aktive ederler ve bu sinyal sistemi de fosfotidilinozitol-3 kinaz ve protein kinaz C gibi protein kinazları aktive eder. Bu kinazlar da KLL hücrelerinin yaşamasını sağlayan transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Bu antiapoptotik transkripsiyon faktörleri arasında nükleer faktör kappa B (NFkB), nükleer faktör aktive edici T hücreleri (NFAT) ve sinyal transdüsör ve transkripsiyon aktivatör 3 (STAT3) bulunmaktadır. Bu transkripsiyon faktörlerinden her biri *invivo* olarak hayatta kalmayı sağlayan antiapoptotik proteinlerden bir veya daha fazlasını etkiler. Bu transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunun kaynağı henüz tam bilinmese de B hücre aktivatör faktör (BCAFF), APRIL (a proliferation inducing ligand), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), IL4 ve CD40 (Cluster of Diffentiation 40)'tan oluşan otokrin ve parakrin ağlarla oluştuğu düşünülmektedir. Bu transkripsiyon faktörlerinden en önemlisi de NFkB'dir. KLL'de neoplastik B hücrelerinin bir kısmında hem CD40 hemde CD 40 ligandı olan CD 154 eksprese edilmektedir. CD40 ve CD154 bağlanmasıyla NFkB çekirdek dışına transloke olmakta ve hedef genlerin transkripsiyonu gerçekleşmektedir. NFkB aktivasyonunun başlamasıyla hücreler kemoterapi, ionize radyasyon ve TNF $\alpha$  gibi stimulanların neden olduğu apaotozdan korunmaktadır. Bu nedenle NFkB'yi hedef alan ajanların KLL tedavisinde kullanılabilirliği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.<sup>5, 14, 15</sup>.

KLL'de lösemik hücreler immünglobin ağır zincir değişken bölge geninde (IgVH) mutasyon içerebilir ya da mutasyonsuz gene sahip olabilir. Normal B hücreleri; T hücre bağımlı bir işlem olan somatik hipermutasyon ile germinal merkezde gerçekleşen olgunlaşmaları sırasında Ig V geninde bir dizi mutasyon oluştururlar. Bu mutasyonlar antikoron yapısında değişiklik oluşturarak, antijene yüksek affinite ile bağlanmalarını sağlar<sup>16</sup>. Mutasyona uğramamış Ig (immünglobulin) geni içeren malign B hücreleri ise pregerminal merkezdeki naif B hücrelerinden gelişirler. IgVH'de mutasyon olması durumunda hücreler farklılaşma özelliği kazanırlar, ancak mutasyon içermezlerse bu farklılaşma gerçekleşmez. Mutasyona uğrayan hücreler plasma hücrelerine veya hafıza B hücrelerine dönüşürler ve immünglobin sentezi gerçekleşir. IgVH mutasyonu içermeyen hücreler ise kendini apoptozdan koruyacak yüzey Ig'leri sentezler, bunlardan biride CD38'dir. CD 38 pozitifliği ile mutasyonsuz IgVH içermeye doğru orantılıdır ve kötü prognoz göstergesidir<sup>17, 18</sup>. Ayrıca zeta zincirle ilişkili protein kinaz 70 (ZAP 70) pozitifliğinin

mutasyonsuz IgVH'yi belirlemede daha iyi bir prediktör olduğu ve dolayısıyla kötü prognozu gösterdiği saptanmıştır<sup>19-21</sup>.

MikroRNA (miRNA) transkripsiyon sonrası dönemde gen ekspresyonunun düzenlenmesinden sorumludur, miRNA transkriptindeki mutasyonlar sıktır ve bazıları germ hücre döneminde oluşmuştur, bu mutasyonlar KLL'ye predispozisyon yaratabilirler<sup>22, 23</sup>.

bcl-2 ekspresyonu KLL'li hastaların %95'inde artmıştır. Bu protoonkogenin ekspresyonu KLL'li hastalarda yalnızca CD5+ neoplastik B hücrelerinde gerçekleşir. bcl-2 programlı hücre ölümünü (apoptozis) süprese ederek hücrenin daha uzun yaşamasına yol açan bir protoonkogendir<sup>24</sup>. İnvitro çalışmalarda yüksek miktarda bcl-2 proteinine sahip B-KLL hücrelerinin kültürde daha uzun yaşadıkları gösterilmiştir<sup>25</sup>.

KLL'li hastalarda kromozomal anomali olsun veya olmasın bazı genlerde bozukluk tespit edilebilmektedir. Bu genlerde oluşan mutasyonlar hücrel sinyal yollarını, RNA (ribonükleik asit) yerleştirme işlemi, DNA (deoksiribonükleik asit) onarım işlemi, tümör baskılayıcı genleri ve onkogenleri etkilemektedir. Sıklıkla mutasyon saptanan genler; DNA hasar ve hücre döngüsü kontrol genleri olan ATM (ataxia telangiectasia mutated) ve p53, Notch sinyal yolağı genleri (NOTCH1, FBXW7), inflamatuvar yolak genleri (MYD88, DDX3X, MAPK1), RNA yapıştırma ve işleme yolağı genleri (SF3B1, DDX3X) olarak saptanmıştır<sup>26</sup>.

Bir tümör süpresör geni olan p53 kromozom 17'nin kısa kolunda bulunmaktadır. Mutasyona uğramamış p53 gen proteini S safhasına geçen hücreler için düzenleyici bir kontrol noktası oluşturmakta ve apoptozu kolaylaştırmaktadır<sup>27</sup>. KLL hastalarında p53 mutasyonu veya delesyonu olanlar daha kötü prognoza sahiptir ve tedaviye daha dirençlidir<sup>27-29</sup>.

Çevresel antijenler veya otoimmün antijenler de klonal büyümeyi tetikleyebilirler. KLL hücreleri sıklıkla polireaktif reseptörlere sahiptir ve bu reseptörler otoantijenleri de içeren çeşitli antijenlere bağlanma özelliği gösterir bu da otoantijenler ve mikrobiyal antijenlerle uyarılmaya izin verir<sup>30, 31</sup>. Birçok mutasyonsuz IgVH geni ve bazı mutasyonlu IgVH geni bu polireaktif reseptörleri kodlamaktadır. Bu da KLL patogeneğinde otoimmünizasyonun olduğunu göstermektedir<sup>32</sup>. Normal B hücrelerinin %15'inde CD5+ saptanırken KLL'de tanı

için gerekli olan bu yüzey belirtecinin (CD5+ B hücreleri) otoimmün bir hastalık olan romatoid artritte de artmış olduğu görülmüştür<sup>33, 34</sup>. Bu bilgi KLL'de daha sık gözlenen otoimmün olayların ve Coombs pozitifliğinin patofizyolojisini tam olarak açıklayamasa da gelecekte yapılacak çalışmalara yön vermesi açısından önemlidir.

#### 2.4 Kronik Lenfositör Lösemi'nin Klinik Bulguları

Tanı anında hastaların %25'inde hastalıkla ilişkili herhangi bir semptom yoktur ve rutin laboratuvar incelemeleri sırasında lenfositöz saptanması sonucu tanı alırlar. Hastaların %5-10 'u ise lenfomanın tipik B semptomları ile başvurabilir<sup>2</sup>;

1. Son altı ay içinde vücut ağırlığının %10'unun kaybedildiği istenmeyen kilo kaybı
2. Herhangi bir enfeksiyon olmaksızın 2 haftadan uzun süren >38C° ateş
3. Enfeksiyon bulgusu olmaksızın kıyafet değiştiren gece terlemesi
4. Aşırı yorgunluk – ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu  $\geq 2$ ; iş göremezlik veya rutin aktiviteleri yerine getirememe.

Hastaların daha az bir kısmında ise erken doyumluk (dalak büyüklüğüne bağlı), peteşial döküntüler (trombositopeniye bağlı), yeni ele gelen lenf nodları, hipogamaglobünemiye bağlı kazanılmış immün yetmezlik semptomları olarak sık enfeksiyon, hemolitik anemi, immüntrombositopeni, böcek ısırığına karşı aşırı reaksiyon<sup>35</sup> ve ektranodal (böbrek, plevral boşluk, cilt, akciğer gibi) hastalık tutulumu semptomları görülebilmektedir<sup>5</sup>.

Fizik muayenede en sık saptanan bulgu ise lenfadenopatidir (LAP) ve değişik serilerde hastaların %50-90'nında olduğu görülmüştür<sup>36-38</sup>. En sık LAP saptanan bölgeler servikal, supraklavikular alan ve axilladır. Karakteristik olarak büyümüş lenfnodları palpasyonla sert, yuvarlak, ağrısız ve hareketlidir. Dalak ise ikinci en sık büyüyen lenfoid organdır ve %25-55 oranında büyümüş olarak palpe edilebilir. Karaciğer ise hastaların %15-25'inde palpe edilmektedir<sup>36, 38</sup>.

KLL birçok lenfoid olmayan organı tutabilir ancak tanı anında en sık tutulan nonlenfoid organ cilttir (lökemia kutis)<sup>39</sup>. Lezyonlar sıklıkla yüzde makül, papül, plak, nodül, ülser ve büller olarak görülebilmektedir<sup>40</sup>.

## 2.5 Kronik Lenfositik Lösemi'de Tanı ve Laboratuvar Bulguları

KLL tanısı için KLL'yi; benzer özellikler gösteren saçlı hücreli lösemi, mantle hücreli lenfoma-lösemik faz, marjinal zon lenfoma, dolaşan villöz lenfosit içeren splenik marjinal zon lenfoma ve foliküler lenfomadan ayırmak önemlidir. Bu nedenle kan sayımı, periferik yayma ve dolaşan hücrelerin immün fenotipini belirlemek gerekmektedir<sup>2</sup>.

KLL tanısı konulması için 2008 IWCLL kriterlerine göre periferik kanda  $\geq 5000/\mu\text{L}$  monoklonal B lenfosit saptanması gerekmektedir<sup>2</sup>. 1996'da NCI-WG (Ulusal Kanser Enstitüsü Çalışma Grubu) tarafından tanımlanan kriterlerden farklı olarak monoklonal B lenfositozun gerekliliği vurgulanmaktadır. Dolaşan B hücrelerinin klonalitesi akım sitometri aracılığıyla doğrulanmalıdır. Periferik yaymada lösemik hücreler kısmen kümelenmiş kromatin yumağı, nükleolus ayrımı yapılamayan yoğun bir nükleus ve dar sitoplazması olan olgun, küçük lenfositlerdir. Bu lenfositler geniş veya atipik lenfositlerle, çentikli hücreler veya prolenfositlerle karışık bir şekilde görülebilir. Prolenfosit oranının  $>55\%$  olması ise prolenfositik lösemi tanısını desteklemektedir<sup>2,41</sup>.

Lösemik hücreler bir T hücre antijeni olan CD5 ve B hücre yüzey antijenleri olan CD19, 20 ve 23'ü bir arada bulundururlar. Yüzey Ig, CD20 ve CD79b düzeyleri normal B lenfositlerine oranla daha düşüktür. Her lösemik hücre klonu kappa yada lambda Ig ihtiva eder. Aksine B-hücreli Prolenfositik Lösemi hastalarının  $50\%$ 'sinde CD5 ekspresyonu yoktur ve tipik olarak yüksek düzeyde CD20 ve yüzey Ig içerir. Mantle hücreli lenfoma hücreleri ise KLL/SLL'ye benzer şekilde B hücre antijenleri ve CD5'i bir arada bulundururlar, yüzey Ig daha yüksek oranda içerirler ancak CD23 genellikle negatiftir, mantle hücreli lenfoma hücreleri ayrıca cyclin D1 ile kuvvetli pozitif boyanır ve sitogenetik incelemede t(11;14) pozitifliği saptanabilmektedir<sup>42,43</sup>.

KLL veya SLL diğer yönlerden sağlıklı olan ancak klonal B lenfositlerde absö bir artışı olan ve kanda  $5000/\mu\text{L}$ 'den az lenfosit sayısı olan hastalarda da akla gelmelidir. Ancak periferik kanda  $5000/\mu\text{L}$ 'den az klonal B lenfosit olması, herhangi bir organomegali ve lenfadenopati olmaması (fizik muayene veya görüntüleme ile), hastalık ilişkili semptomların bulunmaması ve sitopeni olmaması MBL olarak tanımlanmaktadır<sup>44,45</sup>.



SLL tanısı için ise splenomegali ve/veya lenfadenopati ile birlikte periferik kanda klonal B lenfosit sayısının 5000/  $\mu\text{L}$ 'yi aşmaması gereklidir. Bu hastalarda tanıyı doğrulamak için mümkün olan bölgeden lenfnodu biyopsisi ile histopatolojik inceleme gereklidir<sup>2</sup>. Biyopside nodal yapıyı tümüyle etkileyen çoğunluğu olgun görünümlü küçük lenfositlerden oluşan beraberinde prolenfosit ve paraimmünoblastlarda içeren infiltrasyon bulguları mevcuttur<sup>2</sup>.

Tanı anında sitopeniler -anemi, trombositopeni, nötropeni-gözlenebilmektedir. Sitopeniler kemik iliği infiltrasyonuna bağlı olabileceği gibi otoimmün hemolitik anemi (OİHA), immün trombositopeni (İTP), saf eritroid aplazi veya miyelotoksik kemoterapötiklere bağlı da olabilmektedir<sup>5</sup>. OİHA tanısı için direkt Coombs testi yapılmalıdır, hastaların %35'inde hastalık seyri boyunca direkt Coombs pozitifliği görülebilmektedir<sup>46</sup>. İTP ise hastaların %2-3'ünde görülmektedir, hastalığın kemik iliği infiltrasyonu ve kemoterapi etkisini dışlamak için kemik iliği biyopsisinde yeterli megakaryosit görülmesi gereklidir<sup>46</sup>. Saf eritroid aplazi hastaların %0,5'inde görülür ve tanıda retikülosit sayısı düşüktür, ayrıca kemik iliğinde de eritroid öncüllerde azalma görülür<sup>46</sup>.

Hipogamaglobulinemi tanı anında hastaların %8'inde görülür, ancak hastalık seyrinde hastaların 2/3'ünde görülebilir. Genellikle immünglobulin (Ig) M, IgA ve IgG bereber azalır ancak izole eksiklikler de görülebilir<sup>47, 48</sup>. Poliklonal gamaglobulin artışı hastaların %15'inde, monoklonal protein artışı ise hastaların %5'inde gözlenmektedir<sup>49</sup>.

KLL hastalarında tanıyı doğrulamaktan çok hastalık progresyonunun tahmini ve tedaviyi yönlendirici sonuçlar vermesi açısından yapılan testler ise sitogenetik inceleme ve kromozom analizi, IgVH mutasyonu, ZAP 70 ve CD38 düzeyi,  $\beta 2$  mikroglobin ve timidin kinaz düzeyi ve kemik iliği biyopsisidir<sup>2</sup>.

Serum LDH ve  $\beta 2$  (beta 2) mikroglobin düzeyleri hastaların yaklaşık %60'ında artmış olarak bulunur<sup>5</sup>.  $\beta 2$  mikroglobin düzeyleri hastalık evresi ve tümör yükü ile ilişkili olup artmış seviyeleri kötü prognozla ilişkilidir<sup>50, 51</sup>. Ayrıca timidin kinaz seviyesi de total sağkalım ve progresyonsuz sağkalımla ilişkilidir<sup>52</sup>.

Kemik iliği incelemesinde çekirdekli hücrelerin %30'undan fazlası lenfoid hücrelerdir. Kemik iliği infiltrasyonunun tipi (diffüz veya nodüler ve interstisyel) prognostik bilgi vermesi ve tümör yükünü göstermesi açısından önemlidir<sup>53</sup>. Kemik

iliği biyopsisi tanı için gerekli olmasa da anemi veya trombositopenisi olan hastalarda hastalık tutulumuna bağlı olup olmadığını göstermek açısından tedaviye başlamadan önce yapılması önerilmektedir<sup>2</sup>.

### **2.5.1.Kromozomal Bozukluklar ve Sitogenetik Analiz**

KLL hastalarında tümör hücrelerinin proliferasyonunun yeterince indüklenememesinden kaynaklı rutin sitogenetik analizlerden sonuç alınamamaktadır<sup>54-56</sup>. İnterfaz FİSH (Floresan insitu hibridizasyon) yöntemi kullanılarak KLL hastalarının %80'inde sitogenetik anormallikler saptanabilir<sup>54, 56</sup>. Konvansiyonel karyotip analizinin ise %20-50'sinde kromozomal anomaliler saptanmaktadır; bu nedenle FİSH yöntemi konvansiyonel sitogenetik yöntemine göre daha sensitiftir<sup>57</sup>. Sitogenetik incelemelerde ve FİSH yöntemi ile sıklıkla saptanan anomaliler trisomi 12, 11q delesyonu, 13q delesyonu ve 17p delesyonudur<sup>58</sup>. Kompleks genomik değişiklik daha önce tedavi edilmemiş hastaların %15-30'unda saptanmaktadır ve hızlı hastalık progresyonu, Richter transformasyonu ile ilişkili olup bu hastalarda prognoz daha kötüdür<sup>59, 60</sup>. En sık %20 oranında 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 görülmektedir<sup>54</sup>.

### **2.5.2. IgVH mutasyon durumu, CD38 ve ZAP-70 ekspresyonu**

Lösemik hücreler IgVH geninde mutasyon içeren ve mutasyon içermeyen immünglobulin eksprese ederler. Somatik hipermutasyona uğrayan IgVH'ye sahip hücrelerde antijenik uyarıya karşı antikor farklılaşması gerçekleşirken, mutasyonsuz IgVH içeren hücrelerde bu farklılaşma gerçekleşmez. Mutasyonsuz IgVH kullanan lösemik hücrelere sahip hastaların sağkalımı mutasyonlu IgVH kullanan hücrelere sahip hastalara göre daha kötüdür<sup>17, 18</sup>. Lösemik hücrelerde CD38 ve ZAP-70 ekspresyonunun mutasyonsuz IgVH gen ekspresyonu ile ilişkili olduğu ve kötü prognozu gösterdiği saptanmıştır<sup>17, 20, 21, 61, 62</sup>. Mutasyonsuz IgVH geni veya ZAP-70 eksprese eden lösemik hücrelere sahip, tedavi ihtiyacı olan hastaların, tedaviye yanıtları ve total sağkalımları ile ilgili kesin bilgiler yoktur<sup>63</sup>.

**Tablo 2.1. Tanı Anında Kronik Lenfositik Lösemili Hastaların Değerlendirilmesi**

<b>Hikaye</b>
B semptomu ve performans durumu değerlendirmesi, Enfeksiyon hikayesi, Kimyasal maddelere mesleksi maruziyet sorgulaması, KLL ve lenfoproliferatif hastalıklar açısından aile hikayesi.
<b>Fizik Muayene</b>
Tam bir fizik muayene yapılması.
<b>Laboratuvar İncelemesi</b>
Tam kan sayımı, periferik yayma ile lenfosit morfolojisinin değerlendirilmesi, Biyokimya, LDH, karaciğer fonksiyon testleri, Akım sitometrik inceleme ile KLL immünofenotipinin doğrulanması, Serum immünglobulinleri, serum $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi, Del (17q13.1), del(11q22.3), del(13q14), del(6q21) ve trisomi 12 için FISH, ve metafaz stimule edilerek karyotip incelemesi, IgVH mutasyon durumu.
<b>Özel Testler</b>
Anemi mevcutsa direk antiglobin testi, haptoglobin, retikülosit sayımı, Açıklanamayan karın ağrısı ve karın şişliğinde abdominal BT, Büyük nodal kitle varsa PET taraması veya biyopsi, Sitopeni mevcutsa kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu, Birinci derece yakınlarında KLL öyküsü olanlarda aile taraması,
<b>Hasta Eğitimi</b>
Varicella zoster lezyonlarını tanıyabilmesi için bilgilendirme Enfeksiyon ve cilt kanseri açısından bilgilendirme, hastalık eğitimi, aşı önerileri
KLL: Kronik Lenfositik Lösemi; LDH: Laktat Dehidrogenaz; IgVH:İmmünglobulin değişken bölgesi ağır zincir; BT:Bilgisayarlı Tomografi; PET: Pozitron Emisyon Tomografi; FISH:Floresan insitu hibridizasyon
<b>Kaynak:</b> Hoffman R., Benz E. J. <i>Hematology Basic Principles And Practice</i> , 2012.

## 2.6. Kronik Lenfositik Lösemi Evreleme ve Prognostik Faktörler

KLL'nin doğal seyri büyük bir yelpaze içinde değişkenlik göstermektedir. Hastaların tanı anından itibaren sağkalımı 2 yıldan 20 yıla kadar değişmektedir. Bu nedenle yüksek sağkalım beklentisi olan hastaları çok kötü sağkalım beklentisi olan hastalardan ayırmak amacıyla 1975 yılında Rai ve arkadaşları tarafından bir evreleme sistemi oluşturulmuştur<sup>64</sup>. 1977'de ise Binet ve arkadaşları tarafından bir evreleme sistemi oluşturulmuştur<sup>36</sup>. Daha sonra evreleme açısından değişik

çalışmalar yapılmıştır ancak günümüzde Rai ve Binet evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu iki evreleme sistemi de tüm hekimlerce dünya çapında uygulanabilecek, basit ve maliyeti düşük yöntemlerdir ve yalnızca fizik muayene ve basit laboratuvar testleri ile görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasına gerek olmadan uygulanabilmektedir.

### 2.6.1 Rai Evreleme Sistemi

Rai evreleme sistemi; sırasıyla KLL'nin kan ve kemik iliği bulguları, lenfnodu tutulumu, organ tutulumu (hepatomegali-splenomegali) ve kemik iliği fonksiyon bozukluğu (anemi, trombositopeni) bulgularına dayanan bir evreleme sistemidir<sup>64</sup>. Rai evre 0'da sadece lenfositöz beklenirken, Rai Evre I'de beraberinde herhangi bir bölgede palpe edilebilen veya edilemeyen LAP, Evre II'de lenfositözle beraber splenomegali veya hepatomegali (LAP'den bağımsız, palpe edilsin veya edilmesin), Evre III'te hastalıkla ilişkili anemi (hb<11g/dl), Evre IV'te ise hastalıkla ilişkili trombositopeni (<100.000/mm<sup>3</sup>) beklenmektedir (Tablo 2.2).

Modifiye Rai sisteminde ise prognostik grupların sayısını 5'ten 3'e düşürülerek hastalar düşük, orta ve yüksek risk grubu olarak kategorize edilmiştir<sup>65</sup>. Düşük risk; Rai Evre 0, orta risk; Rai Evre I ve II, yüksek risk ise Rai Evre III ve IV hastalardan oluşmaktadır.

**Tablo 2.2 Rai Evreleme Sistemi**

Rai Evre	Klinik Özellikler	Hiç Tedavi Verilmeyen Hasta Sayısı %	Ortanca Total Sağkalım Ay
0	Lenfositöz > 5000/mm <sup>3</sup>	59	150
I	Lenfositöz + LAP	21	101
II	Lenfositöz + SM ve/veya HM, +/- LAP	23	71
III	Lenfositöz + Anemi (Hb < 11 g/dL)	5	19
IV	Lenfositöz + Trombositopeni (<100.000/mm <sup>3</sup> ) +/- anemi	+ 0	19

LAP:Lenfadenopati; SM:Splenomegali; HM:Hepatomegali; Hb:Hemoglobin

**Kaynak:** Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219-234.

### 2.6.2 Binet Evreleme Sistemi

Binet evreleme sistemi 5 potansiyel bölgede ki hastalık tutulumunu dikkate alır. Bu bölgeler; aksilla, baş-boyun (Waldeyer halkası dahil), inguinal (yüzeysel femoral LN dahil), karaciğer ve dalaktır. Lenf nodu bölgelerinden herhangi birinde bilateral ya da unilateral, bir ya da birden fazla >1 cm lenfnodu olması 1 bölge olarak hesaplanır. Karaciğer ve dalak tutulumu fizik muayenede palpe edilebiliyorsa tutulum olarak sayılır. Hastalar bu bölgelerdeki tutulumla birlikte anemi (Hb<10g/dl) ve/veya trombositopeni (trombosit< 100.000/mcL) bulunup bulunmamasına göre evrelendirilir (Tablo 2.3)

**Tablo 2.3 Binet Evreleme Sistemi**

<b>Binet Evre</b>	<b>Klinik Özellik</b>	<b>Ortanca Total Sağkalım</b>
<b>A</b>	Lenfositoz (>5000/mm <sup>3</sup> ) + LAP< 3 bölge	>12 yıl
<b>B</b>	Lenfositoz + LAP ≥ 3 bölge	84 ay
<b>C</b>	Lenfositoz + Anemi (Hb<10g/dl) ve/veya Trombositopeni (Trb< 100.000/mm <sup>3</sup> )	24 ay

LAP: Lenfadenopati; Hb: Hemoglobin; Trb: Trombosit

**Kaynak:** Binet JL, Lepoprier M, Dighiero G, et al. A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. *Cancer* 1977; 40: 855-864.

KLL tanısı ve evrelemede görüntüleme yöntemlerinin yeri olmasa da (özellikle abdominal bilgisayarlı tomografi –BT- ve toraks BT ) yakın zamanda yapılan çalışmalarda Rai evre 0 olan ancak abdomen BT ile LAP veya splenomegali saptanan hastaların daha kötü klinik seyri olduğu gösterilmiştir<sup>66</sup>. Alman KLL çalışma grubunun yapmış olduğu metaanalizde ise görüntüleme tekniklerinin kullanılmasının tedavi ihtiyacı olan hastalar açısından yanıt değerlendirme, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve total sağkalım (OS) tahmininde etkisi olmadığı vurgulanmıştır<sup>67</sup>.

### 2.6.3 KLL'de Prognostik Faktörler

Binet ve Rai evreleme sistemleri hasta takibi açısından prognostik bilgiler sağlamak için oluşturulmuştur. Ancak bazı erken evre hastaların hızlı progresyon göstermesi nedeniyle ek prognostik faktörler de araştırılmıştır. Çeşitli prognostik faktörlerle ilgili yapılan çalışmalarda yaş, cinsiyet, performans durumu, serum Ig düzeyi, kan lenfosit düzeyi, prolenfosit yüzdesi, B-lenfosit fenotipi gibi faktörlerin ileri evre olmayan hastalarda prognostik önemlerinin sınırlı olduğu gösterilmiştir<sup>19, 68</sup>. Klinik çalışmalar dışında rutin pratikte yalnızca lenfosit ikilenme zamanı,  $\beta$ 2mikroglobulin yüksekliği ve sitogenetik bozukluklar prognostik belirteç olarak ve tedaviyi yönlendirmede kullanılmaktadır<sup>19</sup>.

Lenfosit ikilenme zamanı (LDT) absolü lenfosit sayısının ay olarak iki katına çıkma süresidir. LDT ölçümü zaman aldığı için; hastalarda lenfosit sayısı ikiye katlanmamış olsa bile; lenfosit sayısındaki artışa bakılarak ikilenme zamanı hesaplanabilir. Kısa LDT yüksek proliferasyon hızı ve daha agresif hastalığın göstergesidir. 12 aydan uzun süren LDT ise daha yavaş seyirli bir hastalık olduğunu düşündürmektedir<sup>69</sup>. LDT bağımsız prognostik öneme sahip bir belirteçtir, klinik evre ve kemik iliği infiltrasyonunun yaygınlığı ile korelasyon gösterir<sup>70</sup>. 6 aydan kısa süren LDT aktif hastalığı gösterir ve tedaviye başlama kriterlerinden biridir<sup>2</sup>. Ancak klinik olarak asemptomatik hastalarda yalnızca LDT kısalığı ile tedaviye başlama kararı verilmemelidir.

$\beta$ 2 mikroglobulin HLA sınıf 1 kompleksinin parçası olan hücre dışı bir proteindir. KLL'de hücrelerin apoptozunu engelleyen IL-6;  $\beta$ 2 mikroglobulini regüle eden sitokinlerden biridir<sup>71</sup>.  $\beta$ 2 mikroglobulin düzeyi hastalık evresi ve tümör yükü ile korelasyon gösterir, artmış  $\beta$ 2 mikroglobulin seviyeleri kötü prognozla ilişkilidir<sup>72</sup>. Gentile ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Binet evre A olan ve  $\beta$ 2 mikroglobulin düzeyleri yüksek olan hastaların düşük  $\beta$ 2 mikroglobulin seviyeleri olan hastalara göre daha kısa PFS'ye sahip olduğu gösterilmiştir<sup>73</sup>.

Timidin kinaz; DNA kurtarma yolağının enzimlerinden biridir ve proliferatif aktiviteyle ilişkilidir. Artmış düzeyleri (>7,1 U/L) tedavisiz izlenen yavaş seyirli KLL hastalarında erken progresyonun göstergesidir<sup>74</sup>. Ayrıca artmış TK düzeyleri daha hızlı seyirli hastalık, mutasyona uğramamış IgVH geni, yüksek riskli genomik bozukluk ve kısa LDT ile ilişkilidir<sup>75</sup>.

Laktat dehidrogenaz ise sadece KLL'de değil diğer lenfomalarda da yükselen yaygın olarak kullanılan serum belirteçidir. Artmış düzeyleri KLL'de kötü prognozu gösterir ve Richter dönüşümü ile ilişkilidir<sup>76</sup>.

Kemik iliği histolojisinde lenfositlerin infiltrasyon tipi ise bağımsız bir prognostik belirteçtir. Difüz tip ilerleyici hastalık göstergesi iken nodüler tutulum veya interstisyel tutulum daha yavaş seyirli bir hastalığın göstergesidir<sup>53, 77</sup>.

KLL'nin malign hücreleri morfolojik olarak olgun B lenfositlerine benzese de immünolojik, genetik ve fenotipik çalışmalarla bu hücrelerin pregerminal veya postgerminal B hücrelerinden kaynaklandığı gösterilmiştir<sup>32, 78</sup>. IgVH geninin kompleman belirleyici bölge (CDR)1 ve CDR2'de oluşan somatik mutasyonları germinal merkezde gerçekleşir<sup>79</sup>. Mutasyonsuz IgVH'ya sahip B hücreleri germ hücrelerine  $\geq$ %98 oranında benzerdir. Yapılan çalışmalarda; mutasyonsuz IgVH taşıyan B hücrelerinden gelişen KLL'nin daha hızlı seyirli olduğu ve bu hastalarda tedaviye başlama süresinin daha kısa ve tedavi sonrası relaps riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır<sup>17, 18</sup>. KLL Araştırma Konsorsiyumu'nun (CLL Research Consortium) çalışma verilerine göre mutasyonsuz IgVH taşıyan hastalarda tedavisiz sağkalım 3,5 yıl, mutasyonlu IgVH taşıyan hastalarda ise 9,2 yıl olarak saptanmıştır ( $p<0,001$ )<sup>5</sup>. Ancak IgVH geninin mutasyon durumunu saptamak teknik olarak güç olduğundan klinik çalışmalar dışında kullanılmamaktadır.

Akım sitometride CD38 pozitifliği KLL'de mutasyonsuz IgVH geni varlığı ile bağlantılıdır<sup>18</sup>. CD38 pozitifliği KLL'de kötü prognozu göstermesi açısından bağımsız bir risk faktörüdür<sup>61, 62, 80</sup>. Bunun nedeni ise CD38'in; fludarabin direnciyle ilişkili Hem1 geninin ve apoptozu engelleyen ATM geninin ekspresyonu ile ilişkili olmasıdır<sup>81</sup>. Ayrıca CD38'in KLL hücrelerinde bulunan CD100, CD31 ve plexin B1 ile etkileşimi ve upregülasyonu sonucu fibroblastlar aktifleşir bu da KLL hücrelerinin büyümesine ve hayatta kalmasına olanak sağlamaktadır<sup>5</sup>.

ZAP-70 (zeta zincir ilişkili protein kinaz 70) ise normal T hücre reseptör sinyalizasyonu için gerekli olan, doğal öldürücü hücreler (NK) ve T hücreleri tarafından eksprese edilen bir tirozin kinazdır. Normalde B hücrelerinde eksprese edilmeyen ZAP-70, KLL'li bazı hastalarda saptanmaktadır ve sağkalım ile yakından ilişkilidir<sup>21</sup>. Ancak ZAP-70 pozitifliği için en iyi sınır değer henüz belirsizdir<sup>21</sup>. KLL

B hücrelerinde ZAP-70 ekspresyonu ile mutasyonsuz IgVH geni pozitifliği arasında güçlü bir ilişki vardır ve ZAP-70 ekspresyonu kötü prognoz göstergesidir<sup>20, 82</sup>.

B KLL hücrelerinin yüzeyinde bulunan CD23 molekülünün parçalanmış formlarının (sCD23) serumda saptanması da kötü prognoz göstergesidir<sup>83</sup>.

Ayrıca düşük vitamin D düzeyleri ve yüksek interlökin (IL)-8 düzeylerinin kötü prognoz belirteci olduğunu gösteren çalışmalarda vardır<sup>84, 85</sup>.

**Tablo 2.4. KLL’de Prognostik Faktörlere Göre Risk Grupları**

Parametre	Düşük Risk	Yüksek Risk
<b>Klasik</b>		
Binet Evre	A	B,C
Kemik İliği İnfiltrasyonu	Diffüz olmayan	Diffüz
Atipik Morfoloji	Yok	Var
LDT	≤12 ay	>12 ay
<b>Yeni</b>		
Serum Belirteçleri*	Normal	Artmış
Sitogenetik	Normal/izole del(13q)	del(11q), del(17p)
CD38	≤30	>30
IgVH geni	<b>Mutasyonlu</b>	<b>Mutasyonsuz</b>
ZAP-70	<b>Negatif</b>	<b>Pozitif</b>

LDT:Lenfosit İkilenme Zamanı; CD:Farklılaşma Kümesi; ZAP-70: Zeta İlişkili Protein 70;  
 IgVH:İmmün Globulin Ağır Zincir Değişken Bölgesi;  
 \*: β2mikroglobulin, Timidin Kinaz, CD23  
**Kaynak:** Montillo M, Hamblin T, Hallek M, Montserrat E, Morra E. Chronic lymphocytic leukemia: novel prognostic factors and their relevance for risk-adapted therapeutic strategies. *Haematologica* 2005; 90(3): 391-9.

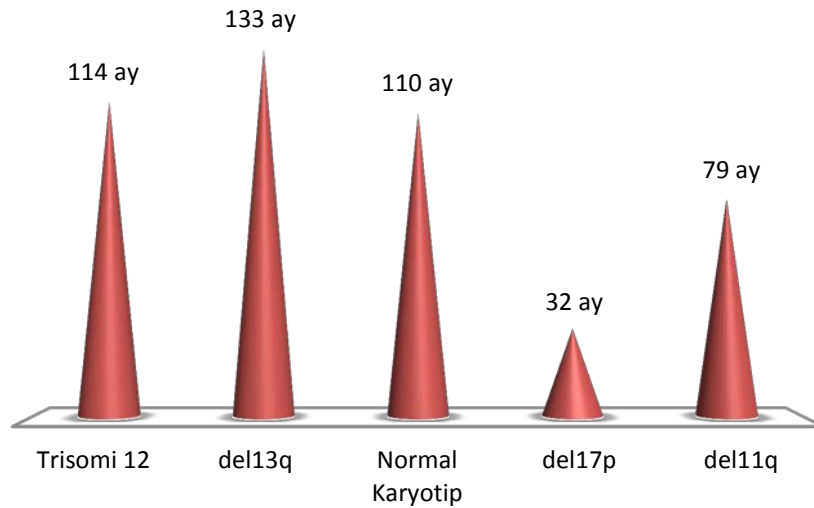
#### 2.6.4 Kromozomal Bozukluklar

Sıklık sırasına göre KLL’li hastalarda saptanan kromozomal bozukluklar; 13q14 delesyonu, trisomi 12, 14q32 yapısal bozukluğu, 11q,17p ve 6q delesyonlarıdır. Her bir kromozomal bozukluk farklı klinik seyirle karşımıza çıkabilir.

11q veya 17p delesyonu saptanan hastaların normal karyotipe sahip olan veya 13q delesyonu olan hastalara göre daha kötü sonlanımı-düşük sağkalımı olduğu retrospektif analizlerle gösterilmiştir<sup>54</sup>(Bkz. Şekil2.1). Hastalığın erken dönemlerinde tekrarlayan aberran mutasyonlar sıklıkla gözlenmezken yapılan sitogenetik incelemeler ve FISH yöntemi ile hastalık süresince mutasyonların ortaya çıktığı görülmüştür<sup>86</sup>. Bu nedenle ikinci veya üçüncü basamak tedaviye başlamadan önce



tekrarlayan FİSH analizlerinin yapılması önerilmektedir<sup>2</sup>. Özellikle bir tümör süpresör gen olan p53 mutasyonu hastalığın erken döneminde %3-5 oranında gözlenirken hastalık progresyonu ve özellikle Richter transformasyonu ile birlikte mutasyon görülme sıklığı da artmaktadır(%10-47)<sup>5, 29</sup>.



**Şekil 2.1. Genetik kategoriye göre tahmini sağkalım süreleri**

**Açıklama:**17p delesyonu,11q delesyonu, trisomi 12, normal karyotip ve 13q delesyonu olanlarda ortanca total sağkalım; sırasıyla 32, 79, 114, 110, 133 ay olarak saptanmıştır<sup>54</sup>.

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

Trisomi 12 tespit edilen hastalarda bu anomalinin prognostik önemi net değildir. 1996 yılında Garcia-Marco ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada trisomi 12'nin hızlı çoğalma aktivitesi ve ileri evre hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>87</sup>. Fegan ve arkadaşlarının 1995'te yaptığı bir çalışmada ise trisomi 12 tespit edilen KLL hastaları ve normal karyotipli KLL hastaları karşılaştırıldığında ortanca total sağkalım sürelerinin benzer olduğu görülmüştür<sup>88</sup>. Yine 1999'da Auer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da trisomi 12 saptanan ve normal karyotip saptanan KLL hastalarının OS ve tedavisiz sağkalım sürelerinin benzer olduğu görülmüştür<sup>89</sup>.

13q delesyonu KLL'li hastaların yaklaşık %36'sında görülmektedir, bazı çalışmalarda FISH yöntemi ile bu oranın %45-55 arası olduğu gösterilmiştir<sup>54</sup>. 13q delesyonu genellikle Rb geninin inaktivasyonu ile ilişkilidir, Rb gen ekspresyonunun olmaması KLL'nin erken ve geç evrelerinde görülebilmektedir<sup>90, 91</sup>. Monoallelik 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<sup>54, 92</sup>(bkz. Tablo 2.5).

11q delesyonu özellikle <55 yaş hastalarda artmış LAP, progresif hastalık ve daha kısa sağkalım süresiyle ilişkilidir<sup>54, 93</sup>. 11. kromozom ayrıca ATM genini ihtiva eder. Bu genin her iki kopyasında oluşan mutasyon veya kayıplar invitro olarak radyasyon ve sitotoksik ilaçlara hücrel cevabın bozulmasına yol açarak daha kısa total sağkalıma (OS) neden olur<sup>94, 95</sup>. Bu anomaliye bağlı kötü sonlanım FCR gibi kemoimmünoterapi protokollerinin kullanılmasıyla engellenebilmektedir<sup>96</sup>(bkz. Tablo 2.5).

17p delesyonu saptanan hastaların alkile edici ajanların ve/veya purin analoglarının kullanıldığı standart rejimlere dirençli olduğu ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>27, 63</sup>. Ancak 17p mutasyonu saptanan hastaların alemtuzumabl rejimler (tek başına veya diğer antilösemik ajanlarla kombine) kullanıldığında tedaviye yanıt verdiği görülmüştür<sup>97</sup>.KLL hastalarında yapılan bir çalışmanın çok-değişkenli analizinde 17p delesyonu en güçlü kötü prognostik belirteç olarak saptanmıştır<sup>54</sup>. Tedavi endikasyonu olan hastalarda kötü prognozun göstergesi olsa da daha önce hiç tedavi edilmemiş tedavi endikasyonu olmayan hastalardaki prognostik önemi belli değildir<sup>98, 99</sup>. 2009 yılında yayınlanan Tam ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada daha önce tedavi almayan ve 17p delesyonu saptanan 99 hastanın yarısının ilk 12-18 ay içinde tedavi ihtiyacının ortaya çıktığı kalan %50'sinde ise 6 yıla kadar uzayan stabil hastalık sürecinde izlendiği gösterilmiştir<sup>99</sup>(Tablo2.5).

**Tablo 2.5. KLL’de Önemli Kromozomal Bozukluklar ve Klinik Özellikler**

<b>Kromozomal Bozukluk</b>	<b>Klinik Özellik</b>	<b>Görülme Sıklığı %</b>
<b>Trisomi 12</b>	Atipik morfoloji, sonlanım orta düzey.	16
<b>13q delesyonu</b>	İzole bozukluk ise iyi sonlanım.	55
<b>11q delesyonu</b>	Yaygın LAP, tedavisiz sağkalım süresi kısa, total sağkalım kısa.	18
<b>17p delesyonu</b>	Tedavisiz sağkalım süresi ve total sağkalım süresi kısa, fludarabine dirençli.	7
<b>Normal karyotip</b>	İyi sonlanım.	18

LAP: Lenfadenopati.

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

## 2.7 KLL’de Tedavi

### 2.7.1 Tedavi Öncesi Değerlendirme

Tedaviye başlamadan önce hastalara yapılması gereken testler ve klinik değerlendirme genel pratikte ve klinik çalışmalar öncesi yapılan değerlendirme olarak ayrılabilir. Tüm hastalara yapılması önerilen testler<sup>2</sup>;

1. Fizik muayene: LAP boyutları ve lokalizasyonu, splenomegali ve hepatomegali varlığı ve boyutları,
2. Performans durumu değerlendirmesi,
3. Tam kan sayımı: Lenfositlerin absolü sayısı ve yüzdesi de dahil olmak üzere hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, lökosit sayısı ve retikülosit sayısı,
4. Lenfosit immünofenotiplendirmesi (akım sitometri),
5. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi,
6. Serum biyokimyasal testleri: Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, LDH,  $\beta$ 2mikroglobulin, elektrolitler.
7. Serum immünglobulin düzeyleri,
8. Direk antiglobulin testi,

9. Akciğer grafisi,
10. İnsan immün yetmezlik virusü (HIV) tespiti: Antilösemik tedavinin potansiyel immünsüpresif etkisi nedeniyle yapılması önerilmektedir.
11. Sitomegalavirus (CMV) viral yük: Alemtuzumab ve allojenik kök hücre nakli ile CMV enfeksiyonunun reaktivasyonu gerçekleşeceğinden tedavi süresince CMV viral yük monitorizasyonu ve gerektiğinde anti-CMV tedavisi önerilmektedir<sup>2, 100</sup>.
12. Hepatit B ve Hepatit C virüsü (HBV ve HCV) serolojisi: İmmünsüpresif ve myelosüpresif ajanlarla HBV ve HCV enfeksiyonunun reaktivasyonu olabileceğinden tedaviye başlamadan önce hastalar HBV ve HCV enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif olan kronik HBV taşıyıcılarına kemoterapiye başlamadan önce lamivudin gibi nükleozid analogları ile profilaksi tedavisi başlanmalıdır<sup>101</sup>.
13. Klinik çalışmalar ve özel durumlarda tedavi öncesi yapılması önerilen<sup>2</sup> ek testler ise:
  1. Sitogenetik değerlendirme: periferik kan lenfositlerinden FISH ile del (13q), del (17p), del (11q), trisomi 12 ve del (6q) tayini,
  2. IgVH, CD38 ve ZAP-70 tayini,
  3. Tüm abdomen, pelvis ve toraks BT görüntülemesi: İlk değerlendirme ve sonrasındaki takip için kesinlikle yapılması gereken testlerden değildir, ancak klinik araştırmalarda yanıt değerlendirmesinin parçası olarak ve rutin pratikte açıklanamayan semptomları değerlendirmek için yapılmalıdır.

### 2.7.2 Tedaviye Başlama Endikasyonları

KLL tanısı olan hastaların bir kısmı (düşük riskli Binet evre A veya RAİ evre 0 hastalar) tedavisiz izleme normal popülasyonla aynı sağkalım sürelerine sahiptir<sup>102, 103</sup>. Yapılan prospektif randomize çalışmalarda erken evre hastalarda alkilleyici ajanların kullanımının sağkalımı uzatmadığı gösterilmiştir<sup>104-106</sup>. Fransız KLL çalışma grubunun yaptığı çalışmada ise alkilleyici ajanlarla tedavi edilen erken evre hastalarda ölümcül epitelyal kanserler tedavi edilmeyenlere göre daha sık

saptanmıştır<sup>106</sup>. Erken evre asemptomatik hastalarda hemen tedavi başlamak yerine gözlem ve 3 aylık periodlarla takip önerilmektedir<sup>2</sup>. Tedavi endikasyonu olan hastalarda kullanılmaya başlanan ve yüksek tam yanıt oranlarına sahip yeni ajanların erken evre kötü prognostik özelliklere sahip hastalarda kullanılmasıyla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

Orta riskli (Rai Evre I ve II) hastalar ve yüksek riskli hastalar (Rai Evre III ve IV) veya Binet Evre B ve C hastalar tedaviden fayda görmektedir. Bu gruptan bazı hastalar ise (özellikle orta riskli veya Binet Evre B) semptomatik veya progresif hastalık gelişene kadar tedavisiz izlenebilmektedir<sup>2</sup>.

Tedaviye başlamak ve aktif hastalık diyebilmek için aşağıdaki kriterlerden en az birinin karşılanması gerekmektedir<sup>2</sup>.

1. Anemi ve/veya trombositopeni gelişmesi ya da kötüleşmesi ile kendini gösteren progresif kemik iliği yetmezliği,
2. Masif (kosta kenarından en az 6 cm palpable) ya da progresif ya da semptomatik splenomegali,
3. Masif (uzun aksta >10 cm), progresif ya da semptomatik lenfadenopati,
4. 2 aylık periodda >%50 artış gösteren progresif lenfositoz veya LDT'nin <6 ay olması. 6 ay uzun bir süre olduğu için gerektiğinde 2-3 aylık bir süre içinde 2 haftalık kontrollerde ölçülen lenfosit sayısı ile lineer regresyon kullanarak 6 aylık süredeki LDT hesaplanabilir. Başlangıç lenfosit sayısı <30.000/mcL ise LDT tedaviye başlamak için tek parametre olarak kullanılmamalıdır. Ayrıca lenfositoz veya lenfadenopatiye yol açabilecek diğer faktörler (enfeksiyon gibi) dışlanmalıdır<sup>2</sup>,
5. Kortikosteroid ve diğer standart tedavilere yetersiz yanıt veren otoimmün anemi ve trombositopeni,
6. Konstitüsyonel semptomlar- hastalıkla ilişkili semptom ve bulgulardan en az bir tanesi;
  - a. Son 6 ay içinde >%10 istemsiz kilo kaybı,
  - b. Şiddetli yorgunluk (ECOG performans skoru  $\geq 2$ ; çalışamama veya rutin aktiviteleri yapamama),

- c. Enfeksiyonun diğer bulguları olmaksızın 2 haftadan uzun süren  $>38$  °C veya  $>100,5$  °F ateş;
- d. Enfeksiyon olmaksızın 1 aydan uzun süren gece terlemesi.

Hipogamaglobulinemi veya monoklonal/oligoklonal paraproteinemi tek başına tedaviye başlama endikasyonu olarak değerlendirilmemelidir. Ancak tedavi edilen hastalarda bu proteinlerdeki değişiklikler takip edilmelidir<sup>2, 49</sup>. KLL'li hastalarda belirgin olarak yüksek düzeyde lökositöz olmasına karşın akut lösemili hastalarda olduğu gibi lenfosit kümelenmesine bağlı semptomlar çok nadir görülmektedir. Bu nedenle yalnızca absölu lenfosit sayısına göre tedavi kararı verilmemelidir<sup>2</sup>.

İkinci basamak tedavi kararı da aynı endikasyonlarla verilir. Ancak ilk basamak tedavi sonrası progresyon süresi kısa olan, tedaviye dirençli hastalığı olan ve/veya 17p delesyonu saptanan hastalar ikinci basamak tedavide standart kemoterapi rejimlerine sıklıkla yanıtızdır, bu nedenle bu hastalara allojenik kemik iliği transplantasyonu(KİT) veya klinik araştırma sürecinde olan rejimler önerilmektedir<sup>107</sup>.

### 2.7.3 Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

1996 yılında Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI-WG) KLL çalışma grubu tarafından yayınlanan tedaviye yanıt kriterleri ve yanıt değerlendirmesi 2008 yılında uluslararası KLL çalışma grubu (IWCLL) tarafından revize edilmiştir<sup>2</sup>.

1. **Tam yanıt (CR):** Tedavi bitiminden sonra en az 2 ay sürmek kaydıyla aşağıdaki kriterlerin tamamının karşılanması gereklidir.
  - a. Periferik kandaki lenfosit sayısının  $<4000/\text{mcL}$  olması,
  - b. Fizik muayenede  $>1,5$  cm boyutunda lenfadenopati saptanmaması,
  - c. Fizik muayenede hepatomegali veya splenomegali saptanmaması,
  - d. Konstitüsyonel semptomların olmaması
  - e. Tam kan sayımında; dışarıdan büyüme faktörü verilmeden absölu nötrofil sayısının (ANC) $> 1500/\text{mcL}$ , trombosit sayısının $>100.000/\text{mcL}$  ve transfüzyon veya eritropoietin vermeden Hb $>11\text{g/dl}$  olması,

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

Klinik çalışmalarda tam yanıt değerlendirmesinin kalitesini artırmak amacıyla akım sitometri veya immünohistokimyasal yöntemlerle minimal rezidüel hastalık değerlendirmesi yapılmaktadır<sup>108</sup>.

CR kriterlerinin tamamını karşılayan (kemik iliği aspirasyon ve biyopsi kriteri dahil) ancak hastalıkla ilişkili olmayan; tedavi toksisitesine bağlı gelişen, kalıcı anemi, trombositopeni veya nötropeni olan hastaların nasıl değerlendirileceği netlik kazanmamıştır. Bu hastalar farklı bir CR kategorisinde değerlendirilebilir: Kemik iliğinde tam düzelme olmadan tam remisyona (CRi)<sup>2</sup>.

2. **Kısmi Yanıt(PR)**: Kısmi yanıt diyebilmek için a,b,c kriterlerinin hepsini karşılamalı ve d kriterlerinden en az biri olmalıdır. Bu parameterlerin en az 2 ay boyunca normal olması gerekmektedir. 1 aydan uzun süren konstitüsyonel semptomlar ise kaydedilmelidir<sup>2</sup>.

- a. Lenfosit sayısının tedaviye başlamadan önceki değerinden  $\geq 50\%$  azalması,
- b. Lenfnodu boyutlarının başlangıçtakine göre  $\geq 50\%$  azalması (başlangıçtaki en büyük lenfnoduna göre veya en fazla 6 lenfnodunun toplam boyutuna göre), herhangi bir lenfnodunda büyüme olmaması veya yeni LAP ortaya çıkmaması,
- c. Hepatomegali ve splenomegalide başlangıç boyutlarına göre  $\geq 50\%$  azalma olması,
- d. Tam kan sayımında dışardan büyüme faktörü verilmeksizin  $ANC > 1500/mcL$ , trombosit sayısı  $> 100.000/mcL$  yada başlangıç değerinden  $\geq 50\%$  artış, transfüzyon yapmadan ve dışarıdan

eritropoietin verilmeksizin Hb>11g/dl veya başlangıç değerine göre %50 artış olması (bu parametrelerden en az biri gereklidir).

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

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

Stabil hastalık; CR ve PR kriterlerini karşılamayan ve progresif hastalık olarak değerlendirilemeyen hastalar için kullanılır ve yanıtız hastalık olarak kabul edilmektedir<sup>2</sup>.

Tedavi başarısızlığı yanıtız kabul edilen her durum için kullanılır, hasta CR ve PR olarak değerlendirilmediyse tedavi başarısız kabul edilmelidir<sup>2</sup>.

Relaps hastalık terimi; öncesinde PR veya CR kriterlerine uyan ancak  $\geq$ 6 ay sonra hastalık progresyon bulguları gösteren hastalar için kullanılır<sup>2</sup>. Refraktör hastalık terimi ise tedaviye yanıtız olan veya tedavi bitiminden sonra 6 ay içinde hastalık progresyonu gösteren hastalar için kullanılır.

Minimal rezidüel hastalık (MRD) ise klinik çalışmalarda incelenen bir parametredir. Klinik olarak CR olan hastalarda çok-renkli akım sitometri ve gerçek zamanlı kantitatif PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile malign klonlar



gösterilebilmektedir<sup>108</sup>. Alman KLL Çalışma Grubu'nun yapmış olduğu KLL8 çalışmasında yüksek miktarda MRD saptanan hastalarda progresyonsuz sağkalım ve total sağkalımın daha kısa olduğu gösterilmiştir<sup>109</sup>. Ancak MRD saptanan hastalara ek tedavi verilmesinin sağkalımı artırıp artırmayacağı belirsizdir ve bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

#### 2.7.4 Başlangıç Tedavisi

Semptomatik veya ileri evre KLL/SLL için herkes tarafından kabul edilmiş standart bir tedavi rejimi yoktur. Başlangıç tedavisinde kullanılabilecek ajanlar:

1. Purin analogları: Fludarabin, pentostatin
2. Alkilleyici ajanlar: Klorambusil, siklofosfamid, bendamustin
3. Monoklonal antikorlar: Rituximab, alemtuzumab
4. Yukarıda sayılan ajanların kombinasyonları

Alkilleyici ajanlar: Klorambusil ve diğer alkilleyici ajanlar yıllardır KLL tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlar olmuştur, halen ileri yaş hastalarda ve purin analoglarını tolere edemeyenlerde tercih edilmektedir<sup>110</sup>. Klorambusil oral olarak aktif olan antineoplastik aromatik nitrojen mustard türevidir. Hücre döngüsünün tüm fazlarında DNA (deoksiribonükleik asit)'da çapraz bağlar oluşturup DNA'yı alkilleyerek, hücre döngüsünde duraklamaya, DNA yapısında bozulmaya ve apoptoza neden olur. Klorambusil 28 günde bir kez 40mg/m<sup>2</sup> (0,8mg/kg) tek doz veya ayda 5 gün 20 mg dozunda oral olarak kullanılmaktadır. Beraberinde steroid verilmesinin sağkalımı uzattığına dair veri yoktur. Sürekli yüksek doz rejimlerle (15mg/gün) ilgili Avrupa'da yapılan geniş ölçekli çalışmalarda yüksek doz tedavinin myelosupresif etkisinin yüksek olduğu ve yaşlı hastalarda doz azaltılması gerektiği gösterilmiştir<sup>110</sup>. Klorambusilin primer avantajı toksitesinin tolere edilebilir olması ve düşük maliyetli olmasıdır. Ancak tedavi naif hastalarda ilk basamak tedavi olarak kullanıldığında CR oranları diğer tedavilere kıyasla (bendamustin, rituximab, alemtuzumab, fludarabin) düşüktür ve uzun süre kullanıldığında düşük oranda da olsa myelodisplaziye yol açabilmektedir<sup>111-113</sup>. Klorambusilin nadir görülen yan

etkileri ise infertilite, nöbet, hepatotoksisite, hipersensitivite, ilaç ateşi, pulmoner fibrozis ve interstisyel pnömonidir<sup>114</sup>.

Eichhorst ve arkadaşlarının yapmış olduğu faz III çalışmada 193 ileri yaş (ortanca yaş 70), ECOG  $\leq 2$  olan semptomatik ve daha önce tedavi edilmemiş KLL tanılı hasta; fludarabin veya klorambusil alacak şekilde randomize edildiğinde, 42 ayın sonunda klorambusil alan hastalarda daha düşük cevap oranları bulunmuştur (PR; klorambusille %51, fludarabinle %72; CR oranı sırasıyla %0 ve %7). Ancak progresyonsuz sağkalım süreleri (PFS) benzer saptanmıştır (klorambusille 64 ay, fludarabinle 46 ay). Ciddi myelotoksisite (3-4. derece) klorambusille daha az görülürken (%23-%42), ciddi enfeksiyon gelişme oranları benzerdir(%4-%8)<sup>110</sup>.

Bendamustin bifonksiyonel alkilleyici olarak sınıflandırılrsa da etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. DNA tamir mekanizmasındaki baz eksilmesini aktifleyerek etki ettiği düşünülmektedir. Çeşitli solid tümörlerde, non-Hodgkin lenfomada, multiple myelomda, Hodgkin hastalığında ve KLL'de tek ajan olarak kullanıldığı çalışmalar vardır. 2008'de Amerikan gıda ve ilaç dairesi (FDA) tarafından daha önce tedavi edilmemiş KLL hastalarının ve relaps KLL'nin tedavisinde kullanımına onay verilmiştir. Knauf ve arkadaşlarının yapmış olduğu iyi kontrollü, randomize; bendamustin ve klorambusilin karşılaştırıldığı 319 hastanın dahil edildiği faz III çalışmanın sonuçlarına göre; 1. ve 2. gün verilen 100mg/m<sup>2</sup> intravenöz (iv) bendamustinle hastalarda total cevap hızı (ORR) %68 ve CR %31 iken, 1. ve 15. günlerde 0,8mg/kg dozunda verilen klorambusille ORR %31 ve CR %2 olarak bulunmuştur (p<0,0001). Ortanca PFS ise bendamustinle 21,6 ay klorambusille 8,3 aydır (p<0,0001). Ancak 3.-4. derece hematolojik toksisite ve ciddi enfeksiyon görülme sıklığı bendamustinle daha fazladır<sup>111</sup>. Bendamustin rituximabla kombine (BR rejimi) edildiğinde daha yüksek cevap hızları elde edilmiştir. Daha önce tedavi edilmemiş KLL tanılı 117 hastaya 1. ve 2. gün 90mg/m<sup>2</sup> bendamustin, 0. gün 375mg/m<sup>2</sup> rituximab ve 2. künde bendamustin aynı şekilde verilmiş ve 1. gün 500mg/m<sup>2</sup> rituximab verilmiştir. Yüksek riskli hastalar da dahil ORR %88, CR %23 olarak saptanmış ve BR rejiminde 3-4. derece nötropeni %20 oranında görülmüştür<sup>115</sup>.

Siklofosamid ise nitrojen mustarda benzeyen antineoplastik ve immünsüpresif etkisi olan alkilleyici bir ajandır. Birçok otoimmün hastalık ve

neoplastik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. KLL'de fludarabin-siklofosfamid (FC), fludarabin-siklofosfamid-ritüximab (FCR); siklofosfamid-vinkristin-adriamisin-prednisolon (COP/CHOP); CHOP/COP ve rituximab (R-CHOP, R-COP) şeklinde kombinasyon rejimlerinde kullanılmaktadır<sup>116, 117</sup>. Siklofosfamide bağlı gelişen yan etkiler ise; myelotoksisite, infertilite, hemorajik sistit, mesane kanseri ve uzun süre kullanımında interstisyel pulmoner fibrozis yapabilmektedir<sup>118</sup>.

Purin Analogları: KLL tedavisinde şimdiye kadar kullanılmış purin analogları; fludarabin, pentostatin ve kladribindir. Bunların içinde tek başına en etkili olan ve üzerinde en çok çalışma yapılmış olan ajan fludarabindir.

Fludarabin DNA polimeraz  $\alpha$ , ribonükleotid redüktaz ve DNA primazı inhibe eder; böylece DNA sentezini durdurarak tümör hücre büyümesini engeller<sup>119</sup>. Fludarabin KLL'de tek başına etkili olduğu (25mg/m<sup>2</sup>, 5gün iv.) gibi kombinasyon rejimlerinde de (FC, FCR, Fludarabin-Rituximab) oldukça etkilidir. Fludarabin ve klorambusilin tek ajan olarak karşılaştırıldığı bir çalışmada <70 yaş hastalarda fludarabinin klorambusile göre daha etkili olduğu, ORR'nin yüksek olduğu (fludarabinle %60, klorambusille %37), PFS ve OS'ın daha uzun olduğu gösterilmiştir<sup>113</sup>. Fludarabinin; CHOP ve siklofosfamid –adriamisin-prednisolon (CAP) ile karşılaştırıldığı çalışmalarda da tek başına fludarabinle daha yüksek ORR ve CR elde edilmiş ancak OS'da değişiklik gözlenmemiştir<sup>120</sup>. Fludarabin kullanımını kısıtlayan yan etkiler ise yüksek myelosupresyon ve enfeksiyöz komplikasyonlardır. Ayrıca fludarabin kullanımı ile hemolitik anemi gelişim riskide artmaktadır<sup>121</sup>.

#### Monoklonal Antikorlar:

Rituximab; kanser tedavisinde ilk onay alan monoklonal antikordur. B hücreleri üzerine bulunan CD20'ye karşı geliştirilmiş fare-insan monoklonal antikoru olan rituximab; lenfosit üzerindeki CD20'ye bağlanarak apoptozu indükler, bağlandığı hücrenin kompleman aracılı ve antikor aracılı yolla öldürülmesine neden olur<sup>122</sup>. Hem antikor bağımlı hücrel sitotoksisite hem kompleman bağımlı hücrel sitotoksisite hem de direkt apoptozu indükleyici etki gösterir. B KLL hücrelerinde bulunan CD20 düzeyi düşük olduğundan; rituximab tek başına veya düşük dozlarda kullanıldığında KLL üzerine etkisi düşüktür<sup>123-125</sup>. Rituximab kullanımını kısıtlayan diğer bir faktör ise kullanım sırasında gelişen infüzyon reaksiyonudur. 3-4. derece

infüzyon reaksiyonu gelişme oranı yaklaşık %5-11'dir, ayrıca enfeksiyon riski de artmaktadır<sup>125</sup>. Heinsworth ve arkadaşlarının yapmış olduğu KLL ve SLL'li hastalarda rituximabın tek ajan olarak kullanıldığı (375mg/m<sup>2</sup>/hafta, 4 hafta) faz II çalışmada ORR %51, CR ise %4 olarak saptanmıştır<sup>126</sup>. Ayrıca 20 aylık takip sonucu ortanca PFS 18,6 ay olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada % 5 hastada Rituximab'a bağlı 3-4.derece infüzyon reaksiyonu izlenirken, %7,5 oranında major enfeksiyon ve %17,5 oranında minör enfeksiyon görülmüştür<sup>126</sup>. Rituximab sonrası nadir görülsede tümör yükü fazla olan hastalarda tümör lizis sendromu ölümcül olabilmektedir, bu nedenle hastalara uygun hidrasyon, allopurinol tedavisi ve başlangıç kürlerinde hastanede izlem gereklidir<sup>5</sup>. Daha önceden serolojik olarak doğrulananan Hepatit B maruziyeti olan hastalara viral yük ile aktif hastalık olmadığı gösterilmeden Rituximab verilmemelidir, HBV aktivasyonuna neden olabilmektedir<sup>5</sup>.

Alemtuzumab CD52 hücre yüzey antijenini hedef alan rekombinan bir monoklonal antikordur. CD 52 özellikle lenfosit ve monositlerin yüzeyinde bulunur. Klorambusille karşılaştırıldığı çalışmalarda alemtuzumabla (30 mg iv, haftada 3 gün, en fazla 12 hafta) daha fazla ORR (%83), CR (%55) ve minimal rezidüel hastaliksız CR saptanmıştır. Ayrıca alemtuzumab verilen hastalarda klorambusile oranla PFS'in daha uzun olduğu gösterilmiştir<sup>112</sup>. Alemtuzumab'ın masif lenfadenopatisi olan (bulky hastalık) hastalarda etkinliği azalmaktadır<sup>127</sup>. Moreton ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada alemtuzumab ile ≤5 cm LAP'ı olan hastalarda ORR %40 iken, >5cm LAP'ı olan hastalarda ORR %9 olarak saptanmıştır<sup>128</sup>. Alemtuzumabın iv verilme şeması; 1. gün 3 mg, 2. gün 10 mg ve 3. gün 30 mg 2 saatte iv infüzyon şeklinde, 8-12 hafta boyunca verilmektedir. En sık görülen yan etkileri nötropeni, enfeksiyon (CMV-sitomegalovirüs- reaktivasyonu) ve infüzyon reaksiyonudur. İnfüzyon reaksiyonu olarak ateş, titreme, hipotansiyon, ürtiker ve nadiren de bronkospazm görülebilmektedir. Bu yan etkilerin ilacın subkutan uygulaması ile azaldığı ve etkinliğinin belirgin olarak değişmediğini gösteren çalışmalar vardır<sup>129</sup>. Alemtuzumab tedavisi sırasında CMV reaktivasyonu en sık görülen fırsatçı enfeksiyondur. Hillmen ve arkadaşlarının yapmış olduğu klorambusille alemtuzumabın karşılaştırıldığı bir çalışmada; nötropeni görülme oranının sırasıyla %25 ve %41, semptomatik CMV enfeksiyonu görülme oranının %0 ve %15 ve CMV viremisi görülme oranının %8 ve %56 olduğu görülmüştür<sup>112</sup>.

O'Brien ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada günde iki kez valgansiklovir 450 mg verilmesinin alemtuzumaba bağlı gelişebilecek CMV reaktivasyonu profilaksisi için etkili olduğu gösterilmiştir<sup>100</sup>. Hastaların tedavi başlangıcından itibaren CMV viral yük tayini ile izlenmesi ve profilaktik olarak Trimetoprim-Sulfameteksazol (TMP-SMX) ve asiklovir/valasiklovir başlanması önerilmektedir<sup>122</sup>. Ayrıca alemtuzumab 17p delesyonu olan hastalarda FDA tarafından onay verilen etkinliği gösterilmiş tek ajandır<sup>97</sup>.

Kombinasyon Tedavileri: Kombinasyon tedavilerinde ilk basmakta sıklıkla fludarabin bazlı kombinasyon rejimleri kullanılmaktadır.

COP ve CHOP rejimleri günümüzde çok sık kullanılmayan ve daha çok relaps- refrakter vakalarda tercih edilen rejimlerdir. 1985 yılında Montesarrat ve arkadaşlarının yapmış olduğu Klorambusil+prednisolon ve COP'un karşılaştırıldığı çalışmada; iki rejim arasında ORR ve OS'da anlamlı bir fark görülmemiştir (ORR sırasıyla %31 ve %49)<sup>130</sup>. Fransız KLL kooperatif grubunun 1989 yılında yapmış olduğu evre C hastalarda COP ve CHOP'un karşılaştırıldığı bir çalışmada ise CHOP'un ORR hızının COP'a göre daha iyi olduğu görülmüştür<sup>131</sup>.

Fludarabin-siklofosamid (FC) rejimi ile fludarabin monoterapisini (F) karşılaştıran çalışmalarda; FC'nin, F'e göre ORR, CR ve PFS açısından daha üstün olduğu ve hematolojik toksisite açısından iki rejim arasında belirgin fark olmadığı görülmüştür<sup>132, 133</sup>. Catovsky ve arkadaşlarının yapmış olduğu klorambusil, FC (Fludarabin 3 gün 25 mg/m<sup>2</sup> iv, siklofosamid 3 gün 250mg/m<sup>2</sup> iv ) ve F'nin (5 gün 25mg/m<sup>2</sup>, iv) karşılaştırıldığı çalışmada FC ile CR ve ORR %38 ve %94 olarak saptanırken, F ile CR% 15, ORR %80 olarak saptanmıştır (ikisi içinde p<0,0001). PFS ise FC ile 43 ay, F ile 23 ay iken; hematolojik toksisite FC ile %56, F ile %41 oranında görülmüştür. Aynı çalışmada FC ile hemolitik anemi %5 oranında görülürken, F ile % 11 oranında görülmüştür<sup>132</sup>. Eichhorst ve arkadaşlarının yapmış olduğu KLL'li hastalarda FC ve F'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada FC ile ORR %94,5, CR %23,8 iken; F ile ORR %82,9 ve CR %6,7 olarak saptanmıştır. Enfeksiyon ise iki grupta aynı oranlarda görülürken (%8,7), hematolojik toksisite (3-4. derece) FC kolunda %72,6, F kolunda %54 oranında görülmüştür (p=0,001)<sup>133</sup>.

FC rejimine mitoksantronun eklenmesiyle FCM rejimi verilen 37 relaps-refrakter KLL hastasıyla yapılan bir çalışmada ise CR hızı %50 olarak saptanmıştır,

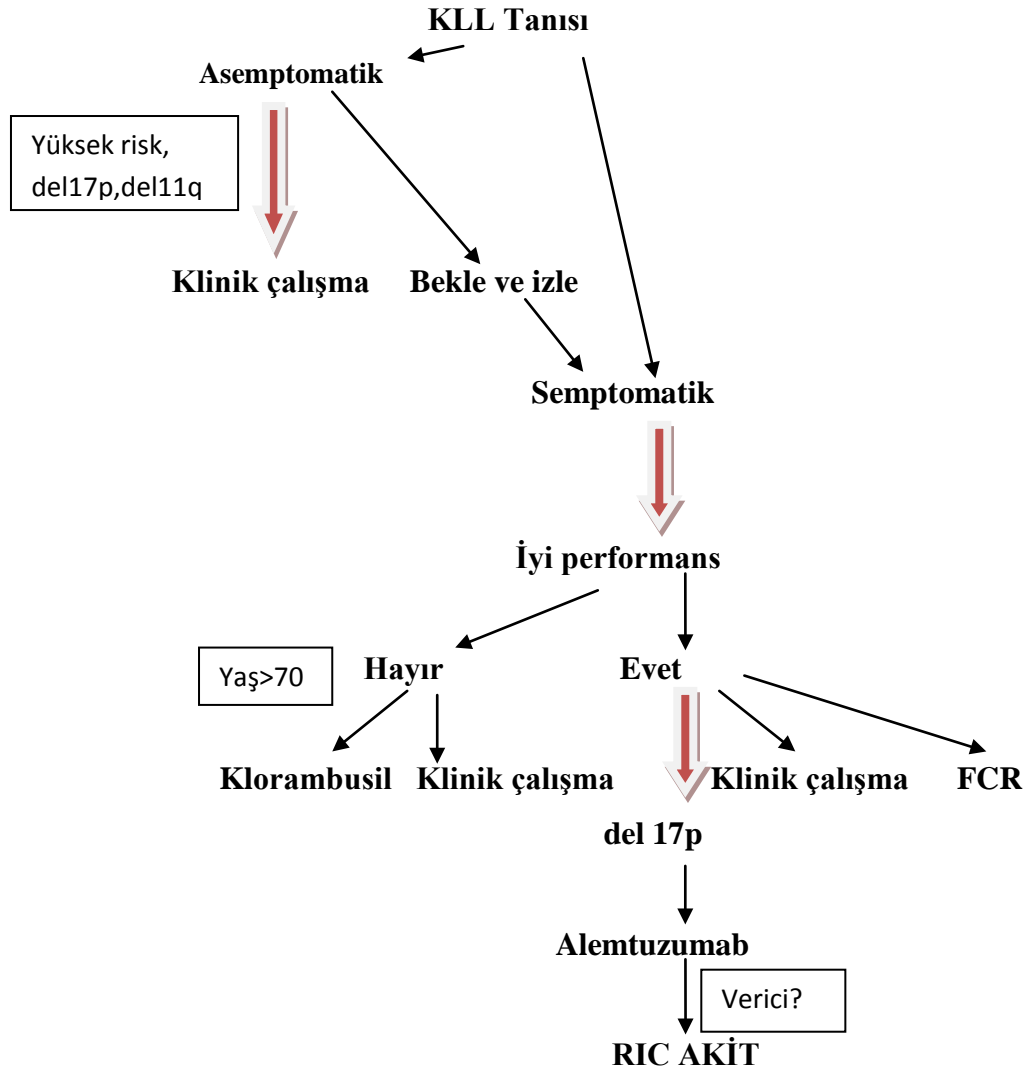
ve CR olan hastaların %10'unda MRD negatiftir, ancak enfeksiyon %8 oranında görülürken, hastaların %5'i tedavi ilişkili nedenlerle ölmüştür<sup>134</sup>.

Fludarabinin rituximab ile kombinasyonu (FR) ise sinerjistik etkilerinden dolayı yüksek ORR'ye sahiptir (siklofosfamidle veya FR olarak). Fludarabin kompleman rezistan proteinler olan CD46, CD55 ve CD59'u regülasyonunu bozarak lösemik hücreleri rituximabın yapmış olduğu kompleman aracılı lizise duyarlı hale getirmektedir. Rituximab ise IL-10 ve bcl-2'nin yeniden yapılanmasını engelleyerek B-KLL hücrelerini fludarabin aracılı apoptoza duyarlı hale getirir<sup>135</sup>. Fludarabinin rituximabla kombine edildiği FR rejimi ile ilgili yapılan retrospektif bir çalışmada Fludarabin monoterapisine göre daha uzun PFS ve OS sonuçları ve benzer enfeksiyöz komplikasyon oranları elde edilmiştir<sup>135</sup>. FR rejiminin zincirleme ve beraber verilmesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada bir kola Fludarabin ve rituximab 28 günde bir 6 kür verilip tedaviye yanıt verenlere rituximab konsolidasyonu verilmiş, diğer kola ise (zincirleme tedavi) fludarabin 28 günde bir 6 kür verilip tedaviye yanıt verenlere rituximab konsolidasyonu verilmiştir. Zincirleme verilen kolda ORR %77 (CR%28) ve FR birlikte verilen kolda ORR %90 (CR%47) olarak saptanmıştır<sup>136</sup>. İki kolda da enfeksiyon gelişme oranı yaklaşık %20 iken, zincirleme FR verilen kolda ciddi nötropeni gelişiminin %39, FR birlikte verilen kolda ise %76 olduğu görülmüştür<sup>136</sup>. 11q delesyonu ve 17p delesyonu olan hastaların ise bu tedaviden fayda görmedikleri saptanmıştır.

FCR rejimi ise özellikle daha genç ve tedavi almamış hastalarda yüksek ORR ve CR oranları nedeniyle günümüzde tercih edilen bir rejimdir. FCR ve FC'nin karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada fiziksel olarak fit olan 30-81 yaşları arasında, daha önce tedavi almamış 817 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. FCR ve FC alanlarda sırasıyla ORR %95 ve %88, CR ise %44 ve %22 olarak saptanmıştır. Ortanca PFS ise FC için 32,8 ay, FCR içinse 51,8 aydır. IgVH geni muatsyonsuz hastalarda hem FC hemde FCR ile PFS ve OS daha kısa saptanmıştır. Tüm genetik gruplar Rituximab'dan fayda görürken 17p delesyonu ve normal karyotipi olan hastalar için FC ve FCR arasında sonlanım açısından fark saptanmamıştır. FCR ile 3-4.derece nötropeni %34 oranında görülürken, FC kolunda %21 olarak görülmüştür<sup>137</sup>. Keating ve arkadaşlarının yapmış olduğu daha önce iç tedavi almamış 224 KLL hastasıyla yapılan bir çalışmanın sonuçları ise; ortanca yaş 58

olarak saptanmış olup, FCR tedavisi verilen 224 hastada ORR %95 (CR%70, PR%15, nPR%10), 3-4.derece nötropeni %52, minör enfeksiyon %10 ve major enfeksiyon %2,6 oranında görülmüştür<sup>138</sup>. Aynı çalışmada FCR'ye bağlı mortalite %1 oranında görülürken, toksisite olarak infüzyon reaksiyonu, sitopeni, enfeksiyon, alopesi ve bulantı-kusma gözlenmiştir<sup>138</sup>.

Alemtuzumab'ın KLL'de MRD'yi yok etme özelliği nedeniyle konsolidasyon tedavisi olarak kullanımıyla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Fludarabin bazlı başlangıç indüksiyon tedavisi sonrası alemtuzumabın konsolidasyon tedavisi olarak verildiği üç farklı çalışmada alemtuzumabla konsolidasyon rejimi iyi tolere edilememiş ve çok ciddi enfeksiyonlar ve buna bağlı ölümler gerçekleşmiştir<sup>139-141</sup>. Bunlardan Lin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada başlangıçta FR rejimi alan 102 hastada ORR %90, CR % 29 ve PR %61 iken bu hastalardan 58'i alemtuzumab rejimi de almış ve PR'da olan 46 hastanın 28'sinde (%61) CR elde edilmiştir ve hastaların %42'sinde MRD negatif saptanmıştır. Başlangıçta FR alan ve CR elde edilen hastaların alemtuzumab sonrası %5'inde ciddi enfeksiyonlar nedeniyle ölüm gerçekleşmiştir<sup>139</sup>. Elter ve arkadaşlarının yapmış olduğu 36 relaps KLL hastasının dahil edildiği bir çalışmada ise; 30mg alemtuzumab ve eş zamanlı 30mg/m<sup>2</sup> fludarabin 28 günde bir 6 kür şeklinde verilmiştir. Çalışma sonunda ORR %83, CR %30 oranında elde edilmiş ve hastaların %53'ünde MDR negatif saptanmıştır. 2 hastada subklinik CMV reaktivasyonu gerçekleşmiş, hastaların %44'ünde 3-4.derece lökopeni ve %30'unda 3-4.derece trombositopeni gelişmiştir. Bu çalışmada FA tedavisinin iyi tolere edilebilen etkili ve güvenli bir tedavi olduğu gösterilmiştir<sup>142</sup>.



**Şekil 2.2. Kronik Lenfositik Lösemi’de Başlangıç Tedavisi Algoritması**

**Kaynak:** Hallek M. Therapy of chronic lymphocytic leukaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2010; **23**(1): 85-96

### 2.7.5 Relaps KLL’de Tedavi Seçenekleri

KLL’de relaps olan hastalarda tekrar sitogenetik analiz yapılarak 17p delesyonuna bakılması önerilmektedir<sup>5</sup>. Genel olarak <70 yaşında olan ve başlangıç tedavisi sonrası 24 aydan fazla remisyonda kalan hastalara 2. basamak tedavide FCR veya BR rejiminin (araştırma aşamasında olan ilaçlarla kombine de edilebilir), klinik



çalışmalar dahilinde verilmesi önerilmektedir<sup>5, 143, 144</sup>. Hastalar bu rejimlerle remisyona giriyorsa takiben gözlem yeterlidir, ancak 17p delesyonu olan veya 2. basamak tedavi sonrası CR elde edilemeyen hastalarda allojenik kök hücre nakli (AKİT) önerilmektedir<sup>107</sup>. 70 yaş ve üzeri olan hastalarda relaps gelişmesi durumunda ise birinci basamakta kullanılan tedaviler verilebilir; veya BR ve diğer monoklonal antikor bazlı tedaviler denenebilir ancak toksisitesinden dolayı FCR önerilmemektedir<sup>5</sup>.

**Ofatumumab:** İnsan tip 1 anti-CD20 monoklonal antikorudur. CD20'ye rituximabdan farklı bir bağlanma epitopu vardır, CD20'nin hem küçük hem büyük ekstarsellüler kulplarına bağlanır. Rituximaba dirençli KLL hücrelerini kompleman yoluyla sitotoksiteyi indükleyerek öldürme özelliği mevcuttur<sup>123</sup>. Tek ajan olarak rituximaba kıyasla 17p delesyonu olan hastalarda etkilidir ancak bu etki alemtuzumaba göre daha düşüktür<sup>145</sup>. 2009 yılında FDA tarafından relaps refrakter KLL tedavisi için onay almıştır<sup>145</sup>. FDA tarafından onay verilmesini sağlayan bu çalışmanın sonucunda ofatumumab monoterapisi ile FA refrakter hastalarda ORR %51, bendamustin-fludarabin (BF) refrakter hastalarda ise ORR % 44 olarak saptanmıştır<sup>145</sup>.

**Lumiliximab:** Anti-CD23 monoklonal antikorudur. Hem fludarabin hem de rituximab aracılı apoptozise benzeyen bir etki mekanizması vardır. Yapılan faz 1 çalışmada iyi tolere edildiği fakat etkinliğinin düşük olduğu görülmüştür, ardından gelen faz III çalışmanın sonucuna göre ise FCR ile kombine edildiğinde PFS ve ORR'de ek fayda sağlamadığı görülmüştür<sup>122, 146</sup>.

**Obinutuzumab:** GA101 olarak adlandırılan obinutuzumab humanize edilmiş 3. Jenerasyon tip 2 CD20 IgG1 antikorudur. Antikor bağımlı sellüler sitotoksite (ADCC) ve kaspaz bağımsız apoptoz indüksiyonu açısından klasik CD20 antikorlarına göre(Rituximab) daha üstündür<sup>123</sup>. Ancak henüz KLL'de etkinliği ve güvenilirliği konusunda yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır.

**Lenalidomid:** İmmünmodülatör bir ajan olan lenalidomid'in KLL'de monoterapi ve rituximabla kombine tedavide etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>147, 148</sup>. Rituximabla kombine edilerek yapılan bir çalışmada ORR % 66, CR %12 oranında elde edilmiştir, ancak 3-4.derece nötropeni hastaların %73'ünde gözlenmiştir<sup>148</sup>.

Yüksek Doz Metilprednisolon (HDMPZ): Relaps refraktör KLL’de kullanılan ve kötü sitogenetik profili olan hastalarda da etkili olduğu gösterilmiş bir tedavi rejimidir<sup>149, 150</sup>. Fludarabine refrakter hastalığı olan 44 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalara R-HDMPZ tedavisi verilmiştir, çalışma sonunda elde edilen ORR oranı %93 ve CR oranı ise %36’dır<sup>149</sup>.

Flavopiridol: Siklin bağımlı kinaz inhibitörüdür (CDK inhibitör). p53 yolundan bağımsız olarak insan KLL hücrelerinde apoptozu indükler. Relaps KLL’de, kötü genomik özellikleri olan hastalarda ve dev LAP’si olan hastalarda etkili olduğunun gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>151, 152</sup>. Tedavi öncesi steroid verilerek sitokin salınma sendromu (CRS) engellenmelidir<sup>151</sup>. Kötü sitogenetik özelliği olan daha önce ortanca 4 basamak tedavi almış 60 hastayla yapılan bir çalışmada ORR %53, CR%1,6 saptanırken; LAP büyüklüğünden bağımsız olarak 17p delesyonu olan hastalarda ORR %57, 11q delesyonu olan hastalarda ise ORR%50 oranında elde edilmiştir<sup>151</sup>.

Bcl-2 inhibitörleri: Navitoclax (ABT-263) BCL-2, BCL-xL ve BCL-w’yi inhibe eden küçük bir moleküldür ve KLL hücrelerinde apoptozu indükler<sup>153</sup>. Relaps – refrakter KLL’de tedavi seçeneği olarak kullanılabilirliğini araştıran çalışmalar devam etmektedir<sup>153</sup>.

BCR Sinyal Sistemi Yolağı Kinaz İnhibitörleri: Fosfotidilinozitol-3 kinaz inhibitörleri (PI3K), bruton tirozin kinaz inhibitörleri (Ibrutinib-PCI-32765), dalak tirozin kinaz (Syk) inhibitörleri (fosfamatini), Lyn tirozin kinaz inhibitörleri (Dasatinib, befetinib) KLL tedavisi için halen üzerinde çalışmaları devam eden ajanlardır<sup>154</sup>.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli: Hem otolog hem allojenik KİT relaps/refrakter KLL’de tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Ancak otolog KİT (OKİT)’in KLL’de kemoterapiye göre üstünlüğü gösterilememiştir<sup>155</sup>.

Allojenik KİT ise 17p delesyonu olan veya fludarabine dirençli relaps KLL’de tek potansiyel küratif tedavi olarak görünmektedir<sup>107</sup>. Yinede myeloablative AKİT KLL hastalarında kabul edilemez düzeyde toksisite ve mortaliteye yol açmıştır<sup>156</sup>. Azaltılmış yoğunlukta rejim (reduced intensity conditioning-RIC) ile AKİT yapıldığında >70 yaş ve komorbiditeleri olan hastalarda tedaviyi tolere edebilmektedir ama relaps oranlarında artma ve buna bağlı mortalite

görülebilmektedir<sup>157</sup>. Ancak 17p ve 11q delesyonu gibi kötü sitogenetik özelliği olan ve FCR rejimi sonrası CR elde edilememiş hastalara transplantasyon için aile taraması yapılması gerekmektedir<sup>5</sup>.

**Splenektomi:** Hastaların büyük bir kısmında splenomegali ve eşlik eden belirgin sitopeni kemoterapiye cevap vermektedir, ancak kemoterapiye yanıtız sitopeni ve splenomegali tedavisinde splenektomi ve cerrahiye uygun olmayan hastalarda splenik radyoterapi etkili olabilmektedir<sup>158</sup>.

**Radyoterapi:** Büyük masif LAP ile seyreden, bası semptomlarına yol açan ve kemoterapiye yanıtız KLL'de palyatif amaçlı kullanılmaktadır. KLL lenfositleri RT'ye hassastır ve düşük doz RT'ye LAP'lerin hızlı bir şekilde küçülmesi ile cevap verir. Ancak etkisi geçici olduğundan çoğu vakada sadece palyatif tedavi için kullanılmaktadır<sup>159</sup>.

**Özel durumlar:** 50 yaş altı tanı alan genç hastalarda psikososyal destek ve normal yaşam tarzının korunması önemlidir. Bu yaş grubunda eğer tedavi endikasyonu yoksa AKİT için empirik HLA tiplendirmesine gerek yoktur. Ancak tedavi endikasyonu gelişmişse agresif tedavi yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir. İlk tedavi sonrası remisyona giren kötü sitogenetik özelliği olan hastalara KİT önerilmelidir. İlk tedavi sonrası relaps gelişen tüm genç hastalar ise kötü sitogenetik özellikten bağımsız olarak KİT için değerlendirilmelidir<sup>5</sup>.

11q ve 17p delesyonu olan hastalarda ise başlangıç FCR rejimini takiben alemtuzumab veya başlangıçta alemtuzumab-metilprednisolon tercih edilebilmektedir. Genç hastalarda myeloablatif olmayan AKİT göz önünde bulundurulmalıdır<sup>5</sup>.

## 2.8 KLL Komplikasyonları

### 2.8.1 Richter Sendromu

İlk kez 1928 yılında Maurice Richter tarafından tanımlanan; KLL'nin diffüz büyük B hücreli lösemiye dönüşümüdür<sup>160</sup>. Yıllar içinde bu tanıma hodgkin lenfoma ve T-hücreli lenfoma'ya dönüşümde dahil edilmiştir. KLL'de Richter transformasyonu insidansı yaklaşık olarak % 2,8 -10,7'dir<sup>160</sup>. RS gelişimi için tanımlanabilmiş risk faktörleri net değildir. RS hastalığın evresi, süresi, verilen tedavi ve tedaviye yanıtta bağımsızdır. Ancak diffüz lenfomatöz tutulum,

mutasyonsuz IgVH geni, ZAP70 pozitifliği, yüksek LDH, yüksek  $\beta$ 2 mikroglobulin ve NOTCH1 mutasyon varlığı RS gelişiminde belirteç olarak kullanılabilir.

RS; ani gelişen B semptomları ve hızlı gelişen herhangi bir bölgede ortaya çıkan LAP ile karakterizedir. Hastaların çoğunda (%82) hızlı yükselen LDH ve yine büyük bir kısmında (%44) monoklonal gamopati görülebilmektedir<sup>161</sup>.

Tanı için PET ile biyopsi yapmak için uygun nodülü seçip biyopsi ile histopatolojik inceleme gereklidir<sup>5</sup>.

Başlangıç rejimi olarak rituximab-etoposid-prednisolon-vinkristin-adriamisin (R-EPOCH) veya R-CHOP rejimi önerilmektedir. Tedaviye rağmen RS geliştikten sonra 6 ay içinde mortalite yüksektir. Bu hastalarda başlangıç tedavisi sonrası AKİT ile konsolidasyon planlanmalıdır<sup>5</sup>.

### 2.8.2 Enfeksiyonlar

KLL'de hücrel ve humoral immün yanıt bozulmuştur, verilen kemoterapötikler de bu bozulmaya katkıda bulunduğu için enfeksiyon görülme oranları %80'e kadar çıkmaktadır. Ve enfeksiyonlar %60'a kadar çıkan oranlarda mortaliteye neden olmaktadır<sup>162</sup>. İleri yaş, Rai Evre B ve C hastalık, mutasyonsuz IgVH geni ve CD38 pozitifliği enfeksiyon gelişimi ve enfeksiyonla ilişki mortalite için bağımsız risk faktörleridir<sup>5</sup>.

Kapsüllü mikroorganizmalar olan Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenza ve Staphylococcus aureus ile enfeksiyonlar sık görülmektedir. Herpes virus aktivasyonu da (özellikle Herpes zoster) en sık görülen viral enfeksiyondur<sup>163</sup>. Daha potent sitotoksik rejimlerin kullanılmasıyla oluşan myelosupresyona bağlı hastalarda artmış sıklıkta pnömoni, bakteriemi ve gram negatif enfeksiyonlar ve oportunistik enfeksiyonlar görülmektedir<sup>163</sup>. Hastaların uzun dönem takip edildiği çalışmalarda purin analoglarının her ne kadar oportunistik enfeksiyonlara neden olduğu bilinse de; KLL'li hastalarda enfeksiyonların çoğunluğunun tedaviye cevapsız ve progresif hastalığı olanlarda görüldüğü saptanmıştır, bu da enfeksiyon gelişiminde tedaviden çok hastalığın kendisinin etkili olduğunu göstermektedir<sup>164</sup>.

Enfeksiyonları önlemede hastalara tanı konulduktan sonra yıllık influenza aşısı ve 5 yılda bir pneumokok aşısı önerilmektedir. Aşıya rağmen sık tekrarlayan pneumokokkal enfeksiyonlar söz konusu ise penisilin profilaksisi verilmelidir.

Yüksek sitotoksik etkisi olan kemoterapi rejimleri alan hastalara (alemtuzumab, fludarabin) ek olarak TMP-SMX profilaksisi ve viral enfeksiyonlar için profilaktik asiklovir önerilmektedir. Alemtuzumab alan hastalara ise ek olarak CMV viral yük monitorizasyonu yapılmalıdır<sup>163</sup>. Ciddi ve tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan seçilmiş hasta grubunda profilaktik intravenöz immünglobulin (IVIg) kullanımı ile bakteriyel enfeksiyon sıklığında azalma gözlenmektedir<sup>165</sup>. Ancak IVIg kullanımı ile anafilaksi, titreme, ateş, grip benzeri semptomlar olabileceğinden kullanımı kısıtlı tutulmalıdır.

### 2.8.3 Otoimmün Komplikasyonlar

Otoimmün hemolitik anemi, İTP, ve saf eritroid aplazi KLL seyri boyunca sıklıkla gelişen komplikasyonlardır.

OİHA hastalık süresince %3-37 oranında görülmektedir. %10-15 hastada ise tanı anında görülebilmektedir. Hemolize bağlı olarak değişen oranlarda LDH yüksekliği, indirek hiperbilirubinemi, retikülostoz ve DAT (direk antiglobulin testi) pozitifliği saptanmaktadır<sup>46, 166</sup>.

Klinik olarak aktif İTP ise hastaların % 2-5'inde görülmektedir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde aynı zamanda AİHA'de mevcuttur (Evans sendromu). Hipersplenizm ve kemik iliği yetmezliği olmadan hızlı, açıklanamayan trombositopeni tanıyı destekler. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde ise megakaryositlerde artış görülmektedir<sup>167</sup>.

Tedavide ise glukokortikoidler 1mg/kg 10-14 gün şeklinde kullanılmaktadır. Glukokortikoidlere bağımlı ya da dirençli OİHA ve İTP'de ise rituximab kullanılabilir. Intravenöz immünglobulin verilmesi hem AİHA hem de İTP'de etkilidir. Tedaviye dirençli hastalarda ise splenektomi ve splenik radyoterapi uygulanabilir. Halen devam eden çalışmalarda trombopoietin agonistlerinin refrakter İTP'de etkili olabileceği gösterilmiştir<sup>167</sup>. Yapılan çalışmalarda Siklosporin A'nın 5mg/kg/gün ikiye bölünmüş dozlarda tedaviye dirençli İTP ve AİHA'de etkili olduğu bildirilmiştir<sup>5, 167</sup>. Tedavi sırasında ilaç düzeyi, magnezyum düzeyi, böbrek ve karaciğer fonksiyonları takip edilmelidir<sup>5</sup>.

Saf eritoroid aplazi ise kemik iliğinde eritroid prekürsörlerin yokluğu ve retikülosit sayısında düşüklük ile karakterizedir. Hastalarda %6'ya varan oranda görülebilmektedir. Tedavide eritrosit transfüzyonu ve steroid kullanılmaktadır<sup>5</sup>.

#### **2.8.4 Sekonder Maligniteler**

KLL artmış sekonder malignite riski ile ilişkilidir. Sadece hematolojik maligniteler değil (myelodisplastik sendrom ve akut myeloid lösemi gibi) kemoteropatiklerin kullanımı ile Kaposi sarkomu, malign melanom, akciğer ve larinks kanseri sıklığı da artmıştır<sup>168</sup>. Ancak KLL'li hastalarda herhangi bir kanser tarama programı henüz oluşturulmamıştır. Yine de KLL'li hastalarda sekonder malignite sıklığının artmış olduğu unutulmamalı ve hastalar bu açıdan da değerlendirilmelidir.

Bu çalışmada amacımız; merkezimizde takip edilmiş olan KLL tanılı hastaların kötü prognostik özelliklerini ve bu özelliklerin sağkalıma olan etkisini belirlemek, merkezimizde kullanılan tedavi rejimlerinin yanıt oranlarını ve sağkalıma olan etkisini tespit ederek hastalık sonlanımını iyileştirecek tedavi algoritmalarının oluşturulmasına katkı sağlamaktır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirmesi

Çalışmada Ocak 2000- Haziran 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilimdalı Hematoloji Bilim Dalı'nda KLL/SLL tanısı almış veya takibe girmiş 245 hastanın dosyaları ve hasta kayıt sisteminde mevcut bilgileri geriye dönük olarak incelendi. KLL ve SLL tanısı IWCLL kriterlerine göre tekrar değerlendirildi. WHO sınıflandırmasına göre SLL ve KLL aynı hastalığın farklı evreleri olarak değerlendirildiği için SLL saptanan 4 hastada çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik bilgileri, mevcut kronik hastalıkları ve varsa sekonder maligniteleri, ilk başvuru anında hastalardan gönderilmiş olan tam kan sayımı, periferik yayma incelemesi, LDH,  $\beta$ 2 Mikroglobulin düzeyleri, absolü lenfosit sayıları kaydedildi. LDH düzeyi  $>480\text{IU/L}$ ,  $\beta$ 2 mikroglobulin düzeyi  $>2366\text{ ng/ml}$  yüksek değer olarak kabul edildi. Ayrıca tanı için hastaların bir kısmına yapılmış olan kemik iliği aspirasyon ve biyopsi sonuçlarında incelenerek kaydedildi ve prognoza olan etkisi nedeniyle nodüler tutulum veya diffüz-yaygın tutulum olup olmadığına bakıldı. Hastaların büyük bir kısmında yapılmış olan flowsitometri ile immünofenotipik değerlendirme incelenerek prognostik önemi olan yüzey belirteçleri ve eğer yapılmışsa sitogenetik inceleme ve kromozom analizi sonuçları da kaydedildi. Fizik muayene ve yapılmışsa görüntüleme ile saptanan organomegali ve lenfadenopatiler, hastaların performans statüleri ve B semptomu olup olmadığı belirlendi.

Hastaların evrelendirilmesi RAİ ve BİNET evrelendirme sistemlerine göre yapıldı (Bkz. Tablo 2.2 ve 2.3). Hastalar modifiye RAİ kriterlerine göre düşük, orta ve yüksek olmak üzere risk gruplarına ayrıldı.

Hastalara verilmiş olan kemoterapi protokolleri; Klorambusil, Fludarabin monoterapi, Fludarabin kombine rejimler (siklofosamid ile-FC, mitoksantron ve steroid ile FND), FCR , CHOP-COP , rituximab içeren tedaviler (R-CHOP, R-COP, R-HDMPZ) olarak kategorize edildi. Alemtuzumab ve ofatumumab gibi yeni kullanıma giren ajanları alan hastalar da kaydedildi. Birden fazla tedavi alan hastalarında her basamak için hangi tedaviyi aldıkları, tedavi endikasyonları ve yanıt durumları incelendi.

Her hastanın tedaviye yanıtı IWCLL (uluslararası KLL çalışma grubu) kriterlerine göre tam remisyon (CR-kemik iliği patolojisi ile), kısmi remisyon (PR) ve progresif hastalık (PD) olarak kaydedildi.

Takibe 6 aydan uzun süredir gelmeyen hastaların sağkalım bilgilerine sistemde mevcut olan telefon numaraları aranarak ulaşıldı, ulaşılamayan hastaların ise son kontrolüne geldiği tarih sağkalım analizi için baz alındı.

Sağ kalım analizi yapılırken bazı kavramlar şu şekilde tanımlandı:

1. Total Sağkalım (OS): Tanı tarihinden son durumunun öğrenilme tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen süre.
2. Tedavisiz Sağkalım (TFS): Tanı tarihinden 1. sıra tedaviye kadar geçen süre, hiç tedavi almayanlarda bu süre son kontrol tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen süre.
3. Bir Sonraki Tedaviye Kadar Geçen Süre (TTNT1): Birinci sıra tedavinin bitiminden ikinci sıra tedaviye kadar geçen süre .
4. Bir Sonraki Tedaviye Kadar Geçen Süre (TTNT2): İkinci sıra tedavinin bitiminden üçüncü sıra tedaviye kadar geçen süre.

Tedavi sonrası gelişen komplikasyonları toksisite açısından değerlendirebilmek için NCI tarafından hazırlanan KLL çalışmalarında kullanılan hematolojik toksisite derecelendirmesi<sup>2</sup> kullanıldı. Bu kriterlere göre yan etkilerin derecelendirmesi Tablo 3.1’de sunulmuştur.

Enfeksiyöz komplikasyonlar için yine NCI KLL tanı ve tedavi klavuzunda belirtilen kriterler kullanıldı. Buna göre ;

Minör Enfeksiyonlar (Grade 1-2): Semptomatik tedavi ile iyileşebilen veya oral antimikrobiyal tedavi gerektiren enfeksiyonlar.

Major Enfeksiyonlar (Grade 3-4): Hospitalizasyon veya sistemik antimikrobiyal tedavi gerektiren enfeksiyonlar.

Fatal enfeksiyonlar (Grade 5): Enfeksiyonun Ölümle Sonlanması

Ayrıca enfeksiyonlar bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar olarak kategorize edildi.



Takipte gelişen diğer komplikasyonların derecelendirilmesi ise CTCAEv4 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4)'e göre yapıldı. Özellikle ilaç reaksiyonu için yapılan derecelendirme;

1-2. derece ilaç reaksiyonu: Geçici olan tedaviyi durdurmaya gerek olmayan veya semptomatik tedavi (parasetamol, antihistaminik) ile düzelen ilaç reaksiyonu.

3-4. derece ilaç reaksiyonu: uzun süren tedaviye cevap vermeyen ilacın kesilmesini gerektiren, veya hayati tehlikeye yol açan ilaç reaksiyonu.

5.derece ilaç reaksiyonu: Ölümle sonuçlanan ilaç reaksiyonu.

**Tablo 3.1 Hematolojik Toksikite Derecelendirmesi**

Derece	Trombosit ve Hb değerinde (nadir yaptığında) başlangıç değere göre düşüş ,%	Absolü Nötrofil Sayısı/ $\mu$ L
0	<%10 veya değişiklik yok	$\geq$ 2000
1	%11-%24	$\geq$ 1500 - <2000
2	%25-%49	$\geq$ 1000 - <1500
3	%50-%74	$\geq$ 500 - <1000
4	$\geq$ % 75	<500
5	Herhangi bir seviyede toksisite nedeniyle ölüm	

Derece : 1,hafif; 2:orta; 3:ciddi; 4:hayati tehdit edici; 5:ölümle sonuçlanan; Hb:Hemoglobin  
Trombosit sayısı <20.000/mm<sup>3</sup> ise 4. derece kabul edilir (tedavi öncesi değerde <20.000/mm<sup>3</sup> ise o zaman tedaviye bağlı toksisiteye dahil edilmez).  
Tedavide beyaz kürede düşüklük hedeflendiğinden ANC<1000 ise 3. derece toksisite kabul edilir ancak daha yüksek değerler toksisite olarak değerlendirilmemelidir.  
**Kaynak:** Hallek M, Cheson B. D.,Catovsky D. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphoid leukemia. *Blood*. 2008; 111: 5446-5456.

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır (Etik kurul karar no: GO 13/308-05, Onay tarihi 15/05/2013).

### 3.2. İstatiksel Analiz:

Veri analizi SPSS 18 (Statistical Package Social Science) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Kategorik ve sürekli değişkenler, sırasıyla Ki-kare ve t- testleri, Anova testi ile karşılaştırıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu ile yapıldı. Sağkalım hızlarının karşılaştırılması Log-rank testi ile hesaplandı. Çoklu değişken analizi ise Cox-regresyon testi ile yapıldı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Hastaların Demografik Özellikleri ve Tanı Anındaki Klinik Özellikleri

Çalışmaya alınan toplam 245 hastanın 153'ü (%62,4) erkek, 92'si (%37,6) kadındı. Erkek/ kadın oranı 1.6/1 olarak hesaplandı. Yaşları 30-88 arasında değişen hastaların ortalama yaşı 62 olarak hesaplandı. Kadınlarda ve erkeklerde tanı anındaki ortalama yaş ayrı hesaplandığında herhangi bir fark olmadığı görüldü (kadınlarda 62,5, erkeklerde 62). Hastaların %55,1'inin 65 yaş ve öncesinde tanı almış olduğu görüldü.

**Tablo 4.1 Hastaların Önemli Laboratuvar Bulguları ve Tanı Yaşının Dağılımı**

Parametre	Minimum	Maksimum	Ortanca	Standart sapma
Tanı yaşı	30	88	62	11,2
Lökosit / $\mu$ L	2.900	346.700	39.100	57.512
Lenfosit / $\mu$ L	656	312.000	29.840	54.120
$\beta$ 2microglobulin ng/ml	1.011	12.426	2.817	1.906
LDH (U/L)	239	1957	406	253
Takip süresi(ay)	0,1	276.8	52,4	42,9

LDH:Laktat dehidrogenaz

Lenfosit sayısı<5000/ $\mu$ L olan hastaların 4'ünde küçük lenfositik lenfoma (SLL) tanısı mevcuttu. Bir hastada ise kronik karaciğer hastalığı ve hipersplenizm bulguları olması nedeniyle lökopeni ve lenfopeni mevcuttu ancak lenf nodu biyopsisi ve kemik iliği biyopsisi ile KLL tanısı aldı.

Tanı esnasında RAİ evrelemesine göre hastaların 44'ü (%18) evre 0, 53'ü (%21,6) evre I, 68'i (%27,7) evre II, 31'i( %12,7) evre III ve 22'si (%9,0) evre IV grubundaydı. 27 (%11) hastanın ise dosyasına ulaşamadığı ve sistemdeki bilgilerinin eksikliği nedeniyle evre değerlendirilmesi yapılamadı. Ancak bu hastaların tamamının tedavisiz izleniyor olması nedeniyle orta veya düşük risk grubunda hastalar olduğu düşünüldü. Hastaların modifiye RAİ evrelemesine göre risk grupları incelendiğinde 44 (%18) hasta düşük risk, 121 (%49,3) hasta orta risk,

53 (%21,7) hasta ise yüksek risk olarak değerlendirildi. RAİ evresi ile cinsiyet ve yaş arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

BİNET evrelemesine göre ise hastaların 97'sinin (%39,6) evre A, 68'inin (%27,8) evre B, 53'ünün (%21,6) evre C olduğu görüldü. 27 (%11) hastanın ise evre bilgilerine ulaşılamadı. Performans statüsü değerlendirilmiş 193 (%78,8) hastanın 66'sı ECOG 0, 84'ü ECOG1, 43'ü ise ECOG $\geq$ 2 olarak saptandı (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2. Hastaların Tanı Anında Genel Klinik Özellikleri**

<b>Kategori</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>	<b>kadın</b>	<b>92</b>	<b>%37,6</b>
	<b>erkek</b>	<b>153</b>	<b>%62,4</b>
<b>Yaş grubu</b>	$\leq$ 65	135	%55,1
	>65	110	%44,9
<b>Evre RAİ</b>	<b>0</b>	<b>44</b>	<b>%18</b>
	<b>I</b>	<b>53</b>	<b>%21,6</b>
	<b>II</b>	<b>68</b>	<b>%27,7</b>
	<b>III</b>	<b>31</b>	<b>%12,7</b>
	<b>IV</b>	<b>22</b>	<b>%9</b>
	<b>Bilinmeyen</b>	<b>27</b>	<b>%11</b>
<b>Evre BİNET</b>	A	97	%39,6
	B	68	%27,8
	C	53	%21,6
	Bilinmeyen	27	%11
<b>ECOG Performans Skoru</b>	<b>0</b>	<b>66</b>	<b>%26,9</b>
	<b>1</b>	<b>84</b>	<b>%34,3</b>
	$\geq$ 2	<b>43</b>	<b>%17,6</b>
	<b>Bilinmeyen</b>	<b>52</b>	<b>%21,2</b>
<b>B semptomu</b>	Var	87	%35,5
	Yok	109	%44,5
	Bilinmeyen	49	%20
<b>LAP</b>		<b>143</b>	<b>%58,4</b>

Tablo 4.2. Devamı- Hastaların Tanı Anında Genel Klinik Özellikleri

Kategori		n	%
Aksiller LAP		88	%35,9
Servikal LAP		104	%42,6
İnguinal LAP		45	%18,4
İntraabdominal LAP		89	%36,3
İntratorasik LAP		46	%18,8
Hepatomegali		52	%21,2
Splenomegali		102	%41,6
Patoloji	Nodüler	31	%12,7
	Diffüz	91	%37,1
	Mikst	40	%16,3
	Bilinmeyen	83	%33,9
OİHA		33	%13,4
İTP		9	%3,6
Richter Sendromu		10	%4,1
Hipogamaglobunemi		125	%51
Kronik Hastalık		131	%53,4
Tedavi	Tedavisiz	85	%34,7
	≥1	152	%62,1
	Bilinmeyen	8	%3,2
CD38	Pozitif	57	%23,3
	Negatif	134	%54,7
	Bilinmeyen	54	%22
17p delesyonu	Pozitif	9	%3,7
	Negatif	37	%15,1
	Bilinmeyen	199	%81,2
13q delesyonu	Pozitif	11	%4,5
	Negatif	24	%9,8
	Bilinmeyen	210	%85,7

ECOG: Avrupa Birleşik Onkoloji Grubu ;OİHA: Otoimmün Hemolitik Anemi ;  
İTP: İmmün Trombositopeni ; CD: Cluster of Differentiation; LAP: Lenfadenopati

Çalışmaya alınan hastaların ortanca perifer kan lenfosit sayısı 29.840/mm<sup>3</sup>, minimum lenfoist sayısı 656/mm<sup>3</sup>, maksimum lenfosit sayısı 312.000/mm<sup>3</sup> olarak hesaplandı. < 5000/mm<sup>3</sup> lenfosit sayısı olan hastaların küçük lenfositik lenfomasi olan hastalar olduğu görüldü. Lenfosit sayısı ile evre arasındaki ilişki incelendiğinde evre ile lenfosit sayısı arasında anlamlı ilişki saptandı( p<0,001). Düşük riskli grupta ortalama lenfosit sayısı 28.397/mm<sup>3</sup>, orta riskli grupta 47.860/mm<sup>3</sup>, yüksek riskli grupta ise 88.607 olarak bulundu, risk grubu ve lenfosit sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı ilişki saptandı (p<0,001) (Tablo 4.3). Rai Evresi ve risk grubu arttıkça lenfosit sayısının da arttığı görüldü.

**Tablo 4.3. Ortalama Lenfosit Sayısı ile Evre ve Risk Grubu Arasındaki İlişki**

Parametre		Ortalama Lenfosit Sayısı/mm <sup>3</sup>	p değeri
RAI evresi	0	28.397	p<0,001
	I	29.911	
	II	62.347	
	<b>III</b>	<b>89.789</b>	
	<b>IV</b>	<b>80.017</b>	
Risk grubu	Düşük	28.397	p<0,001
	Orta	47.860	
	<b>Yüksek</b>	<b>88.607</b>	

Sistemik semptom varlığı incelendiğinde dosyasına ve tanı bilgilerine ulaşılabilen 196 hastanın tanı anında 109'unda (%44,5) B semptomu olmadığı, 87'sinde (%35,5) ise B semptomu olduğu görüldü. 75 (%30,6) hastada lenfadenopati saptanmazken 143 (%58,4) hastada LAP saptandı. 104 (%42,6) hastada servikal LAP, 88 hastada (%35,9) aksiller LAP, 45 (%18,4) hastada inguinal LAP, 89 (%36,3) hastada intraabdominal LAP, 46 (%18,8) hastada intratorasik LAP fizik muayene ve görüntüleme yöntemi ile saptandı. 52 (%21,2) hastada hepatomegali ve 102 (%41,6) hastada splenomegali olduğu görüldü (Bkz. Tablo 4.2).

Kemik iliği patolojisi sonuçları nodüler, diffüz-yaygın, nodüler+interstisyel (mikst) tutulum olarak kategorize edildi. Toplam 162 hastaya kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinin yapıldığı, hastaların 31'inde (%12,7) nodüler, 91'inde (%37,1) diffüz, 40'ında (%16,3) mikst tutulum olduğu görüldü.

Hastaların takibi sırasında herhangi bir zamanda 42 (%17,1) hastada immün sitopeni- 33 hastada (%13,4) otoimmün hemolitik anemi, 9 hastada (%3,6) immün trombositopeni, 6 (%2,4) hastada hem AIHA hem İTP (Evans sendromu) saptandı (Bkz. Tablo 4.2). İzlem sırasında gelişen OİHA ve İTP ile tanı anındaki Rai Evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

LDH değerine bakıldığında 72 hastanın (%29,4) LDH değerinin yüksek olduğu, 106 hastanın (%43,3) hastanın ise  $\beta 2$  mikroglobin değerinin yüksek olduğu görüldü. Evre ile  $\beta 2$  microglobin ve LDH arasındaki ilişki incelendiğinde (evre bilgisi olan hastalar analize dahil edildiğinde) evre arttıkça  $\beta 2$  mikroglobulin ve LDH yüksek saptanan hasta sayısının da arttığı görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0.001$ ) (Tablo 4.4).

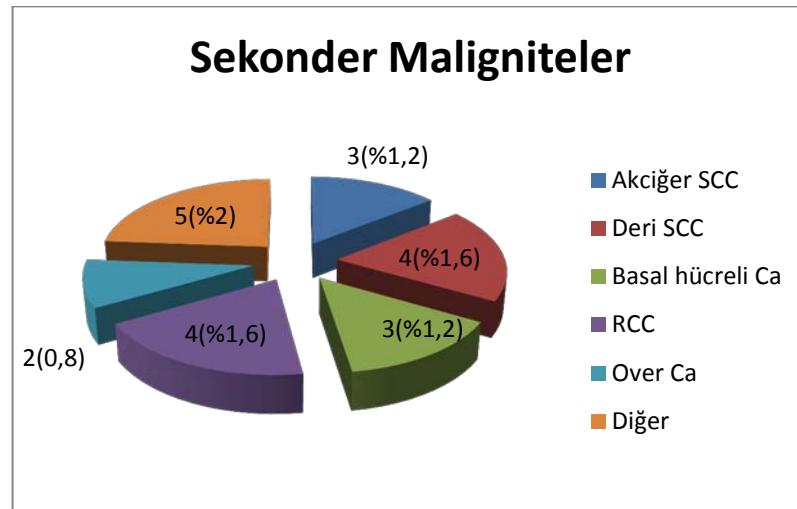
**Tablo 4.4. Evre ile LDH ve  $\beta 2$  microglobin Arasındaki İlişki**

EVRE RAİ	LDH				$\beta 2$ microglobin			
	Normal		Yüksek		Normal		Yüksek	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>0</b>	29	%78,4	8	%21,6	19	%67,9	9	%32,1
<b>I</b>	41	%85,4	7	%14,6	13	%38,2	21	%61,8
<b>II</b>	38	%59,4	26	%40,6	8	%16,7	40	%83,3
<b>III</b>	12	%41,4	17	%58,6	3	%17,6	14	%82,4
<b>IV</b>	9	%45	11	%55	1	%7,7	12	%92,3
<b>Toplam</b>	129	%65,1	69	%34,9	44	%31,4	96	%68,6
<b>p değeri</b>	<b><math>p&lt;0,001</math></b>				<b><math>p&lt;0,001</math></b>			

LDH: Laktat dehidrogenaz

Çalışmada 10 hastada (%4,1) Richter transformasyonu saptandı. Richter transformasyonu ile yaş, cinsiyet, CD38 düzeyi,13q delesyonu ve 17p delesyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

22 hastada (%8,9) tanı anından itibaren takipleri boyunca ikinci bir malignite saptandı; 3 hastada akciğer squamoz hücreli karsinomu, 4 hastada derinin squamoz hücreli karsinomu, 3 hastada derinin bazal hücreli karsinomu, 4 hastada renal hücreli karsinom-bu hastalardan birinde aynı zamanda gözde malign melanom-, 2 hastada prostat kanseri-birinde aynı zamanda mesane kanseri-, 2 hastada over kanseri,1 hastada papiller tiroid kanseri, 1 hastada endometrium kanseri, bir hastada hepatosellüler kanser ve bir hastada glioblastom-astrocitom saptandı (Şekil 4.1). Hastaların kronik hastalıkları incelendiğinde 131 (%53,4) hastada en az bir kronik hastalık olduğu görüldü; bunlardan en sık 69 (%28,2) hastada hipertansiyon, 40 (%16,3) hastada diyabet, 49 (%20) hastada koroner arter hastalığı, 20 (%8,2) hastada kronik obstruktif akciğer hastalığı ve 4 (%1,6) hastada pulmoner tromboemboli saptandı.



**Şekil 4.1. Sekonder Malignitelerin Görülme Sıklığı**

Hastalarımızdan 55'ine (%22,4) FISH yöntemiyle genetik çalışma yapılmıştı. Genetik inceleme yapılan hastaların 31'in de (%12,7) kromozom anomali saptanmadı. 9 (%3,7) hastada 17p delesyonu -bunlardan birinde aynı zamanda trisomi 12 ve bir hastada da t(14;18) pozitifliği-, 11 hastada 13q14 (%4,5)

delesyonu, 1 hastada t(11;14), 1 hastada kromozom 12'de polizomi ve 1 hastada 14q32 ayrılması saptandı. Sitogenetik yöntemle 41 (%16,7) hastaya kromozom analizi yapıldı, bunların 22'sinde (%9) normal karyotip saptandı, 13 (%5,3) hastada metafaz elde edilemedi, 2 hastada 12. kromozomda klonalite, 1 hastada 13. kromozomda klonal kayıp, 1 hastada derive 9, 1 hastada 11. kromozom klonal kayıp ve 1 hastada da Y kromozomunda klonal kayıp olduğu görüldü.

Toplam 218 (%89) hastaya yapılan akım sitometrik incelemede CD23 negatifliği 20 hastada (%9,1) saptandı. 191 (%77,9) hastada CD38 bakıldı, bunlardan 57 (%23,3)'sinde CD38 pozitifliği saptandı (CD38>%20 pozitif kabul edildi). CD38 pozitif olan hastaların %80,7'sine tedavi verilmiş olduğu, %19,3'ünde ise tedavi verilmemiş olduğu görüldü.

İzlem süresince oluşan hipogamaglobünemi ve tedavi sonrası gelişen uzamış sitopeni (tedavinin son küründen sonra  $\geq 3$  ay süren NCI hematolojik toksisite kriterlerine göre evre 3-4 sitotoksosite) incelendiğinde 40 (%16,3) hastada uzamış sitopeni olduğu, 125 (%51) hastada ise hipogamaglobünemi saptandığı görüldü.

Hastaların izlemi süresince enfeksiyon gelişimi ile hipogamaglobulinemi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Enfeksiyon gelişen hastaların %72'sinde hipogamaglobulinemi olduğu görüldü ( $p < 0,001$ ).

Hastalarda gelişen ektranodal tutulum bölgelerine bakıldığında; 27 hastada (%11) ektranodal tutulum saptandığı, 3 hastada cilt tutulumu, 4 hastada orbita, 1 hastada testis, 4 hastada periton, 4 hastada plevra, 3 hastada endobronşial, 1 hastada lakrimal bez, 2 hastada kemik ve 2 hastada da karaciğer tutulumu olduğu gösterildi.

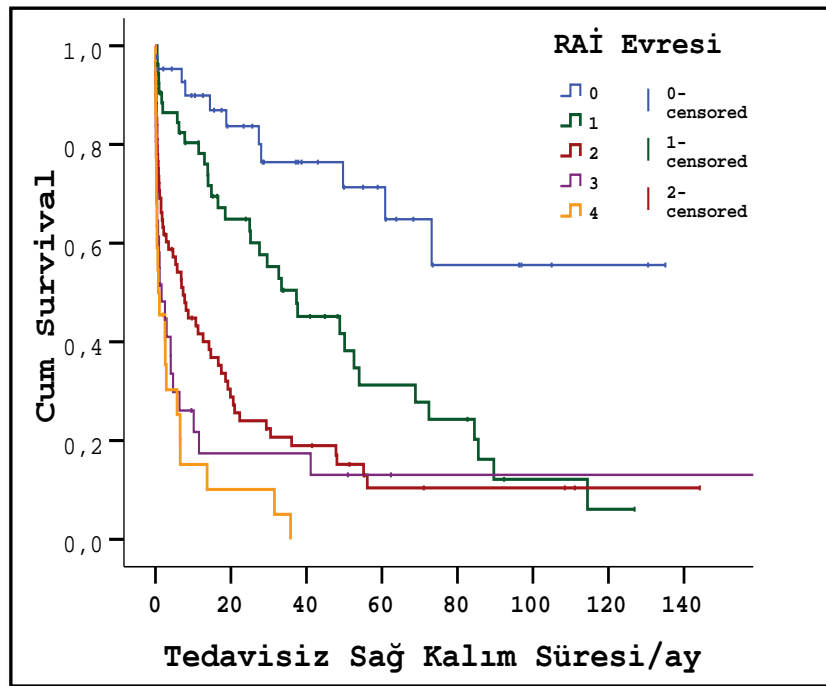
Ektranodal tutulum ile CD38 pozitifliği, LDH yüksekliği,  $\beta 2$  mikroglobulin yüksekliği ve 17p delesyonu arasındaki ilişki incelendiğinde yalnızca  $\beta 2$  mikroglobulin yüksekliği ile ektranodal tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p < 0,05$ ). Ektranodal tutulumu olan hastaların %88,9'unda  $\beta 2$  mikroglobulin yüksek olduğu görüldü.

#### **4.2 Prognostik Faktörler ve Tedavisiz Sağkalım**

Hastaların tanı anından ilk tedaviye kadar geçen süre tedavisiz sağ kalım (TFS) olarak değerlendirildi. Ortalama TFS 22,9 ay, ortanca TFS ise 9,5 ay (SS:30.9 ay) olarak hesaplandı. Toplamda 59 (%24,1) hastanın tanı anında tedavi aldığı

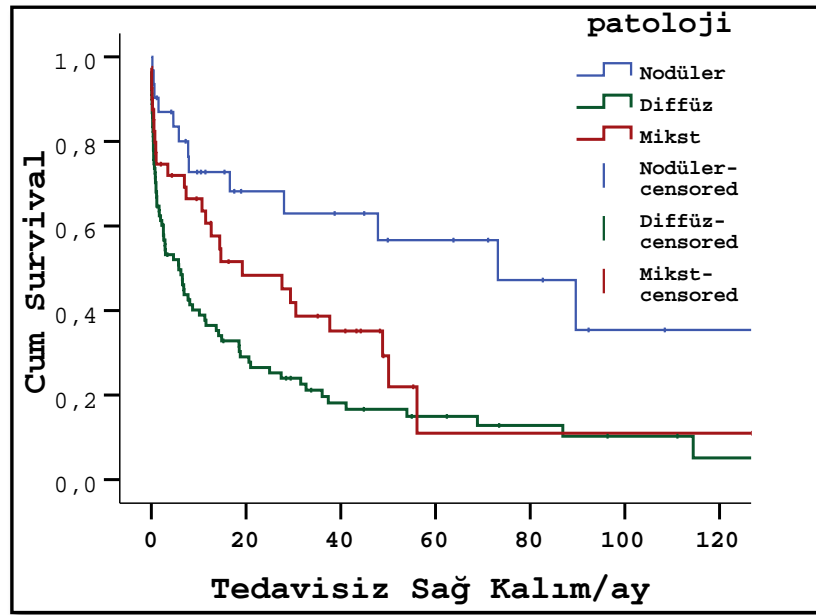


görüldü. TFS ile yaş, cinsiyet, B semptomu, kemik iliği tutulumu, evre, CD38 pozitifliği, LDH ve  $\beta 2$  mikroglobulin ile univariate survival analizi yapıldığında; B semptomu olmayanlarda ortalama TFS= 36,0 ay, ( $p < 0,05$ , %95 CI=15,9-56,1), B semptomu olanlarda TFS=2,6 ay (%95 CI:0-5,2); Rai evre 0 olanlarda ortalama TFS hiç tedavi alan olmadığı için hesaplanamazken, evre I olanlarda TFS=37,3 ay (%95 CI=16,4-58,3), evre II'de TFS=7,3 ay (%95 CI=3,6-11), Evre III'te TFS=1,6 ay (%95 CI=0-3,7), evre IV'te TFS=0,7 ay (%95 CI=0-3,1) olarak hesaplandı ( $p < 0,05$ ) (Şekil 4.2).



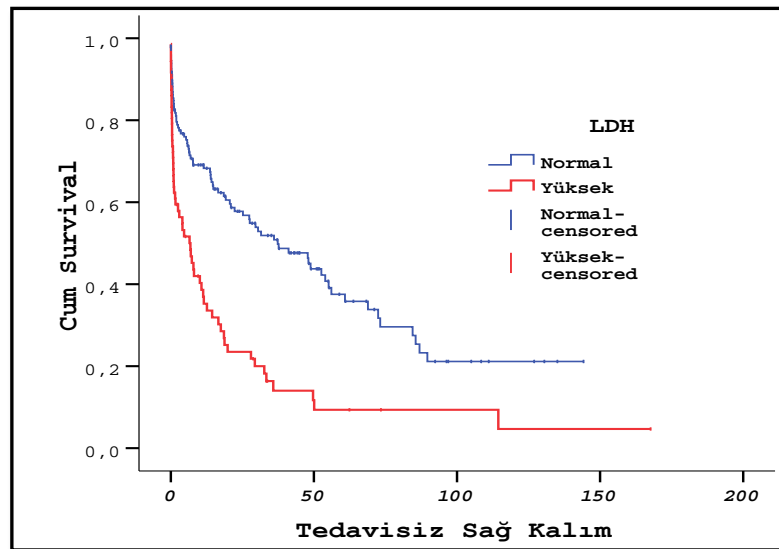
**Şekil 4.2 Rai Evresi ve Tedavisiz Sağkalım**

Patoloji sonucu kemik iliğinde nodüler tutulum olanlarda TFS=73,1 ay (%95 CI=25,7-120,6), diffüz tutulum olanlarda TFS=5,7 ay (%95 CI=1,8-9,6), mikst (nodüler + interstisyel) tutulum olanlarda TFS=19,2 ay (%95 CI=1,6-36,7,  $p < 0,0001$ ) olarak saptandı (Tablo 4.5). Binet Evre A ve B olan hastalarda kemik iliği tutulum şekline göre yapılan tedavisiz sağkalım analizinde ise diffüz tutulum olan hastalarda evre A ve B olsa bile tedavisiz sağkalımın daha kısa olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). Diffüz tutulum olan hastalarda ortalama TFS=14,2 ay (%95 CI=2,1-26,2) iken, nodüler tutulumu olanlarda ortalama TFS= 73,1 (%95 CI=24,6-121) olarak saptandı.



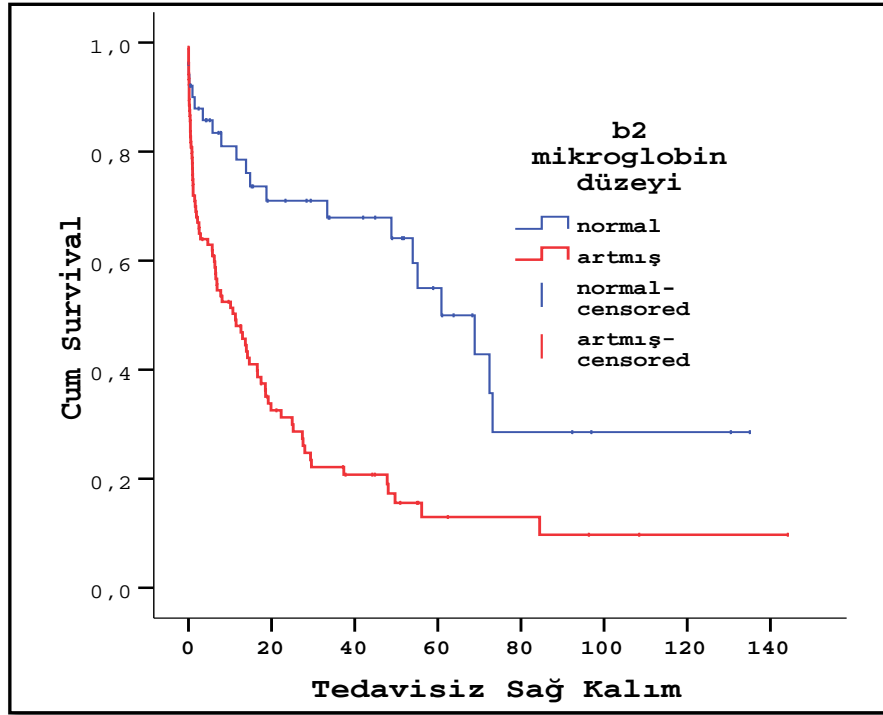
**Şekil 4.3 Kemik iliği Tutulumu ve Tedavisiz Sağkalım**

LDH ve tedavisiz sağkalım analizinde ise LDH düzeyi yüksek çıkan hastaların tedavisiz sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu görüldü. LDH yüksek olan hastalarda TFS=6,83ay (%95CI=2,2-11,4) iken; LDH normal olan hastalarda TFS=37,3 ay (%95 CI=21,4-53,3,  $p<0,001$ ) olarak saptandı (Şekil 4.4).



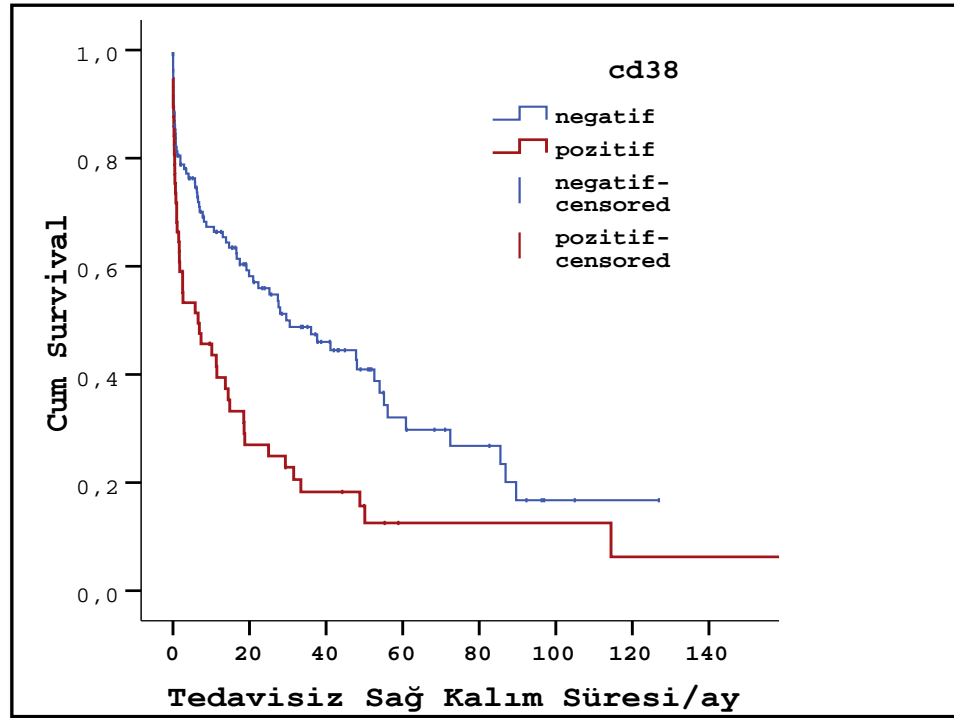
**Şekil 4.4. LDH ve Tedavisiz Sağkalım**

$\beta 2$  mikroglobulin ve tedavisiz sağkalım ilişkisine bakıldığında ise  $\beta 2$  mikroglobulin yüksek olanlarda tedavisiz sağkalımın kısaldığı görüldü ( $p < 0,001$ ).  $\beta 2$  mikroglobulin normal olanlarda TFS=60,8ay (%95 CI=44,3-77,3) iken yüksek olanlarda TFS=11,4ay (%95 CI=5,1-17,4;  $p < 0,001$ ) olarak saptandı (Şekil 4.5).



**Şekil 4.5 Beta2 Mikroglobulin ve Tedavisiz Sağkalım**

Akım sitometri sonucuna göre CD38 pozitif olanlarda daha kısa tedavisiz sağkalım olduğu görüldü. CD38 pozitif olanlarda ortalama TFS=6,5 ay (%95 CI=0-15,2) iken CD38 negatif olanlarda 29,6 ay (%95 CI=13,7-45,4;  $p < 0,0001$ ) olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi.



**Şekil 4.6 CD38 ve Tedavisiz Sağkalım**

Hepatomegali ve splenomegali ile tedavisiz sağkalım ilişkisi incelendiğinde organomegalisi olan hastalarda TFS'nin daha kısa olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildi. Hepatomegalisi olan hastalarda ortalama TFS=2,5ay (%95 CI=0-5,4), hepatomegalisi olmayanlarda 25,2 ay (595 CI=14,3-36, p<0,0001), splenomegalisi olanlarda ortalama TFS=2,6ay (%95 CI=0,4-4,73) iken splenomegalisi olmayanlarda 41,1 ay (%95 CI=25,4-36,8, p<0,0001) olarak saptandı (Tablo 4.5).

ECOG durumuna göre yapılan tedavisiz sağkalım analizinde ECOG 0 olanlarda ortalama TFS=49,7 ay (%95 CI=21,8-77,5) iken ECOG 1'de 5,3ay (%95 CI=1,1-9,5) ve ECOG  $\geq 2$  olanlarda 10,1ay (%95 CI=0-24,9) olarak hesaplandı (p<0,001) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Risk Faktörlerine Göre Tedavisiz Sağkalım ve Total Sağkalım

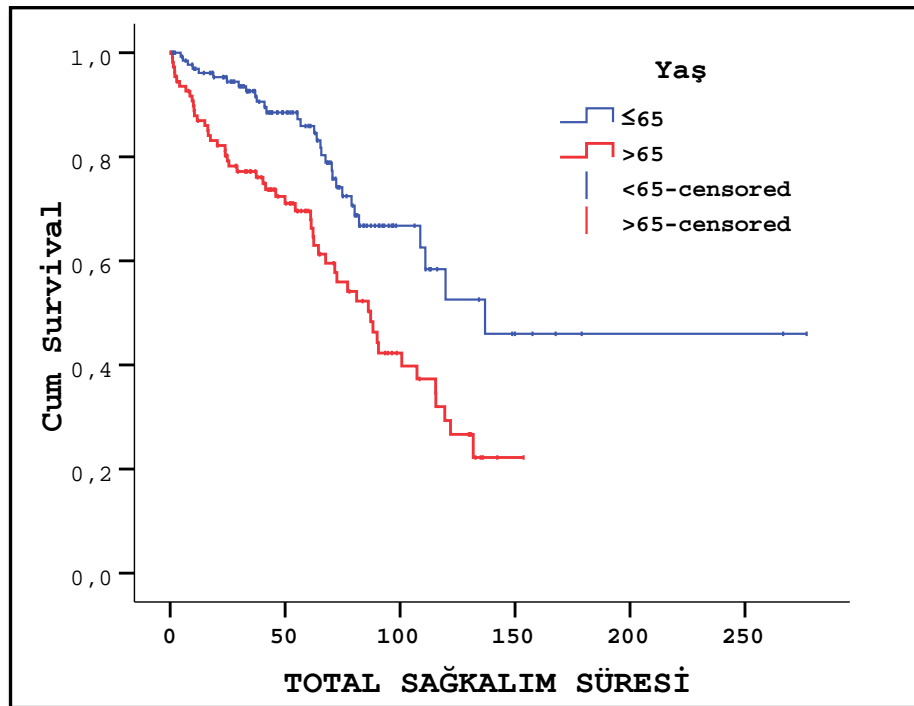
Parametre		Ortanca TFS/ay	<i>p</i> değeri	Ortanca OS/ay	<i>p</i> değeri
Cinsiyet	Kadın	16,6	<i>P</i> =0,11	119,4	<i>p</i> =0,41
	Erkek	19,8		100,7	
Yaş	≤65	18,5	<i>p</i> =0,76	136,9	<i>p</i> <0,001
	>65	17,4		87,1	
B semptom	Var	2,8	<i>p</i> <0,001	77,1	<i>p</i> =0,001
	Yok	35,8		119,4	
RAİ evre	0	*	<i>p</i> <0,001	*	<i>p</i> <0,001
	I	37,3		110,9	
	II	7,3		107,3	
	III	1,63		70,2	
	IV	0,76		61,3	
Binet evre	A	50,1	<i>p</i> <0,001	136,9	<i>p</i> <0,001
	B	7,3		107,3	
	C	1,1		63,7	
ECOG	0	49,7	<i>p</i> <0,001	*	<0,001
	1	5,3		108,7	
	≥2	10,1		61,3	
Patoloji	Nodüler	73,1	<i>p</i> <0,001	*	<i>p</i> =0,004
	Diffüz	5,7		77,16	
	Mikst	19,2		121	
Hepatomegali	Var	2,5	<i>p</i> <0,001	63,7	<i>p</i> <0,001
	Yok	22,3		119,4	
Splenomegali	Var	2,5	<i>p</i> <0,001	67,6	<i>p</i> <0,001
	Yok	37,3		136,9	
LDH	Normal	31,5	<i>p</i> <0,001	136,9	<i>P</i> <0,001
	Artmış	6,5		74,8	
β2mikroglobin	Normal	60,8	<i>p</i> <0,001	*	<i>P</i> <0,001
	Artmış	10,1		86,16	
CD38	Pozitif	6,5	<i>p</i> <0,001	72,2	<i>p</i> =0,001
	Negatif	29,6		136,9	
CD23	Pozitif	18,5	<i>p</i> =0,057	107,3	<i>p</i> =0,022
	Negatif	1,63		63,7	
17p del.				41,3	<i>p</i> =0,036
13q del.				136,9	
OİHA	Var			90,6	<i>p</i> =0,636
	Yok			110,9	
İTP	Var			70,5	<i>p</i> =0,037
	yok			115,4	
*:Ortancaya ulaşamadığından tahmini sağkalım süreleri hesaplanamadı. TFS:Tedavisiz Sağkalım; OS: Total Sağkalım ; LDH: Laktat Dehidrogenaz ; CD:Cluster of Differentiation; OİHA: Otoimmün Hemolitik Anemi; İTP:İmmün Trombositopeni					

Kemik iliği tutulumu, ECOG, CD38 pozitifliği, Rai evresi,  $\beta$ 2mikroglobulin ve LDH yüksekliği'nin tedavisiz sağkalıma etkisini incelemek için yapılan multivariate analizde ise Rai evresinin tedavisiz sağkalımı etkileyen bağımsız bir faktör olduğu görüldü ( $p<0,0001$ ). Rai evresi dışındaki faktörlerle (LDH, yaş grubu, kemik iliği tutulumu, CD38 pozitifliği,  $\beta$ 2mikroglobulin) yapılan multivariate analizde ise LDH ve  $\beta$ 2mikroglobulin yüksekliğinin tedavisiz sağkalımı etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu görüldü ( $p<0,0001$ ).

#### 4.3 Prognostik Faktörler ve Total Sağkalım İlişkisi

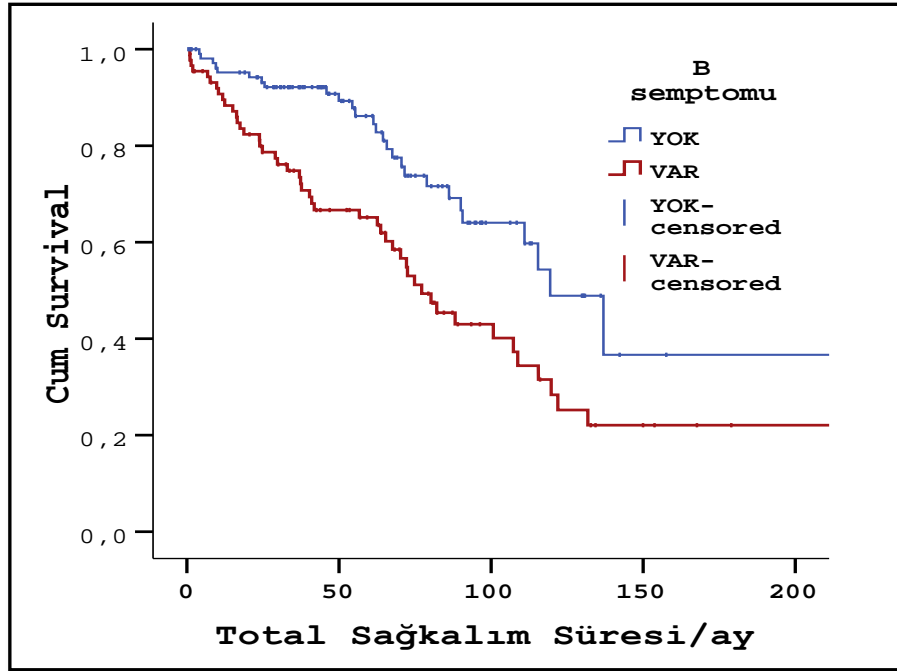
Hastaların total sağ kalım süreleri (OS) incelendiğinde ortanca OS: 52,9 ay, maksimum OS: 276,8 ay, minimum OS:0,1 ay olarak hesaplandı (SD:42,9 ay).

65 yaş üstü ve  $\leq 65$  yaş olan hastaların OS'ı incelendiğinde  $\leq 65$  yaş hasta grubunda ortanca OS= 136 ay iken  $>65$  yaş olan hasta grubunda 87 ay (%95 CI:69-105ay,  $p<0,001$ ) olarak bulundu (Şekil 4.7). Daha genç yaşta ( $\leq 65$ ) tanı alan hastaların total sağkalımının daha uzun olduğu görüldü.



Şekil 4.7 Yaş Grubuna Göre Total Sağkalım

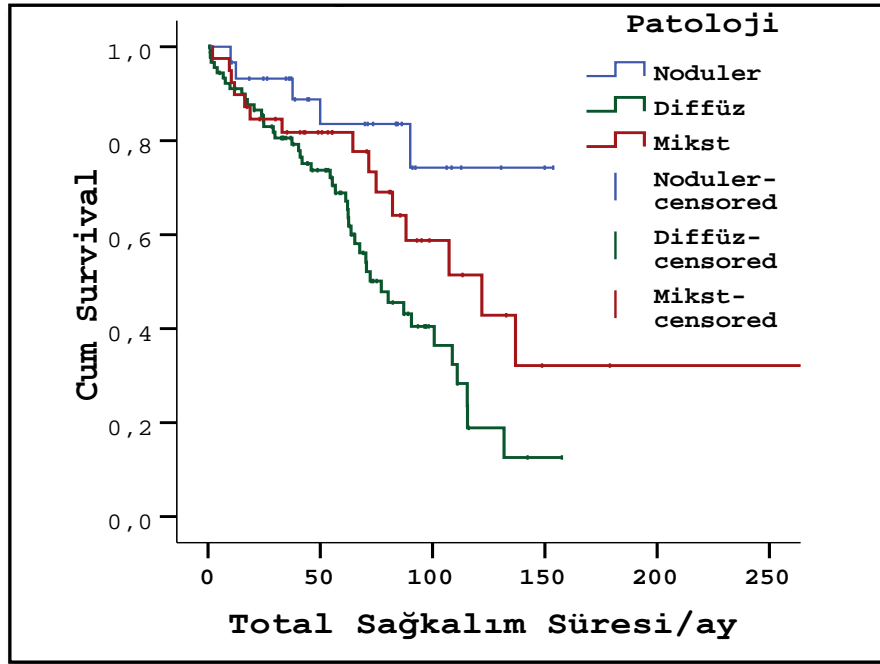
Hastaların B semptomu olup olmamasına göre total sağ kalım incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildi. B semptomu olmayanlarda ortalama OS=119,4 ay (%95 CI:99-139 ay;  $p<0,05$ ) iken B semptomu olanlarda 77 ay (%95 CI=61-92;  $p<0,05$ ) olarak bulundu (Şekil 4.8).



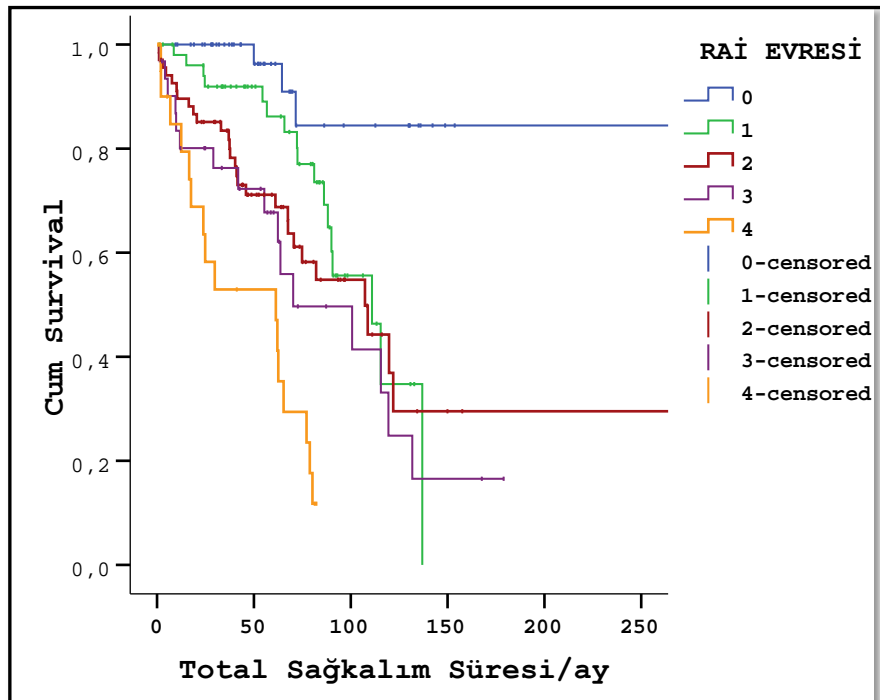
**Şekil 4.8 B semptomu ve Total Sağkalım**

Kemik iliği tutulumuna göre OS analizi yapıldığında; nodüler küçük hücre infiltrasyonu olanlarda ortalama ulaşamadığı için ortalama OS hesaplanamazken, diffüz-yaygın infiltrasyon olanlarda ortalama OS:77 ay (%95 CI:9-57 ay;  $p<0,05$ ), nodüler+interstisyel tutulum olanlarda ortalama OS:121 ay (%95 CI: 25-71 ay,  $p<0,05$ ) olarak bulundu (Şekil 4.9).

Evreye göre total sağ kalım sonuçları incelendiğinde; Evre 0 hastalarda hiç ölüm gerçekleşmediği için ortalama total sağkalım hesaplanamazken; Evre 1 hastalarda ortalama OS:110,9 ay (CI:83-138 ay,  $p<0,001$ ), Evre II hastalarda 107,3 ay (CI:67-146 ay,  $p<0,001$ ), Evre III hastalarda 70,2 ay (CI:14,4-126 ay,  $p<0,001$ ) ve Evre IV hastalarda 61,3 ay (CI:11,6-110 ay,  $p<0,001$ ) olarak hesaplandı. İleri evrelerde Os'ın daha kısa olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.



Şekil 4.9 Kemik iliği Tutulumu ve Total Sağkalım

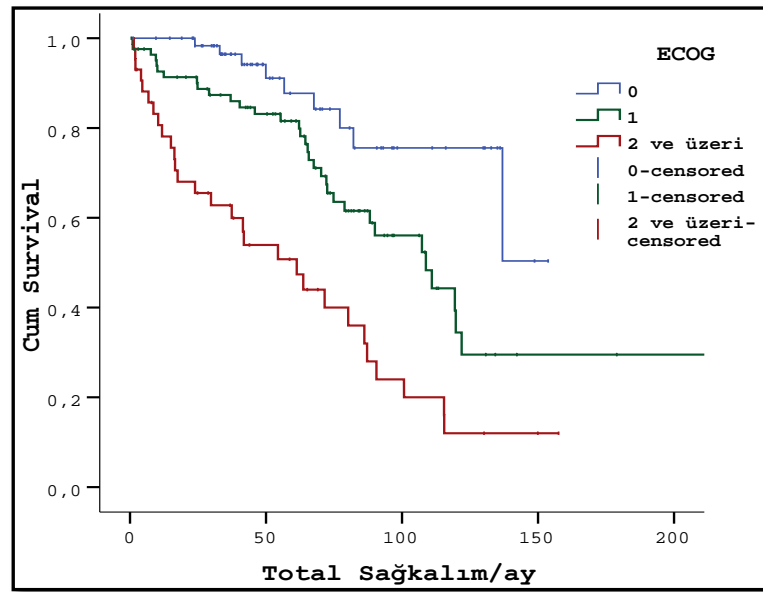


Şekil 4.10 Rai evresi ve Total Sağkalım



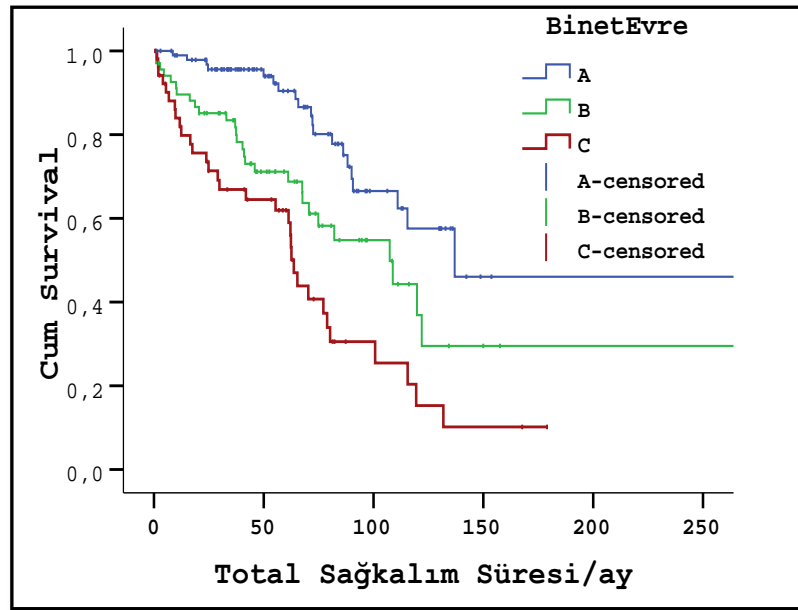
ECOG performans durumuna göre yapılan total sağkalım analizinde ise ECOG 0'da ortancaya ulaşılamadığı için OS hesaplanamazken, ECOG 1'de ortanca OS= 108,7ay (%95 CI=81,7-135,8), ECOG $\geq$ 2 içinse 61,3 ay (%95 CI=33,2-89,3) olarak hesaplandı. ECOG ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı; ECOG arttıkça sağkalımın kısaldığı görüldü ( $p<0,001$ ) (Şekil 4.11).

Tanı anında mevcut LAP bölgesi sayısına göre (axillar, servikal, inguinal, intratorasik, intraabdominal) total sağ kalım incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Hiç LAP'si olmayan hastalarda ölüm gerçekleşmezken 1 bölgede LAP'si olanlarda ortanca OS=115ay (%95 CI=82-148) ve 3 bölgede LAP olanlarda ise 78,8 ay (%95 CI=62,2-95,4) olarak hesaplandı. Ancak 4 bölgede LAP olanlarda OS=62,1 ayken (%95 CI=23,8-100,3) , 5 bölgede LAP olanlarda 72,2 ay (%95 CI=0-158;  $p<0,001$ ) olduğu görüldü.



**Şekil 4.11 ECOG ve Total Sağkalım**

Hastaların Binet evresine göre total sağ kalım süresine bakıldığında evreye göre sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Binet Evre A olan hastalarda ortanca OS:136,9 ay olarak hesaplanırken; Binet Evre B olan hastalarda 107,3 ay (CI:67,8-146,7,  $p<0,05$ ), Binet Evre C olan hastalarda ise 63,7 ay (CI:59,5-67,8 ay,  $p<0,05$ ) olarak hesaplandı.

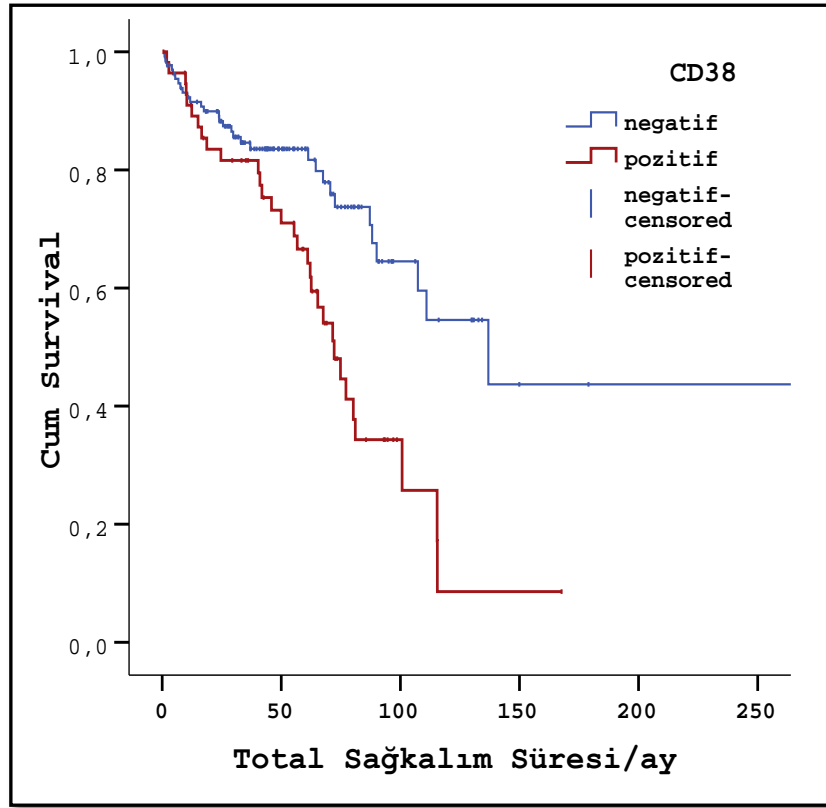


**Şekil 4.12 Binet Evresi ve Total Sağkalım Süresi**

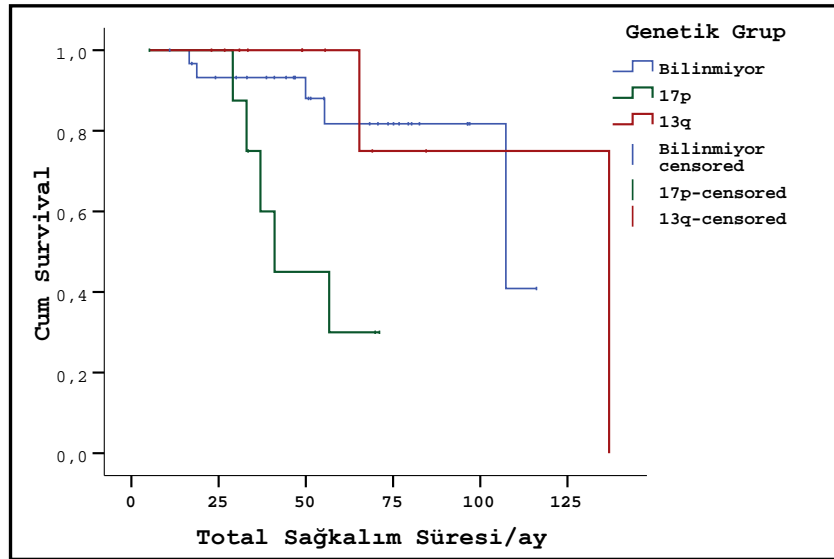
CD 23 negatifliği ve total sağkalım süresi arasındaki ilişki incelendiğinde CD 23 pozitif olanlarda OS:107,3ay (%95 CI:83,6-130,9,  $p<0,05$ ), CD23 negatif olanlarda OS:63 ay (%95 CI:7,7-119ay,  $p<0,05$ ) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

CD 38 pozitifliği ve total sağkalım süresi incelendiğinde CD38 pozitif olanlarda ortalama OS: 72,2 ay (CI:60,3-84 ay  $p=0,001$ ), CD38 negatif olanlarda ise 136,9ay (CI:93,3-180,5ay,  $p=0,001$ ) olarak hesaplandı. CD38 pozitifliğinin OS'ı olumsuz etkilediği görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Şekil 4.13).

FISH ile genetik risk incelemesi yapılan hastaların 17p ve 13q delesyon pozitifliği ve total sağkalım süresi incelendiğinde 17p delesyonu olanlarda ortalama OS:41,03 ay (%95 CI:31,1-50,9 ay,  $p<0,05$ ) iken 17p delesyonu saptanmayanlarda 136,9 ay ve 13q delesyonu olanlarda 136,9 ay (güven aralığı hesaplanamadı;  $p<0,05$ ) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Şekil 4.14).

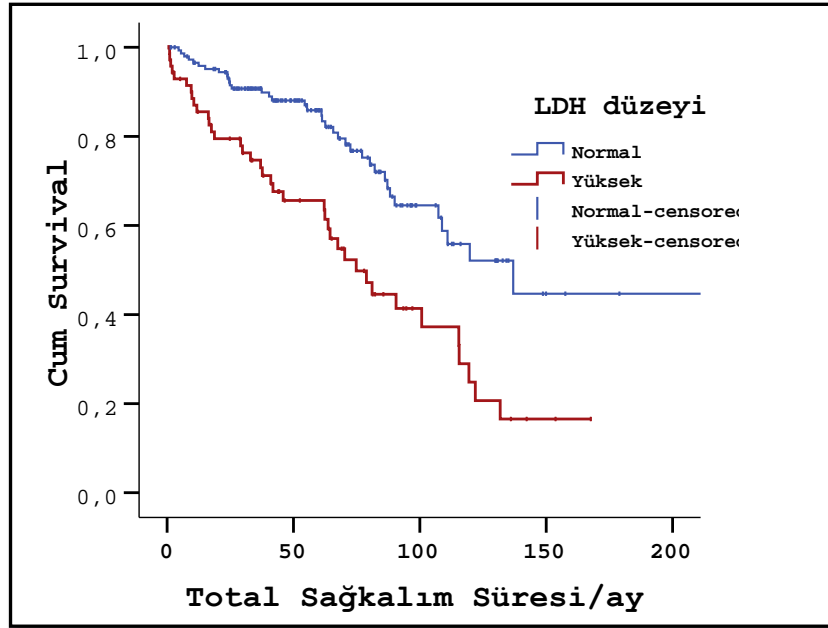


Şekil 4.13. CD38 Pozitifliği ve Total Sağkalım



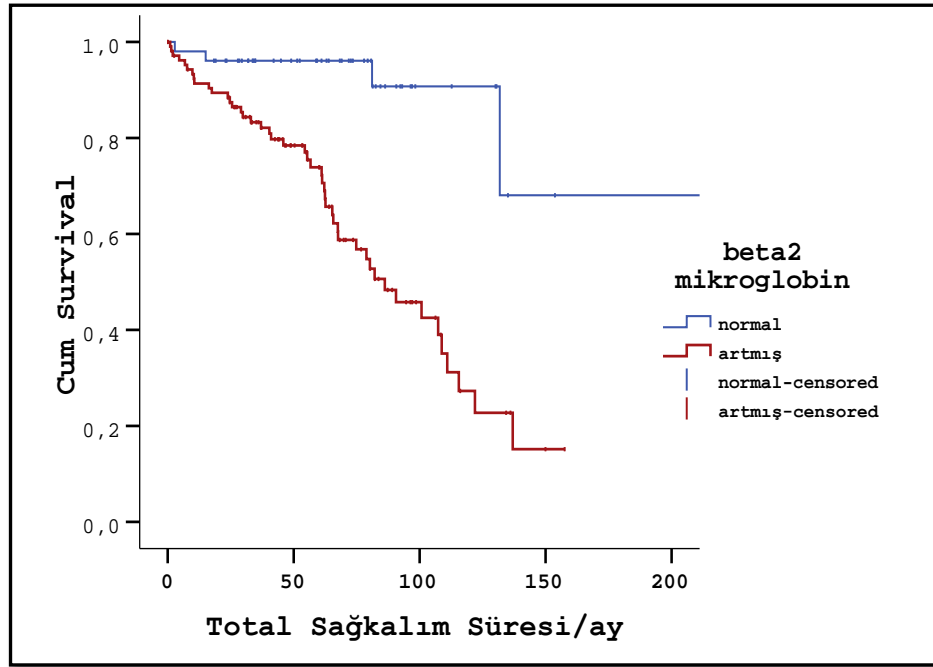
Şekil 4.14. 13q ve 17p Pozitifliği ve Total Sağkalım Süresi

LDH pozitifliğine göre total sağkalım incelendiğinde LDH seviyesi yüksek olan hastalarda total sağkalım süresinin kısalmış olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). LDH düzeyi yüksek olanlarda ortalama OS: 74,8 ay (%95 CI:56-92), LDH normal olanlarda ortalama OS:136,9 ay (%95 CI:94-179) olarak hesaplandı (Şekil 4.15).

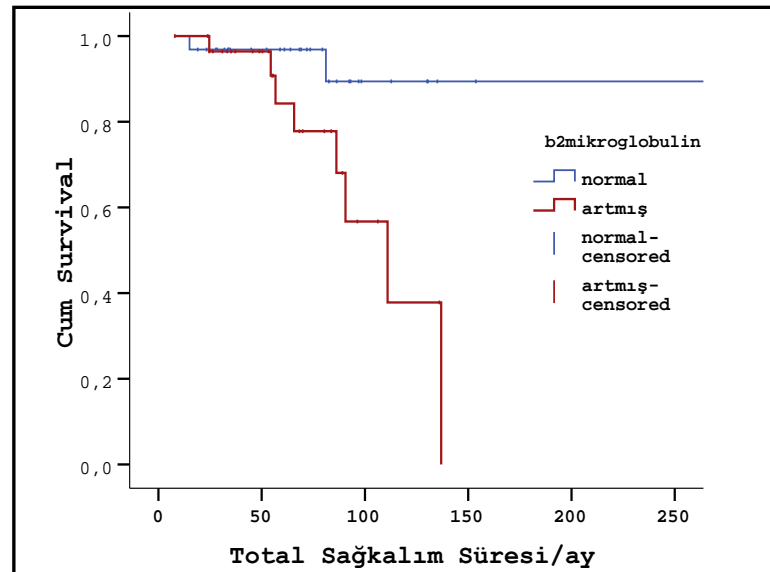


**Şekil 4.15. LDH ve Total Sağkalım Süresi**

$\beta 2$  mikroglobulin yüksekliği ve total sağkalım ilişkisi incelendiğinde  $\beta 2$  mikroglobulin düzeyi yüksek olan hastalarda OS düşük bulundu (ortanca OS:86,1 ay, %95 CI:63,3-109;  $p<0,001$ ).  $\beta 2$  mikroglobulin düzeyi normal-düşük olanlarda ise ortancaya ulaşamadığı için OS ortancası hesaplanamadı (Şekil 4.16). Binet evre A olan hastalarda  $\beta 2$  mikroglobulin düzeyi yüksek saptanan hastaların normal  $\beta 2$  mikroglobulin düzeyi olan hastalara göre sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu görüldü; sırasıyla ortanca OS:110,9 ay (%95 CI=72,2-149,6 ay), ve ortanca OS> 200 ay;  $p=0,012$  (Şekil 4.17).



**Şekil 4.16.  $\beta$ 2 Mikroglobin ve Total Sağkalım Süresi**



**Şekil 4.17. Binet Evre A Olan Hastalarda  $\beta$ 2mikroglobulin Düzeyi ve Sağkalım**

Hepatomegali ve splenomegali saptanan hastalarda OS'in daha kısa olduğu görüldü ( $p < 0,001$ ). Hepatomegalisi olan hastaların ortanca OS: 63,7 ay (%95CI:52,5-74,8), olmayanların ise ortanca OS: 119,4 ay (%95 CI:94-144) olarak bulundu ( $p < 0,001$ ). Splenomegalisi olan hastaların ortanca OS: 67,6 ay (%95 CI:50,3-84,8)

iken splenomegali olmayanlarda 136,9 ay (%95 CI:102,3-171,5) olarak saptandı (p<0,001).

Hastaların izlemi süresince gelişen otoimmün hemolitik anemi (OİHA) ve immün trombositopeni (İTP)'nin total yaşam süresine etkisi incelendiğinde OİHA gelişen hastalarda ortanca OS:90,6 ay (%95 CI:25,5-155,6), OİHA gelişmeyen hastalarda ortanca OS: 110,9 ay (%95 CI:97,3-124,5, p>0,05) olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. İTP gelişen hastalarda ise ortanca OS:70,5 ay (%95 CI: 48,3-92,8), İTP gelişmeyenlerde 115,4 ay (%95 CI:102,9-127,9, p<0,05) olarak hesaplandı (Bkz.Tablo 4.5 ). İTP gelişenlerde total sağkalımın daha kısa olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Cinsiyet, hipogamaglobulinemi, FMC-7 pozitifliği ve ek kronik hastalık ile total sağkalım ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tanı yaşı ( $\leq 65$ ,  $>65$ ), tanıdaki LDH yüksekliği,  $\beta 2$  mikroglobulin yüksekliği, kemik iliği patolojisi, CD38 pozitifliği ve Rai evresi ile total sağkalım ilişkisinin çok-değişkenli (multivariate) analizinde yalnızca ileri yaşın diğer parametrelerden bağımsız olarak total sağkalım süresini olumsuz olarak etkilediği görüldü (p<0,05).  $\beta 2$  mikroglobulin, Rai evresi ve kemik iliği tutulum paterni ile sağkalım ilişkisinin çok değişkenli analizinde ise  $\beta 2$  mikroglobulin yüksekliğinin evre ve kemik iliği tutulumundan bağımsız olarak sağkalımı olumsuz etkilediği görüldü (p<0,05).

#### **4.4 Uygulanan Tedaviler, Endikasyonları ve Yanıt Durumları**

Hastaların almış oldukları tedaviler incelendiğinde; 85 (%34,7) hastanın hiç tedavi almamış olduğu, 78 (%31,8) hastanın sadece bir basamak tedavi aldığı, 37 (%15,1) hastanın 2 basamak tedavi aldığı, 17 (%6,9) hastanın 3 basamak tedavi aldığı, 12 (%4,9) hastanın 4 basamak tedavi aldığı ve 8 (%3,2) hastanın da 5 basamak ve üzeri tedavi aldığı görüldü. Sonuç olarak 152 (%62,1) hastanın tedavi almış olduğu görüldü. 8 (%3,2) hastanın ise tedavi bilgilerine ulaşamadı.

Hastaların ilk sıra aldıkları tedaviler incelendiğinde fludarabin monoterapisi alan 21 hasta (%13,9), klorambusil (monoterapi-veya steroidle kombine) alan 72 hasta (%47,4), CHOP/COP alan 9 hasta (%5,9) , fludarabin kombine rejim alan (siklofosamid, mitokasantron veya steroidle) 30 hasta (%19,7) ve FCR alan 14 hasta (%9,3) olduğu görüldü. Hastalardan 6'sının (%3,9) ise R-CHOP/R-COP, radyoterapi

ve PUVA tedavisi (cilt tutulumu nedeniyle) aldığı görüldü. Ancak bu 6 hastanın verileri sağkalım analizi ve yanıt oranlarının analizine dahil edilmedi.

İlk sıra tedavi ve tedaviye yanıtlar incelendiğinde klorambusil ve CHOP-COP ile tam yanıt oranlarının düşük olduğu, FCR ve FC ile tam yanıt oranlarının yüksek olduğu görüldü (p=0,005) (Tablo 4.6). 22 hastanın yanıt değerlendirilmesi yapılamadı (takibe gelmeyen veya tedavisi devam eden hastalar). FCR ile total yanıt oranı (ORR) %85,7, FC ile ORR %80, klorambusille ORR %55,6, fludarabinle ORR %56,7, COP/CHOP ile ORR %33,3 olarak saptandı.

**Tablo 4.6. Birinci Sıra Tedavi ve Yanıt İlişkisi**

TEDAVİ		YANIT					
		YD	PR	CR	ORR	PD	Toplam
<b>1 .Fludarabin</b>	n	3	8	6	14	4	21
	%	%14,3	%38,1	%28,6	%56,7	%19,0	%100,0
<b>2 .Klorambusil</b>	n	14	39	1	40	18	72
	%	%19,4	%54,2	%1,4	%55,6	%25,0	%100,0
<b>3 .COP-CHOP</b>	n	2	3	0	3	4	9
	%	%22,2	%33,3	%0,0	%33,3	%44,4	%100,0
<b>4.F kombine-FC,FND</b>	N	2	17	7	24	4	30
	%	%6,7	%56,7	%23,3	%80	%13,3	%100
<b>5 .FCR-FR</b>	N	1	8	4	12	1	14
	%	%7,1	%57,1	%28,6	%85,7	%7,1	%100

PR:Kısmi Yanıt; CR:Tam Yanıt ; PD:İlerleyici Hastalık ; YD: Yanıt Değerlendirilemedi ;  
CVP:Siklofosamid-Vinkristin-Prednisolon; CHOP:Siklofosamid-Adriamisin-Vinkristin-Prednisolon; FCR:Fludarabin-Siklofosamid-Rituximab; FC:Fludarabin-Siklofosamid;  
FND:Fludarabin-Mitoksantron-Deksametazon,

FISH ile 17p delesyonu saptanan 9 hastanın 7'sinin (%87,8) tedavi almış olduğu (1 hasta tek basamak tedavi 6 hasta 2 basamak ve üzeri tedavi); tedavi alan hastaların ilk sıra tedavi sonrası yanıtlarına bakıldığında ise 3 hastada PD, 3 hastada ise PR elde edildiği görüldü (FC ve FCR alan hastalar) (Tablo 4.7). 17p delesyonu ile Richter transformasyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında ise 17p delesyonu olanlarda Richter transformasyonu gelişen hasta saptanmadı. Ancak hastaların son durumuna bakıldığında 5 (%55,6) hastanın exitus olduğu görüldü.

**Tablo 4.7. del 17p ile 1. Basamak Tedaviye Yanıt ve Takip Sonu Durum İlişkisi**

del 17p	Tedavi Yanıtı				Son Durum					
		YD	PR	CR	PD	PR	SD	Exitus	CR	PD
<b>Pozitif</b>	<b>n</b>	1	2	1	3	0	3	5	1	0
	<b>%</b>	14,3	28,6	14,3	42,8	0	33,3	55,6	11,1	0
<b>Negatif</b>	<b>n</b>	2	18	4	2	8	21	5	2	1
	<b>%</b>	7,7	69,2	15,4	7,7	21,6	56,8	13,5	5,4	2,7
<b>p</b>		<i>p=0,099</i>				<i>p=0,056</i>				
YD:yanıt değerlendirilemedi; PR:kısmi yanıt; CR:tam yanıt; PD:progresif hastalık; SD: stabil hastalık										

İlk sıra tedavi alanlarda tedavi endikasyonlarına bakıldığında 11 (%7,2) hastaya B semptomu, 49 (%34,2) hastaya lenfosit katlanma zamanının kısa olması, 21 (%13,8) hastaya evre 3 hastalık, 22 (%14,5) hastaya evre 4 hastalık, 28 (%18,4) hastaya artan ve büyüyen LAP, 8 (%5,3) hastaya dirençli hemolitik anemi, 1 (%0,7) hastaya prolenfositik transformasyon, 7 (%4,6) hastaya ektranodal tutulum olması ve 2 (%1,3) hastaya masif splenomegali nedeniyle tedavi başlanmış olduğu görüldü.

İkinci sıra tedavide kullanılan ajanlar ise; 17 (%22,9) hastada fludarabin monoterapi, 19 (%25,7) hastada klorambusil, 6 (%8,1) hastada CVP-CHOP, 15 (%20,3) hastada fludarabin kombine rejimler, 7 (%9,5) hastada FCR, 7 (%9,5) hastada R-CHOP/R-COP rejimi kullanılmış olduğu; 2 (%2,7) hastaya ise bası yapan LAP ve masif splenomegali nedeniyle radyoterapi verildiği, 1 (%1,3) hastaya ise yalnızca steroid verildiği görüldü. Tedaviye göre yanıt durumuna bakıldığında ise



kullanılan tedavi rejimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi (Tablo 4.8). FCR ile ORR %57,2 saptanırken, fludarabin ile ORR %64,3 saptandı.

**Tablo 4.8. İkinci Sıra Tedavi ve Yanıt İlişkisi**

TEDAVİ	YANIT						
	YD	PR	CR	ORR	PD	Total	
<b>Fludarabin</b>	n	2	10	1	11	4	17
	%	%11,8	%58,8	%5,9	%64,3	%23,5	%100,0
<b>Klorambusil</b>	N	6	7	2	9	4	19
	%	%31,6	%36,8	%10,5	%47,3	%21,1	%100,0
<b>CVP-CHOP</b>	n	2	2	0	2	2	6
	%	%33,3	%33,3	%0	%33,3	%33,3	%100,0
<b>F kombine; FC,FND</b>	n	3	5	2	7	5	15
	%	%20,0	%33,3	%13,3	%46,6	%33,3	%100
<b>FCR</b>	n	1	1	3	4	2	7
	%	%14,3	%14,3	%42,9	%57,2	%28,6	%100,0
<b>RCHOP,RCOP</b>	n	2	2	1	3	2	7
	%	%28,6	%28,6	%14,3	%42,9	%28,6	%100,0

PR:Kısmi Yanıt; CR:Tam Yanıt ; PD:İlerleyici Hastalık; YD: Yanıt Değerlendirilemedi  
CVP:Siklofosfamid-Vinkristin-Prednisolon; CHOP:Siklofosfamid-Adriamisin-Vinkristin-Prednisolon;  
FCR:Fludarabin-Siklofosfamid-Rituximab; FC:Fludarabin-Siklofosfamid;  
FND:Fludarabin-Mitoksantron-Deksametazon; R-COP:Rituximab-Siklofosfamid-Vinkristin-Prednisolon ; R-CHOP:Rituximab-Siklofosfamid-Adriamisin-Vinkristin-Prednisolon

İkinci sıra tedaviye başlama endikasyonlarına bakıldığında 11(%15,1) hastaya LDT kısalığı, 3 (%4,1) hastaya Richter transformasyonu, 8 (%11) hastaya evre 3 hastalık, 7 (%9,2) hastaya evre 4 hastalık, 2 (%2,7) hastaya masif splenomegali, 9 (%12,3) hastaya immüsitopeni, 15 (%20,5) hastaya progresif hastalık, 10 (%13,7) hastaya artan LAP,7 (%9,6) hastaya ektranodal tutulum, 1 (%1,4) hastaya ise idame tedavi amacıyla verildiği görüldü.

Üçüncü sıra tedavide ise fludarabin monoterapi 5 (%13,5) hastaya, klorambusil 6 (%16,2) hastaya, COP-CHOP rejimi 5 (%13,5) hastaya, fludarabin kombine rejim (FC, FND) 6 (%16,2) hastaya, FCR 5 (%13,5) hastaya, alemtuzumab 3 (%8,1) hastaya, R-CHOP-R-COP 2 (%5,5) hastaya, ofatumumab 1 (%2,7) hastaya, R-HDMPZ ise 1 (%2,7) hastaya verilmiş olduğu, 3 (%8,1) hastaya ise melfalan-splenektomi-steroid tedavileri verildiği görüldü.

Üçüncü sıra tedavinin; 7 (%19,3) hastaya LDT kısalığı, 1(%2,1) hastaya Richter transformasyonu, 2 (%5,3) hastaya evre 3 hastalık, 1 (%2,1) hastaya evre 4 hastalık, 11 (%30,6) hastaya artan LAP, 12 (%33,3) hastaya progresif hastalık, 2 (%5,3) hastaya ektranodal nodüler tutulum, 1 (%2,1) hastaya ise idame tedavi nedeniyle başlandığı görüldü. Alemtuzumab alan üç hastanın da progresif hastalık nedeniyle tedavi aldığı, ofatumumab alan bir hastanın ise idame tedavi amacıyla tedavi aldığı görüldü.

Dördüncü basamak tedavide; 3 (%15) hastaya fludarabin monoterapi, 1 (%5) hastaya klorambusil, 4 (%20) hastaya CHOP/COP, 1 (%5) hastaya fludarabin kombine rejimler, 2 (%10) hastaya FCR, 4 (%20) hastaya R-CHOP-R-COP, 1 (%5) hastaya alemtuzumab, 1 (%5) hastaya radyoterapi, 1 hastaya (%5) R-HDMPZ , 2 (%10) hastaya ise steroid verildiği görüldü. Tedavi endikasyonlarının ise 9 (%47,4) hastada progresif hastalık, 4 (%21,1) hastada artan LAP, 2 (%10,5) hastada evre 4 hastalık, 1 (%5,3) hastada idame tedavi, 1 (%5,3) hastada ektranodal tutulum, 1 (%5,3) hastada ise LDT kısalığı ve 1 (%5,3) hastada ise Richter transformasyonu olduğu görüldü. Alemtuzumab alan bir hastanın progresif hastalık nedeniyle tedavi aldığı görüldü.

5.basamak tedavide; 2 (%25) hastaya klorambusil, 1 (%12,5) hastaya fludarabin kombine rejim, 1 (%12,5) hastaya FCR, 2 hastaya R-CHOP (%25), 2 (%25) hastaya ise R-HDMPZ verildiği, tedavi endikasyonlarının ise 1 (%12,5) hastada immünsitopeni, 1 (%12,5) hastada evre 4 hastalık, 6 (%75) hastada ise progresif hastalık olduğu görüldü.

6. sıra tedavide ise; 1 (%25) hastaya klorambusil, 1 (%25) hastaya fludarabin tek başına ve 2 (%50) hastaya ise R-CHOP verilmiş olduğu ve bu hastaların hepsine progresif hastalık nedeniyle tedavi başlandığı görüldü.

**Tablo 4.9 Kullanılan Tedavi Rejimlerinin Dağılımı**

<b>Tedavi</b>		<b>1.Sıra</b>	<b>2. Sıra</b>	<b>3. Sıra</b>	<b>4. Sıra</b>	<b>5. Sıra</b>	<b>6. Sıra</b>
<b>Fludarabin</b>	n	21	17	5	3	0	1
	%	%13,9	%22,9	%13,5	%15	%0	%25
<b>Klorambusil</b>	n	72	19	6	1	2	1
	%	%47,4	%25,7	%16,2	%5	%25	%25
<b>CHOP/COP</b>	n	9	6	5	4	0	0
	%	%5,9	%8,1	%13,5	%20	%0	%0
<b>FC-FND</b>	n	30	15	6	1	1	0
	%	%19,7	%20,3	%16,2	%5	%12,5	%0
<b>FCR</b>	n	14	7	5	2	1	0
	%	%9,3	%9,5	%13,5	%10	%12,5	%0
<b>R-CHOP/ R-COP</b>	n	2	7	2	4	2	2
	%	%1,3	%9,5	%5,5	%20	%25	%50
<b>Alemtuzumab</b>	n	0	0	3	1	0	0
	%	%0	%0	%8,1	%5	%0	%0
<b>Ofatumumab</b>	n	0	0	1	0	0	0
	%	%0	%0	%2,7	%0	%0	%0
<b>R-HDMPZ</b>	n	0	0	1	1	2	0
	%	%0	%0	%2,7	%5	%25	%0
<b>Radyoterapi</b>	n	3	2	0	1	0	0
	%	%1,9	%2,7	%0	%5	%0	%0
<b>Diğer*</b>	n	1	1	3	2	0	0
	%	%0,6	%1,3	%8,1	%10	%0	%0
<b>Total</b>	n	152	74	37	20	8	4
	%	%100	%100	%100	%100	%100	%100

CVP:Siklofosfamid-Vinkristin-Prednisolon; CHOP:Siklofosfamid-Adriamisin-Vinkristin-Prednisolon; FCR:Fludarabin-Siklofosfamid-Rituximab; FC:Fludarabin-Siklofosfamid; FND:Fludarabin-Mitoksantron-Deksametazon; R-COP:Rituximab-Siklofosfamid-Vinkristin-Prednisolon; R-CHOP:Rituximab-Siklofosfamid-Adriamisin-Vinkristin-Prednisolon; R-HDMPZ: Rituximab-yüksek doz metilprednisolon; \*: PUVA tedavisi, steroid,melfalan

Hastaların yaş gruplarına göre verilen birinci sıra tedaviye bakıldığında 65 yaş üstünde daha çok klorambusil tercih edildiği (>65 yaşta %65,1,<65 yaşta %37,3), 65 yaş altında ise fludarabin kombine rejimler (>65 yaşta %4,8,<65 yaşta %32,5) ve

FCR (>65 yaşta %3,2, <65 yaşta %14,5) tercih edildiği görüldü ( $p<0,001$ ) (tablo4.10).

**Tablo 4.10 Yaş Gruplarına Göre Verilen Birinci Basamak Tedaviler**

TEDAVİ		Yaş grubu		
		≤65	>65	Toplam
<b>Fludarabin</b>	n	9	12	21
	%-yaş grubu içinde	%10,8	%19	%14,4
<b>Klorambusil</b>	n	31	41	72
	%-yaş grubu içinde	%37,3	%65,1	%49,3
<b>COP-CHOP</b>	n	4	5	9
	%-yaş grubu içinde	%4,8	%7,9	%6,2
<b>Fludarabin kombine rejim</b>	n	27	3	30
	%-yaş grubu içinde	%32,5	%4,8	%20,5
<b>FCR</b>	n	12	2	11
	%-yaş grubu içinde	%14,5	%3,2	%9,6
<b>Toplam</b>	n	83	63	146
	% yaş grubu içinde	%100	%100	%100

FCR:Fludarabin-Siklofosfamid Rituximab ; COP:Siklofosfamid-Vinkristin-Prednisolon,  
CHOP:Siklofosfamid-Adriamisin-Vinkristin-Prednisolon.

65 yaş üstünde verilen tedavilerin yanıt oranlarına bakıldığında ise fludarabinle ORR%83 (CR%33,3) iken; klorambusille ORR%56,1 (CR%2,4) olarak saptandı. Diğer tedavileri alan 65 yaş üstü hasta sayısı az olması nedeniyle yanıt oranları değerlendirilmedi.

65 yaş ve altında tedaviye başlanan hastalarda tedaviye göre yanıt oranlarına bakıldığında ise FCR ile %88,3 ORR (%33,3 CR) elde edilirken, FC ile %77,8 ORR (%22,2), ve klorambusille %54,8 ORR (%0 CR) elde edildiği görüldü. Ancak tedaviler arasında yanıt oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (CHOP ve Fludarabin alan hasta sayısının azlığı nedeniyle yanıt oranları değerlendirilmedi).

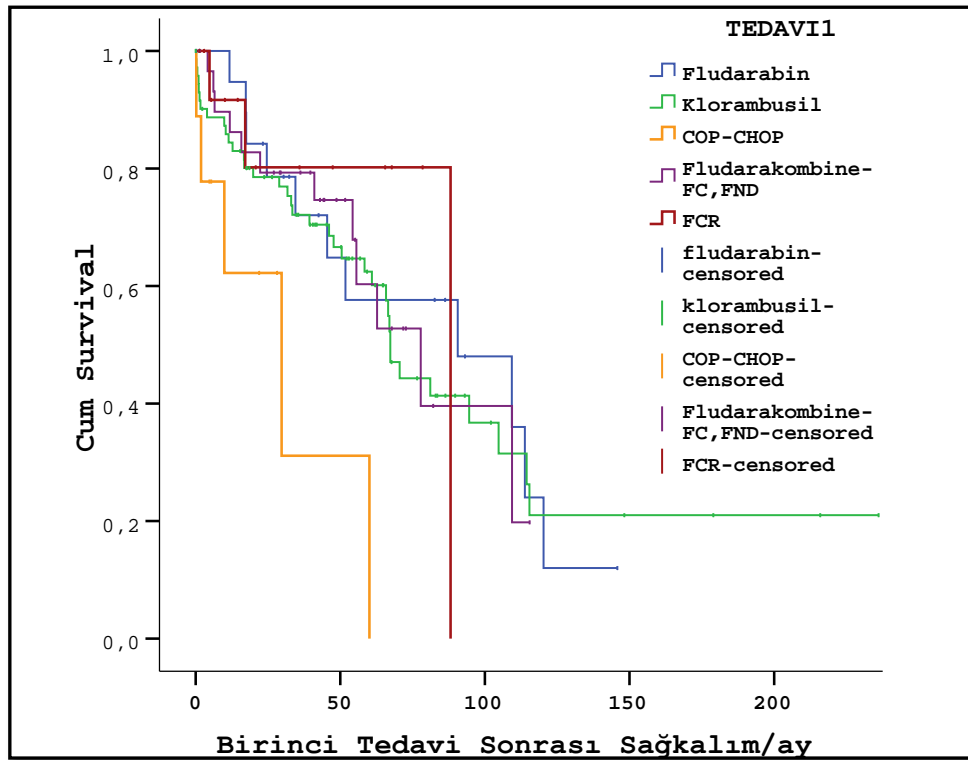
#### 4.5 Tedaviye Göre Sağkalım Analizi

Hastaların birinci basamak tedavi sonrası yaşam süresine bakıldığında ortalama OS=41,5 ay olarak hesaplandı (SD=41,09). Birinci basamak tedavi sonrası yaşam süresi ile ilk basamak tedavide kullanılan kemoterapötikler arasındaki ilişki incelendiğinde tedavi şekli ile tedavi sonrası yaşam süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,096$ ) (Şekil 4.18) (bkz Tablo 4.11). Fludarabin monoterapi alanlarda OS=90,6 ay (%95 CI=19,5-161,6 ay), klorambusil alanlarda OS=67,3 ay (%95 CI=62,2-72,3ay), COP/CHOP alanlarda OS=29,7ay (%95 CI=0,08-59,3ay), fludarabin kombine rejimleri alanlarda OS=77,8ay (%95 CI=47-108,6ay), FCR alanlarda ise OS=88,13 ay (%95 CI=52,7-88,3ay,  $p>0,005$ ) olarak hesaplandı. FCR ile diğer rejimler tek tek değerlendirildiğinde sadece CHOP/COP rejimi ile FCR arasında OS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı, FCR alan hastalarda CHOP/COP alan hastalara göre daha uzun OS saptandı ( $p<0,05$ ).

65 yaş üzeri verilen tedavi rejimlerine göre total sağkalıma bakıldığında ise klorambusille OS=50,5 ay (595 CI=33,4-67,5), fludarabinle OS=109,3 ay (%95 CI=22,5-196) olarak saptandı, ancak tüm tedavi rejimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ).

Genç hastalarda ( $\leq 65$ ) ise tedavi protokollerine göre total sağkalıma bakıldığında tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Yapılan univariate analizde genetik grup ve  $\beta 2$  mikroglobin düzeyi ile birinci tedavi sonrası OS arasında anlamlı ilişki saptandı. 17p delesyonu olanlarda ortalama sağkalım: 28,9 ay (CI:17,5-40,2,  $p=0,001$ ), 13q delesyonu olanlarda ortalama sağkalım:109,3 ay ( $p<0,001$ ) olarak hesaplandı.  $\beta 2$  mikroglobin düzeyi normal-düşük olanlarda ortalama sağkalım ortancaya ulaşamadığı için hesaplanamadı, yüksek olanlarda ise ortalama sağkalım: 67 ay (CI:46,2-87,7,  $p=0,001$ ) olarak hesaplandı. Ancak bu faktörlerin dahil edildiği multivariate analizde hiçbirinin bağımsız olarak birinci tedavi sonrası OS'yi etkilemediği görüldü.



**Şekil 4.18. Birinci Basamak Tedavi ve Tedavi Sonrası Yaşam Süresi**

CD38 düzeyi, LDH yüksekliği, kemik iliği patolojisi ve başlangıç B semptomu varlığı ile birinci tedavi sonrası total sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

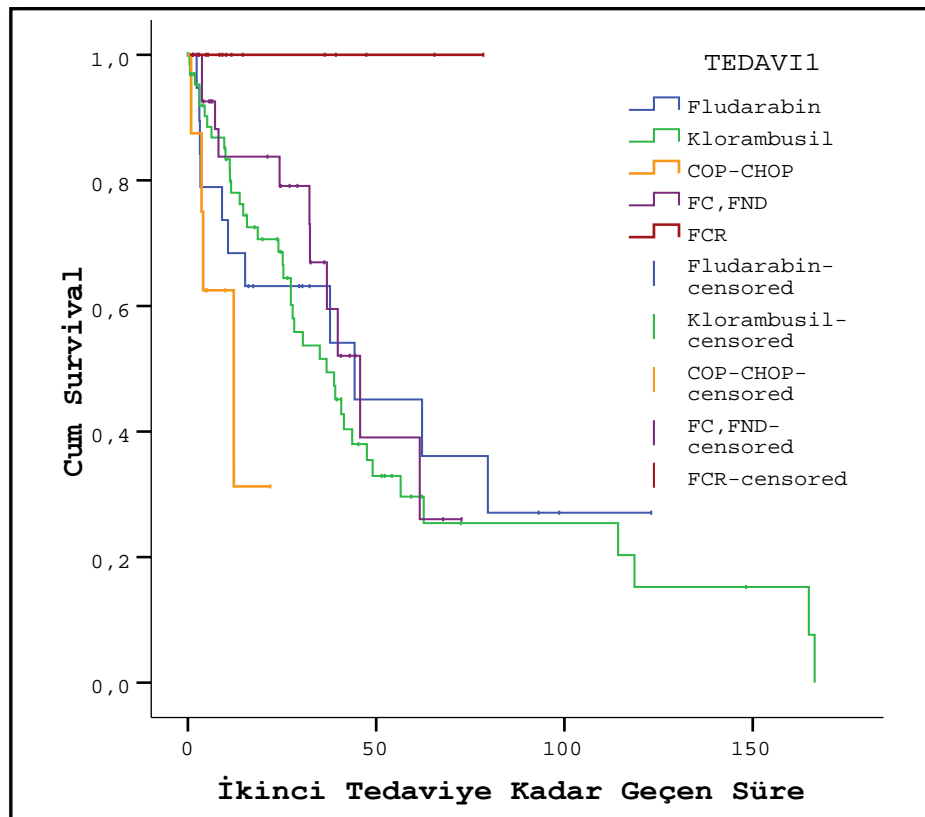
Hastaların birinci basamak tedavi sonrası tedavisiz sağkalım sürelerine bakıldığında (TTNT1) ortanca:18,1 ay (SD: 31,9) olduğu görüldü.

Birinci basamak tedavide kullanılan ajanlar ile birinci basamak sonrası TTNT1 ilişkisi incelendiğinde FCR alan hastaların ikinci tedaviye ihtiyaç duymadığı görüldü ve FCR'ye göre diğer protokollerin uygulanması ile birinci tedavi sonrası TTNT1'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,01$ ) (Şekil 4.19) Klorambusille TTNT1=35 ay (%95 CI=23,7-49,9), fludarabin monoterapi alanlarda TTNT1=37,7 ay (%95 CI=0-89 ay), fludarabin kombine rejim alanlarda TTNT1=45,7 ay (%95 CI=33,4- 58,06 ay) ve COP/CHOP alanlarda TTNT1=12,2 ay (%95 CI=0,1-24,2 ay) olarak hesaplandı, ancak FCR alan hastalarda ikinci bir tedavi alan hasta olmadığı için ortancaya ulaşılamadı, TTNT1 OS'ye eşit saptandı (88,13 ay) (Tablo 4.11)

Tablo 4.11 Birinci Basamak Tedavi ile Tedavi Sonrası OS ve TTNT1 İlişkisi

Tedavi	OS/ay	p	TTNT1/ay	p
<b>Fludarabin monoterapi</b>	90,6		37,7	
<b>Klorambusil</b>	67,3	$p=0,096$	35	$p=0,011$
<b>COP-CHOP</b>	29,7		12,2	
<b>Fludarabin kombine</b>	77,8		45,7	
<b>FC,FND</b>				
<b>FCR</b>	88,13		*88,13	

\*: İkinci tedavi alan hasta olmadığı için ortanca tedavisiz sağkalım total sağkalıma eşit kabul edildi.  
CVP:Siklofosamid-Vinkristin-Prednisolon; CHOP:Siklofosamid-Adriamisin-Vinkristin-Prednisolon;  
FCR:Fludarabin-Siklofosamid-Rituximab; FC:Fludarabin-Siklofosamid;  
FND:Fludarabin-Mitoksantron-Deksametazon; OS: Birinci tedavi sonrası total sağkalım;  
TTNT1: Birinci tedaviden ikinci tedaviye kadar geçen süre



Şekil 4.19. Birinci Basamak Tedavi Protokolleri ve TTNT1

Genç (65 yaş ve altı) hastalarda verilen tedavilere göre TTNT1 ilişkisi incelendiğinde ise FCR ile >80 ay iken, FC ile 45,7 ay klorambusil ile 36,8 ay olarak hesaplandı ( $p<0,05$ ). FCR alan hastaların ikinci tedaviye ihtiyacı olmadığı görüldü.

$\beta 2$  mikroglobin yüksek olanlarda ( $p=0,006$ ) birinci basamak tedavi sonrası TTNT1'in kısa olduğu görüldü. Ancak LDH yüksekliği, genetik grup ve CD38 pozitifliği ile TTNT1 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

İkinci tedavi sonrası TTNT2'ye bakıldığında ortalama sürenin 10,4 ay ( $SD=15,8$ ) olduğu görüldü. İkinci basamak tedavi ile TTNT2 arasındaki ilişki incelendiğinde tedavi protokollerine göre TTNT2'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak CHOP-COP ve R-CHOP/R-COP rejimleri alan hastaların TTNT2 süresinin daha kısa olduğu görüldü (sırayla ortalama 7,4 ve 5,06 ay), fludarabin kombine rejim alan hastaların ise TTNT2 süresinin daha uzun olduğu görüldü (ortanca TTNT1=31,9 ay, %95 CI: 10,1-53,7) (Şekil 4.20) (Tablo 4.12).

CVP-CHOP, R-CHOP ve R-COP gibi rejimlerin daha agresif seyreden hastalarda kullanılması nedeniyle böyle bir fark olduğu görüldü.

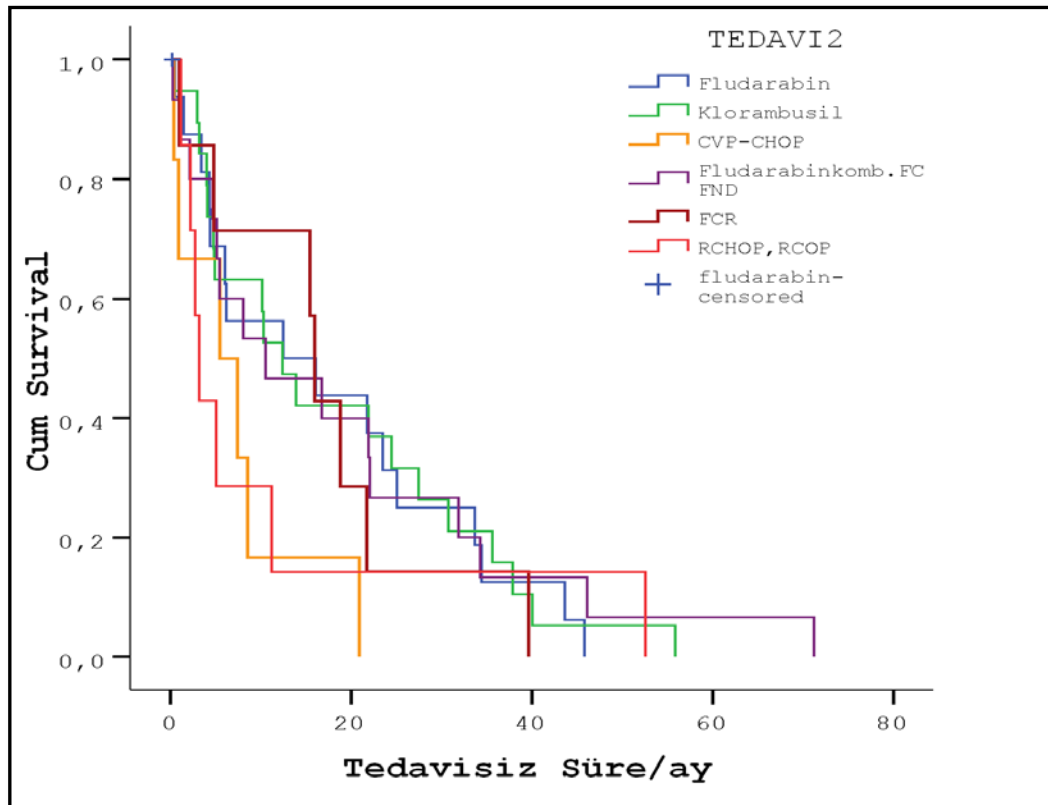
İkinci basamak tedavi sonrası total sağkalıma bakıldığında ise ortanca OS2'nin 22,01 ay olduğu ( $SD=15,8$ ) ve tedaviler arasında OS2 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 4.12). Fludarabin monoterapi alanlarda OS=46,3 ay (%95 CI=40-52,6ay), COP/CHOP alanlarda OS=8,03 ay (%95 CI=0-17,19 ay), FCR alanlarda ise OS= 25,1 ay (güven aralığı hesaplanamadı) olduğu görüldü.



Tablo 4.12. İkinci Basamak Tedavi ile Tedavi Sonrası OS ve TTNT2 İlişkisi

Tedavi	OS/ay	p	TTNT2/ay	p
Fludarabin	46,3		25,1	
Klorambusil	39,6		27,5	
COP-CHOP	8,03		7,43	
Fludarabin kombine	34,3	$P=0,052$	31,9	$P=0,443$
<b>FC-FND</b>				
FCR	25,1		18,8	
R-COP,R-CHOP	38,3		5,06	

TTNT2: Üçüncü tedaviye kadar geçen süre, OS2: İkinci tedavi sonrası sağkalım  
 CVP:Siklofosfamid-Vinkristin-Prednisolon; CHOP:Siklofosfamid-Adriamisin-Vinkristin-Prednisolon;  
 FCR:Fludarabin-Siklofosfamid-Rituximab; FC:Fludarabin-Siklofosfamid;  
 FND:Fludarabin-Mitoksantron-Deksametazon; R-COP:Rituximab-Siklofosfamid-Vinkristin-Prednisolon ;  
 R-CHOP:Rituximab-Siklofosfamid-Adriamisin-Vinkristin-Prednisolon



Şekil 4.20. İkinci Basamak Tedavi ve Sonraki Tedaviye Kadar Geçen Süre

#### 4.6.Tedavi Yan Etkileri ve Komplikasyonlar

Hastaların izleminde tedaviye bağlı gelişen uzamış sitopeni (tedavinin son küründen sonra  $\geq 3$  ay süren NCI toksisite derecesine göre 3-4. derece anemi, trombositopeni veya nötropeni) gelişimine bakıldığında ise birinci ve ikinci basamak tedavide uygulanan rejimler arasında uzamış sitopeni gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.13.Birinci Basamak Tedavi ile Uzamış Sitopeni İlişkisi**

Tedavi	Uzamış sitopeni				Total	
	Yok		Var		n	%
	N	%	n	%		
<b>Fludarabin tek başına</b>	19	%90,5	2	%9,5	21	%100
<b>Klorambusil</b>	64	%92,8	5	%7,2	69	%100
<b>FC,FND</b>	23	%82,1	5	%17,9	28	%100
<b>FCR</b>	14	%100	0	%0	14	%100
<b>CHOP-COP</b>	8	%88,9	1	%11,1	9	%100
<b>Toplam</b>	128	%90,7	13	%9,3	141	%100

COP:Siklofosfamid-Vinkristin-Prednisolon; FND:Fludarabin-Mitoksantron-Deksametazon

CHOP:Siklofosfamid-Adriamisin-Vinkristin-Prednisolon,

FC:Fludarabin-Siklofosfamid , FCR:Fludarabin-Siklofosfamid-Rituximab

İlk basamakta FCR alan hastaların hiçbirinde uzamış sitopeni gelişmezken, fludarabin monoterapisi alan hastaların %9,5'inde uzamış sitopeni geliştiği görüldü (Tablo 4.13). Ancak ikinci basamak tedavide FCR alan hastaların 4 (% 57,1)'ünde uzamış sitopeni geliştiği (Tablo 4.14) ve bu hastaların 3'ünün (%75) birinci basamak tedavide klorambusil aldığı, 1'inin (%25) ise birinci basamak tedavide Fludarabin-Siklofosfamid aldığı görüldü. Birinci basamak tedavi sonrası uzun süre takibe gelmemiş 5 hastanın (klorambusil alan 3, FC alan 2 hasta)verileri olmadığından analize dahil edilmedi. İkinci basamak tedavi sonrası kontrole gelmemiş 4 hastanın da verileri olmadığından analize dahil edilmedi.

**Tablo 4.14. İkinci Basamak Tedavi Sonrası Uzamış Sitopeni**

Tedavi	Uzamış Sitopeni					
	Yok		Var		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
<b>Fludarabin tek başına</b>	16	%94,1	1	%5,9	17	%100
<b>Klorambusil</b>	16	%100	0	%0	16	%100
<b>COP-CHOP</b>	5	%83,3	1	%16,7	6	%100
<b>FC,FND</b>	12	%80	3	%20	15	%100
<b>FCR</b>	3	%42,9	4	%57,1	7	%100
<b>R-CHOP,R-COP</b>	5	%83,3	1	%16,7	6	%100
<b>Toplam</b>	57	%78,4	10	%21,6	67	%100

COP:Siklofosfamid-Vinkristin-Prednisolon, R-COP:Rituximab-Siklofosfamid-Vinkristin-Prednisolon  
R-CHOP:Rituximab-Siklofosfamid-Adriamisin-Vinkristin-Prednisolon  
CHOP:Siklofosfamid-Adriamisin-Vinkristin-Prednisolon, FC:Fludarabin-Siklofosfamid;  
FCR:Fludarabin-Siklofosfamid-Rituximab; FND:Fludarabin-Mitoksantron-Deksametazon

#### 4.6.1 Birinci Basamak Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar

Birinci basamak tedavi sonrası gelişen komplikasyonlara (NCI toksisite kriterlerine göre 1-2. derece ve 3-4. derece anemi-nötropeni-trombositopeni, major ve minör enfeksiyon, ilaç reaksiyonu ve tümör lizis) bakıldığında 73 hastada (%57,9) tedaviye bağlı komplikasyon geliştiği görüldü.

FCR ve FC-FND alan tüm hastalara PCP açısından TMP-SMX ve herpes reaktivasyon öyküsü olan hastalara Herpes zoster açısından valasiklovir profilaksisi verildiği görüldü. Klorambusil, COP-CHOP alan hastaların hiçbirine profilaksi verilmediği, fludarabin monoterapi alan hastaların ise 5'ine (%26,3) profilaksi verildiği görüldü. Fludarabin alan hastaların 7'sinde (%35) enfeksiyöz komplikasyonların geliştiği bunlardan 3'ünde NPA, 3'ünde pnömoni 1 hastada ise minör enfeksiyon geliştiği, klorambusil alan hastaların 11'inde (%16,7; 5 pnömoni,3 NPA, 3 minör enfeksiyon), FC-FND alan hastaların 7'sinde (%25,9; 3 NPA,1 sellülit,1 zona,2 sepsis), FCR alan hastaların ise 6'sında (%42,9; 3 NPA, 2

pnömoni,1 dissemine zona) geliştiği görüldü. Birinci sıra tedaviler arasında enfeksiyöz komplikasyonun FCR ve Fludarabin alan hastalarda daha sık geliştiği görüldü ( $p<0,05$ ). FC alan ve sepsis gelişen hastalardan birinde hepatosplenik kandidiazis tespit edildiği, FCR alan hastalardan birinde ise PCP pnömonisi tespit edildiği görüldü. 14 hastanın ise verilerine ulaşılamadı (Tablo 4.15).

Gelişen hematolojik komplikasyonların; fludarabin alanların % 65'inde, klorambusil alanların %16,7'sinde, COP-CHOP alanların %85,7'sinde, FC-FND alanların %71,4'ünde ve FCR alanların %85,7'inde hematolojik komplikasyonların geliştiği görüldü. Klorambusil alan hastalarda diğer tedavilere göre daha az hematolojik komplikasyon geliştiği görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildi( $p<0,001$ ). Ancak 9 hastanın verilerine ulaşılamadı. Fludarabin alan hastaların 6'sında (%30), klorambusil alanların 3'ünde (%4,2), COP-CHOP alanların 2'sinde (%28,6) , FC-FND alanların 14'ünde (%50) ve FCR alanların 10'unda (%71,4) 3-4. derece nötropeni geliştiği görüldü (Tablo 4.15).

Birinci sıra tedaviler sonrası gelişen tümör lizis komplikasyonun; fludarabin alan 2 hastada (%10), klorambusil alan 2 hastada (%3,7), COP-CHOP alan 1 hastada (%14,3) ve fludarabin kombine rejim (FC) alan 1 hastada (%3,4) geliştiği, FCR alan hiçbir hastada tümör lizis gelişmediği görüldü. Tedaviler arası istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ( $p=0,445$ ).

Hastaların 1'inde (%7,1) rituximab'a karşı 1-2. derece alerjik reaksiyon, 1'inde (%7,1) ise anafilaksi gelişirken, klorambusil alan 2 (%3,6) hastada 1-2. derece alerjik reaksiyon, 1(%1,9) hastada ise anafilaksi geliştiği görüldü.

Yaş gruplarına göre birinci tedavi sonrası gelişen enfeksiyöz komplikasyonlar incelendiğinde  $\leq 65$  yaş grubundaki hastaların %17,9'unda,  $>65$  yaş grubundaki hastaların %36,7'sinde enfeksiyon geliştiği görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ) (Bkz. Tablo 4.16).

**Tablo 4.15. Birinci Sıra Tedavi Sonrası Gelişen Komplikeasyonlar**

<b>Komplikasyon</b>	<b>Fludarabin</b>	<b>KLB</b>	<b>COP- CHOP</b>	<b>FC- FND</b>	<b>FCR</b>
	n/%	n/%	n/%	n/%	n/%
<b>Hematolojik</b>	<b>13/65</b>	<b>12/16,7</b>	<b>6/85,7</b>	<b>20/71,4</b>	<b>12/85,7</b>
Anemi G.1-2	5/25	6/8,3	2/28,6	8/25	3/21,4
<b>Anemi G.3-4</b>	<b>2/10</b>	<b>1/1,4</b>	<b>1/14,3</b>	<b>1/3,6</b>	<b>1/7,1</b>
Nötropeni G.1-2	5/25	3/4,2	3/42,9	7/25	2/14,3
<b>Nötropeni G.3-4</b>	<b>6/30</b>	<b>3/4,2</b>	<b>2/28,6</b>	<b>14/50</b>	<b>10/71,4</b>
Trombositopeni G.1-2	3/15	0/0	2/28,6	2/7,1	2/14,3
<b>Trombositopeni G.3-4</b>	<b>2/10</b>	<b>3/4,2</b>	<b>1/14,3</b>	<b>2/7,1</b>	<b>1/7,1</b>
<b>P değeri</b>	<b><i>p&lt;0,001</i></b>				
<b>Enfeksiyon</b>	<b>7/35</b>	<b>11/16,7</b>	<b>5/71,4</b>	<b>7/25,9</b>	<b>6/42,9</b>
<b>Major</b>	<b>6/30</b>	<b>7/10,6</b>	<b>3/42,8</b>	<b>3/11,1</b>	<b>5/35,8</b>
Minör	1/5	3/4,5	0/0	2/7,4	0/0
<b>Ölümcül</b>	<b>0/0</b>	<b>1/1,5</b>	<b>2/28,5</b>	<b>2/7,4</b>	<b>1/7,1</b>
<b>P değeri</b>	<b><i>p=0,005</i></b>				
<b>Alerjik Reaksiyon</b>		<b>3/5,5</b>			<b>2/14,3</b>
G. 1-2		2/3,6			1/7,1
G. 3-4		<b>1/1,9</b>			1/7,1
<b>Tümör Lizis</b>	<b>2/10</b>	<b>2/3,7</b>	<b>1/14,3</b>	<b>1/3,4</b>	<b>0/0</b>

COP:Siklofosamid-Vinkristin-Prednisolon; CHOP:Siklofosamid-Adriamisin-Vinkristin-Prednisolon, FC:Fludarabin-Siklofosamid; FCR:Fludarabin-Siklofosamid-Rituximab; FND:Fludarabin-Mitoksantron-Deksametazon; G:Derece; KLB: Klorambusil

**Tablo 4.16. Yaş Gruplarına Göre Birinci Basamak Tedavi Sonrası Enfeksiyon Gelişimi**

Yaş Grubu	Tedavi Sonrası Enfeksiyon			Total	P değeri
	VAR	YOK			
≤65	n	14	64	78	<i>p=0,008</i>
	%	%17,9	%82,1	%100	
>65	n	22	38	60	
	%	%36,7	%63,3	%100	

#### 4.6.2 İkinci Basamak Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar

İkinci sıra tedavide kullanılan ajanlar ile tedavi sonrasında gelişen komplikasyonlar incelendiğinde klorambusil alanların 5'inde (%29,4), fludarabin monoterapisi alanların 12'sinde (%75), CHOP-COP alanların 5'inde (%83,3), Fludarabin kombine rejim alanların 13'ünde (%92,9), FCR alanların tamamında (%100) ve R-CHOP/R-COP alanların 4'ünde (%80) tedaviye bağlı komplikasyonlardan en az birinin gelişmiş olduğu görüldü. Klorambusil alan hastalarda diğer rejimlere göre istatistiksel olarak daha az komplikasyon geliştiği saptandı ( $p=0,001$ ).

Hematolojik komplikasyonların; klorambusil alan hastaların %17,6'sında FC-FND alanların %85,7'sinde, FCR alanların ise tamamında (%100) geliştiği görüldü. Klorambusille daha az hematolojik komplikasyon geliştiği görüldü, ve tedaviler arasında hematolojik komplikasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ) (Bkz. Tablo 4.17).

Tedaviler sonrası gelişen nötropeni incelendiğinde; klorambusil alanların %11,8'inde, fludarabin alanların %31,3'ünde, CHOP-COP alanların %50'sinde, FC/FND alanların %50'sinde, FCR alanların %85,7'sinde, RCHOP/RCOP alanların %80'ninde 3-4. derece nötropeni saptandı. Nötropeni gelişimi açısından tedaviler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0,001$ ) (Tablo 4.17).

Enfeksiyöz komplikasyonlara bakıldığında ise klorambusil alan hastaların %25'inde (%11,8'i major enfeksiyon-pnömoni, %11,8 ölümle sonuçlanan enfeksiyon-sepsis, %5,9 minör enfeksiyon-İYE), fludarabin alan hastaların %37,5'inde major enfeksiyon, FC-FND alan hastaların %71,4'ünde (%57,1 major

enfeksiyon, %14,3 ölümlü sonuçlanan enfeksiyon, %7,1 minör enfeksiyon), FCR alan hastaların ise %42,9'unda (%28,6 major enfeksiyon, %14,3 minör enfeksiyon) geliştiği görüldü. Tedaviler arasında enfeksiyöz komplikasyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,048$ ) (Tablo 4.17). Fludarabin bazlı rejimleri alan hastalarda klorambusile göre daha fazla enfeksiyon geliştiği görüldü.

**Tablo 4.17. İkinci Sıra Tedavi Sonrası Gelişen Komplikasyonlar**

<b>Komplikasyon</b>	<b>F</b>	<b>KLB</b>	<b>COP- CHOP</b>	<b>FC- FND</b>	<b>RCOP, RCHOP</b>	<b>FCR</b>
	%	%	%	%	%	%
<b>Hematolojik</b>	<b>%62,5</b>	<b>%17,6</b>	<b>%83,3</b>	<b>%85,7</b>	<b>%80</b>	<b>%100</b>
Anemi G.1-2	31,2	5,9	33,3	28,6	20	28,6
Anemi G.3-4	<b>12,5</b>	<b>11,8</b>	<b>0</b>	<b>7,1</b>	<b>0</b>	<b>7,1</b>
Nötropeni G.1-2	25	0	33,3	21,4	0	14,3
Nötropeni G.3-4	<b>31,3</b>	<b>11,8</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>80</b>	<b>85,7</b>
Trombositopeni G.1-2	13,3	0	16,7	21,4	40	14,3
Trombositopeni G.3-4	<b>20</b>	<b>0</b>	<b>33,3</b>	<b>21,4</b>	<b>40</b>	<b>14,3</b>
P değeri	$p<0,001$					
<b>Enfeksiyon</b>	37,5	29,4	83,3	78,6	60	42,9
<b>Major</b>	<b>37,5</b>	<b>11,8</b>	<b>33,4</b>	<b>57,1</b>	<b>20</b>	<b>28,6</b>
Minör	0	5,9	16,7	7,1	0	14,3
<b>Ölümcül</b>	<b>0</b>	<b>11,8</b>	<b>33,4</b>	<b>14,3</b>	<b>40</b>	<b>0</b>
P değeri	$p=0,036$					
COP:Siklofosfamid-Vinkristin-Prednisolon, R-COP:Rituximab-Siklofosfamid-Vinkristin-Prednisolon						
R-CHOP:Rituximab-Siklofosfamid-Adriamisin-Vinkristin-Prednisolon; G:Derece						
CHOP:Siklofosfamid-Adriamisin-Vinkristin-Prednisolon, FC:Fludarabin-Siklofosfamid;						
FCR:Fludarabin-Siklofosfamid-Rituximab; FND:Fludarabin-Mitoksantron-Deksametazon						
KLB: Klorambusil; F: Fludarabin						

Fungal pnömoninin; fludarabin kombinasyon rejimi alan 2 hastada (%13,3) , fludarabin monoterapi alan 2 hastada (%11,7) ve FCR alan 1 hastada (%14,2) saptandığı, CHOP-COP alan bir hastada (%16,6) PCP enfeksiyonu saptandığı, FCR

alan 1 (%14,2) hastada ise CMV enfeksiyonu saptandığı görüldü. FCR alan tüm hastalara (%100), fludarabin kombinasyon rejimi alan hastaların %92,9'una ve tek başına fludarabin alan hastaların ise %64,7'sine PCP için TMP-SMX ve herpes reaktivasyon öyküsü olan hastalara da Herpes zoster enfeksiyonu için valasiklovir profilaksisi verildiği görüldü.

Tümör lizis komplikasyonunun fludarabin alan 1 hastada (%5,8) ve FC/FND alan 1 hastada (%6,6) geliştiği görüldü.

FCR alan 1 hastada (%14,2) tedaviyi kesmeyi gerektirmeyen 1. derece ilaç reaksiyonu saptanırken; 1 (%14,2) hastada ise anafilaksi geliştiği görüldü.

#### **4.7 Hastaların Son Durumları ve Ölüm Nedenleri**

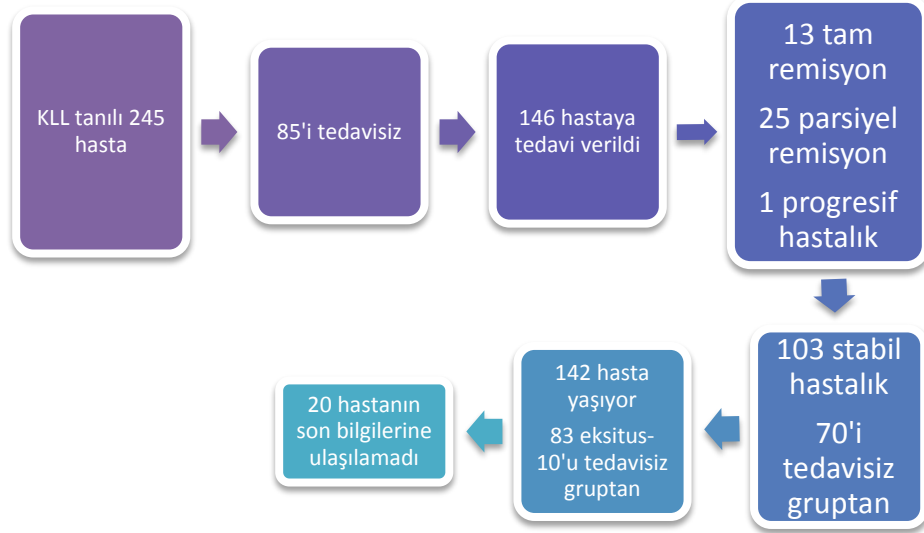
Hastaların son durumları analiz edildiğinde 83 (%33,9) hastanın öldüğü ve 142 (%67,1) hastanın halen yaşadığı görüldü (Şekil 4.22). Yaşayan hastaların 25'inde (%10,2) kısmi yanıt, 103'ünde (%42) stabil hastalık, 13'ünde (5,3) tam yanıt ve 1'inde (%0,4) ilerleyici hastalık olduğu görüldü. Hastaların ölüm nedenleri incelendiğinde ise; hastalık progresyonu nedeniyle 33 hasta (%39,8), enfeksiyonlar nedeniyle 37 (%44,6) hasta, sekonder maligniteler nedeniyle 2 hasta (%2,4) ve diğer nedenlerden (kalp yetmezliği, myokard enfarktüsü ve bilinmeyen nedenler) 11 hasta (%13,3)'nin kaybedildiği görüldü.

Birinci basamak tedaviye göre ölüm nedenleri incelendiğinde tedavi protokollerine göre ölüm nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Şekil 4.23). Ancak FCR'ye bağlı ölüm nedenlerine bakıldığında orbita tutulumu olan 1 (%7,1) hastanın tedavinin 5. ayında major enfeksiyon nedeniyle exitus olduğu, klorambusil alan 1 hastanın (%1,3) tedavi sırasında enfeksiyon nedeniyle, 4 hastanın (%5,5) hastalık progresyonu nedeniyle öldüğü görüldü. COP'a bağlı mortalite %22,2, fludarabin kombine rejimlere bağlı mortalite %10 (%6,6'sı enfeksiyon nedeniyle-1 hasta), klorambusile bağlı mortalite %6,9, FCR'ye bağlı mortalite ise %7,1 olarak hesaplandı.

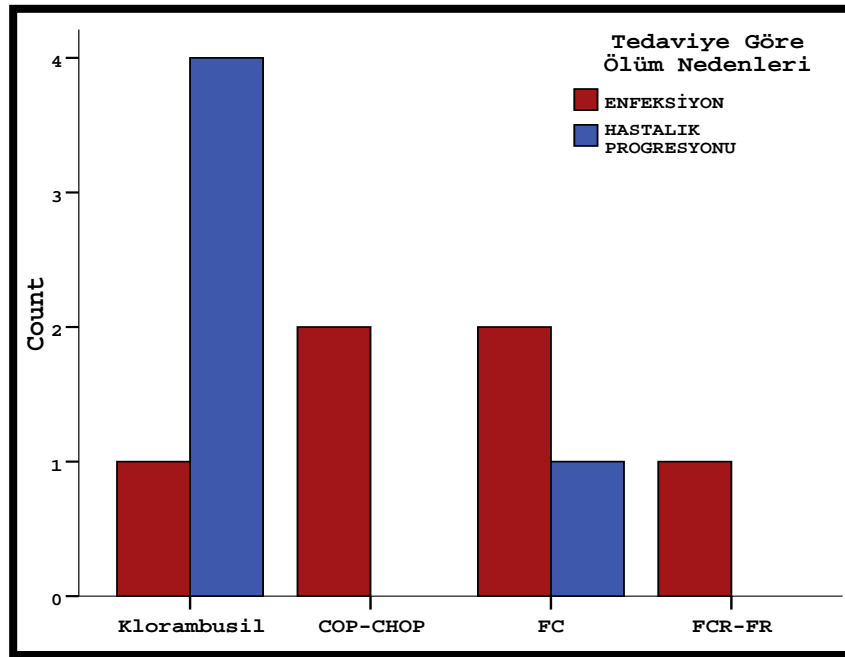
İkinci basamak tedavi ve ölüm nedenleri incelendiğinde de tedavi protokollerine bağlı ölüm nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. İkinci basamak tedavide FC'ya bağlı mortalite %19,9 (2'sinin enfeksiyon nedeniyle, 1'inin ise hastalık progresyonu nedeniyle), klorambusile bağlı mortalite



%15,7, COP-CHOP'a bağlı mortalite % 33,3, fludarabine bağlı mortalite %11,7, R-CHOP/R-COP'a bağlı mortalite ise %28,5 olarak hesaplandı.



Şekil 4.21. Hastaların Takip Sonundaki Durumları



Şekil 4.22. Birinci Basamak Tedavi Protokolleri ve Ölüm Nedenleri İlişkisi

## 5.TARTIŞMA

KLL ileri yaş popülasyonda sık görülen ve klinik spektrumu geniş olan lenfoproliferatif bir hastalıktır. Hastaların bir kısmı tedavisiz izlenebilmekte ve sağkalımı normal popülasyona göre belirgin değişiklik göstermemektedir. Ancak tedaviye ihtiyaç duyan hastalarda hastalığa ve tedaviye bağlı gelişen komplikasyonlar önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır.

Batı ülkelerinde KLL'nin prognostik faktörleri, tedaviye erken başlamayı gerektiren risk faktörleri ve tedaviye cevabı artıran kemoterapi rejimleri ile ilgili birçok çalışma yapılmakta ve bu çalışma sonuçlarına göre KLL'ye bağlı morbidite ve mortalite de azalmayı sağlayacak hastalık yönetimi için yeni stratejiler oluşturulmaktadır. Oluşturulan yeni tedavi protokolleri ve tedaviye erken başlamayı gerektiren kötü prognostik faktörlerin belirlenmesi ile KL'li hastalarda sağkalım süreleri uzamaktadır.

Ülkemizde ise hasta kayıt sisteminin ve KLL ile ilgili çalışmaların yetersizliği nedeniyle; KLL'de tedaviye başlamada önemli prognostik belirteçler ve tedavi seçiminde önemli faktörlerle ilgili bir fikir birliği yoktur. Biz bu çalışmada ülkemizdeki KLL ile ilgili verilere katkı sunmayı, hastalığın prognozunu etkileyen faktörleri ve tedavi protokollerinin etkinliğini incelemeyi hedefledik.

KLL tanılı 245 hasta incelendiğinde hastaların %62,4'ünün erkek, %37,6'sının kadın olduğu görüldü. Erkek/kadın oranı 1.6/1 olarak saptandı, bu bulgular Avrupa verileriyle kıyaslandığında benzer sonuçların olduğu görüldü. 1995 yılında Hernandez ve arkadaşlarının SEER(The Surveillance, Epidemiology and End Results) verileri baz alınarak yayınladığı bir çalışmanın verilerine göre bizim çalışmamızla benzer olarak KLL'de erkek/kadın oranı 1.7/1 olarak saptanmıştır<sup>3</sup>. 2012'de Dokuz Eylül Üniversitesi'nde takip edilen KLL'li hastaların özelliklerinin incelendiği Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre de hastaların %52,6'sının erkek ve %47,4'ünün kadın olduğu görülmüştür<sup>169</sup>.

Çalışmamızda hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 62 iken; 2011 yılında ki Hematolojik Malignite Araştırma Ağı'nın verilerine göre KLL hastaların ortalama yaşı 70 olarak saptanmıştır<sup>6</sup>. Demir ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise Dokuz Eylül Üniversitesi'nde takipli KLL tanılı hastaların ortalama yaşı 64 olarak saptanmıştır. Türkiye ve Avrupa verileri arasındaki bu fark; Türkiye'de genç nüfusun

fazla olması ve beklenen yaşam süresinin Avrupa'ya göre daha kısa olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca; yaşlı nüfusun düşük sosyo-ekonomik durumu ve sağlık merkezlerine ulaşım güçlüğünden dolayı, hematoloğa başvurusunun daha az olması da bu farkın oluşmasında etkili olabilir. Önümüzdeki yıllarda yaşlı nüfusun artması ve sağlık hizmetine ulaşımın kolaylaşması ile Avrupa verilerine benzer veriler elde edilebilir.

Cinsiyet ile TFS ve OS arasındaki ilişki incelendiğinde; cinsiyete göre ortanca TFS ve OS'de anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü. Yapılan diğer çalışmalarda da benzer şekilde cinsiyetle sağkalım arasında ilişki saptanmadığı görüldü<sup>51, 169</sup>.

Hastaları 65 yaş ve altı, 65 yaş üstü şeklinde gruplandırarak yapmış olduğumuz tedavisiz sağkalım ve total sağkalım analizinde yaş grubuna göre TFS'da anlamlı değişiklik olmadığı görüldü. 65 yaş ve altındaki hastalarda ortanca TFS=18,5ay (%95 CI=9,2-27,8) iken, 65 yaş üzeri hastalarda 17,4ay (%95 CI=2,8-32) olduğu görüldü. Ancak tanı yaşı 65 ve altı olan hastaların OS'nin daha uzun olduğu görüldü. 65 yaş ve altındaki hastalarda ortanca OS=136 ay (%95 CI=alt ve üst sınır hesaplanamadı), 65 yaşın üzerindeki hastalarda ise ortanca OS=87 ay (%95 CI=69-105, p<0,001) olarak saptandı. Genç hastalarda tedavide daha sitotoksik ancak cevap oranları yüksek tedaviler verilmesi ve ileri yaş hastalarda mevcut komorbiditeler nedeniyle bu farkın oluştuğu düşünüldü. Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da genç yaşta tanı alan hastaların OS'inin daha iyi olduğu görülürken<sup>170, 171</sup>; komorbiditeler dışlandığında ileri yaş hastalarda ve genç hastalarda OS açısından fark olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur<sup>172, 173</sup>. Shanafelt ve arkadaşlarının yapmış olduğu ortanca yaşı 64 olan hastalardan oluşan bir çalışmada <75 yaş grubunda olan KLL hastalarında aynı yaş grubundaki genel popülasyona göre hastalık evresinden bağımsız olarak OS'nin daha kötü olduğu görülmüştür<sup>173</sup>. Bizim çalışmamızda da OS'ı etkileyen diğer faktörlerle yapılan multivariate analizde sadece ileri yaştan (>65 yaş) OS için bağımsız risk faktörü olduğu saptandı (p<0,001).

Tanı esnasında Rai Evrelemesine göre hastaların %18'i Evre 0, %21,6'sı Evre I, %27,7'si Evre II, %12,7'si Evre III ve %9,0'u Evre IV grubundaydı. Çalışmamızdaki bu veriler Rai ve arkadaşlarının 1975 yılında yapmış olduğu çalışmayla benzer bulunmuştur. Rai ve arkadaşlarının bu çalışmasında hastaların

%17,6'sı evre 0, %23,2'si evre I, %31,2'sinin evre II, %16,8'si evre III, %11,2'si ise evre IV olarak bulunmuştur<sup>64</sup>.

Rai evresi arttıkça LDH ve  $\beta$ 2mikroglobulin yüksek olan hasta sayısının arttığı ve lenfosit sayısının evre arttıkça artmış olduğu görüldü. Rai ve arkadaşlarının yapmış olduğu 1975 yılındaki çalışmada da benzer olarak evre arttıkça lenfosit sayısının arttığı gösterilmiştir<sup>64</sup>. Bu bulgular lökosit sayısı, LDH ve  $\beta$ 2 mikroglobulin yüksekliğinin hastalık evresi ve kötü prognozla ilgili olduğunu gösterir niteliktedir. Prognostik faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapılan diğer çalışmalarda da benzer bulgular elde edilmiştir<sup>73</sup>. William ve arkadaşlarının prognostik nomogram oluşturmak amacıyla yapmış oldukları çalışmada; Rai evresi, LDH yüksekliği,  $\beta$ 2mikroglobulin yüksekliği ve absölu lenfosit sayısının yüksekliği ile KLL'de relatif riskin artmış olduğu saptanmıştır<sup>51</sup>.

Rai Evresine göre tedavisiz sağkalım ve total sağkalım incelendiğinde evre arttıkça sağkalımda azalma olduğu görüldü. Özellikle evre II ve üzerinde sağkalımın olumsuz etkilendiği saptandı. Tedavisiz sağkalımı etkileyen diğer faktörlerle yapılan multivariate analizde ise Rai Evresinin tedavisiz sağkalımı etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptandı. Rai ve arkadaşlarının yapmış olduğu sağkalım analizine göre de evre arttıkça tedavisiz sağkalım ve OS'ın azaldığı gösterilmiştir<sup>64</sup>(Tablo 5.1). Ancak bizim yapmış olduğumuz çalışmada Rai ve arkadaşlarının çalışmasına göre tüm evrelerde ortanca tedavisiz sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu ve ortanca OS sürelerinin daha uzun olduğu görüldü. Yeni tedavi rejimleri ve risk faktörlerine göre tedaviye daha erken başlanmasının bu farkı yaratmış olabileceği düşünüldü. Shanafelt ve arkadaşlarının yapmış olduğu ortanca yaşı 64 olan, 2487 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer olarak Rai evre 0 hastalarda TFS=96 ay, OS=136,8 ay; evre I-II'de TFS=28,8ay, OS=105,6ay, evre III-IV'te ise TFS=1,2ay, OS=62,4 ay olarak saptanmıştır<sup>173</sup>(p<0,001).

**Tablo 5.1 Evreyeye Göre Sağkalımın Karşılaştırılması**

Evre Rai	Çalışmamız		Rai ve arkadaşları	
	TFS	OS	TFS(yıl)	OS(ay)
<b>0</b>	*	*	63,6	<b>&gt;150</b>
<b>1</b>	37,3	<b>110,9</b>	33,6	<b>101</b>
<b>2</b>	7,3	<b>107,3</b>	19,2	<b>71</b>
<b>3</b>	1,63	<b>70,2</b>	4,8	<b>19</b>
<b>4</b>	0,76	<b>61,3</b>	3,6	<b>19</b>

TFS:Tedavisiz Sağkalım; OS: Total Sağkalım, \*: ortancaya ulaşamadığı için hesaplanamadı.

Binet evrelemesine göre ise hastaların 97'sinin (%39,6) Evre A, 68'inin (%27,8) Evre B, 53'ünün (%21,6) Evre C olduğu görüldü. Binet ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise Binet Evre A %55, Evre B %30, Evre C %15 olduğu saptanmıştır<sup>64</sup>. Bizim çalışmamızda erken evre hastaların daha az, ileri evre hastaların ise daha çok bulunmasının nedeni; hastanemizin 3. Basamak sağlık hizmeti veren referans hastane olması ve hastaların tedavi planı için merkezimize yönlendirilmesi olabilir.

Binet evresine göre yapılan TFS ve OS analizinde ise erken evre hastalarda hem TFS'nin hem de OS'nin ileri evre hastalara göre daha uzun olduğu görüldü. Binet evre A'da ortalama TFS=52,6 ay (%95 CI=38,9-66,2), ortalama OS=136 ay (CI aralığı hesaplanamadı); evre B'de ortalama TFS= 7,3 ay (%95 CI=3,6-11,06), ortalama OS=107 ay (%95 CI=67,8-146,7); evre C'de ise ortalama TFS=1,13 ay (%95 CI=0-2,8, p<0,001), ortalama OS=63,7 ay (%95 CI=59,5-67,8, p<0,001) olarak hesaplandı. Binet ve arkadaşlarının 1981 yılında yapmış oldukları çalışmada ise evre A hastaların total sağkalımı aynı yaş grubundaki normal populasyonla benzer, evre B'de OS=84 ay, evre C'de ise OS=24 ay olarak saptanmıştır<sup>36</sup>. Bizim çalışmamızda tüm evrelerde total sağkalım sürelerinin daha uzun olmasının nedeni; kullanılan yeni tedavilerin; daha etkin remisyon oranları yüksek rejimler olması ve hasta bakımının gelişmesi, aşuların kullanımının yaygınlaşması ve sağlık hizmetine ulaşımın kolaylaşması olabilir.

Çalışmaya alınan hastaların ortanca periferik kan lenfosit sayısı 29.840/mm<sup>3</sup> olarak saptandı. Lenfosit sayısı ile evre arasındaki ilişki incelendiğinde evre arttıkça lenfosit sayısında arttığı görüldü ( $p<0,001$ ). Düşük riskli grupta ortalama lenfosit sayısı 28,397/mm<sup>3</sup>, orta riskli grupta 47,860/mm<sup>3</sup>, yüksek riskli grupta ise 88,607 olarak bulundu, risk grubu ve lenfosit sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,001$ ), (tablo 3.4). Yüksek risk grubunda olan hastalarda daha yüksek lenfosit sayısı saptandığı görüldü. Yapılan diğer çalışmalarda da lenfosit sayısının tümör yükünü gösterdiği, evre arttıkça arttığı ve sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir<sup>170</sup>. Jaksić ve arkadaşlarının 1981 yılında yapmış oldukları çalışmada ise total tümör kitlesi skoru (TTM) oluşturulmuştur ve bu skorlama sistemine göre; periferik kandaki lenfosit sayısının karekökü, en büyük lenfnodunun uzun aksının santimetre (cm) cinsinden değeri ve kosta altında ölçülen dalak boyutunun cm cinsinden değeri toplamı  $>9$  ise sağkalımın daha kötü olduğu gösterilmiştir<sup>174</sup>.

Sistemik semptom varlığı incelendiğinde dosyasına ve tanı anındaki bilgilerine ulaşılabilien 196 hastanın tanı anında 109'unda (%44,5) B semptomu olmadığı, 87'sinde (%35,5) ise B semptomu olduğu görüldü. B semptomu olanlarda, B semptomu olmayanlara göre TFS (sırasıyla 2,6 ay/36 ay ) ve OS (77,1ay/119,4ay) süresinin daha kısa olduğu görüldü (ikisi içinde  $p<0,001$ ), (Tablo 3.6). Lee ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde hastaların %22'sinde B semptomu saptanırken, B semptomu olanlarda OS'ın B semptomu olmayanlara göre daha kısa olduğu görülmüştür (sırasıyla 33,6ay ve 72 ay,  $p<0,001$ )<sup>170</sup>. B semptomu olması hastalıkla ilişkili sistemik semptom geliştiği ve hastalığın daha agresif seyretmeye başladığı anlamına geldiğinden aynı zamanda tedavi endikasyonlarından biridir. Bu nedenle her hastada mutlaka sorgulanması gerekmektedir.

LAP açısından bilgileri mevcut olan 218 hasta tespit edildi ve hastaların %30,6'sında lenfadenopati saptanmazken, %58,4'ünde LAP mevcuttu. LAP bölge sayısına göre yapılan total sağkalım analizinde ise LAP bölge sayısı arttıkça OS'ın azaldığı ve 3 ve üzeri bölgede LAP olan hastaların daha kötü prognozu olduğu görüldü. Görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen karın ve mediastende LAP'si olan hastaların total sağkalımı incelendiğinde; bu bölgelerdeki LAP varlığının sağkalımı

istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilediği görüldü ( $p<0,001$ ). Yapılan diğer çalışmalarda da LAP bölge sayısı arttıkça sağkalımın olumsuz etkilendiği gösterilmiştir<sup>36, 170</sup>. Binet ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada nodal tutulum bölgelerine karaciğer ve dalakta dahil edilmiş, nodal tutulumun fazla olmasının sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiş ve hem Binet hem de Rai evrelemesinde kullanılmıştır<sup>36, 64</sup>. Lee ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise görüntüleme ile mediastinal LAP varlığı saptanan hastaların total sağkalımının daha kötü olduğu gösterilmiştir<sup>170</sup>. Ancak yapılan farklı çalışmalarda görüntüleme yöntemlerinin takip ve tedaviye yanıt aşamasında kullanımının CR oranının belirlemede sınırlı faydaları olduğu ve CT bulgularının prognostik önemi olmadığı gösterilmiştir<sup>67, 175</sup>.

Değerlendirilen hastaların %20,4'ünde hepatomegali ve %41,6'sında splenomegali saptandı. Yapılan sağkalım analizinde; hepatomegali ve splenomegali varlığının OS ve TFS'yi olumsuz olarak etkilediği ve sağkalım sürelerini kısalttığı görüldü ( $p<0,001$ ). Rai ve Binet evrelemesinde önemi olan organomegalinin sağkalım üzerine olumsuz etkilerini gösteren diğer çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer bulgular elde edilmiştir<sup>51, 170</sup>. Lee ve arkadaşlarının prognostik faktörleri belirlemek amacıyla yapmış oldukları çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak; hepatomegali ve splenomegalinin OS'ı kısalttığı gösterilmiştir<sup>170</sup>.

Kemik iliği patolojisi incelenen 162 hasta olduğu görüldü. Tüm hastaların %12,7'sinde nodüler, %37,1'inde diffüz, %16,3'ünde ise mikst (nodüler+interstisyel) tutulum olduğu görüldü. Hastaların kemikliği tutulum paterni ile TFS ve OS analizi yapıldığında diffüz tutulum olanlar da, nodüler veya mikst tutulum olanlara göre hem TFS hem de OS'ın daha kısa olduğu görüldü (ikisi içinde  $p<0,001$ ), (bkz. Tablo 4.5). Ayrıca Binet evre A ve B olan hastalarda da kemik iliğinin diffüz tutulumunun total sağkalımı kısalttığı görüldü. Yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edildiği görüldü<sup>53, 77</sup>. Rozman ve arkadaşlarının yapmış olduğu 329 vakalık bir çalışmada; yaş, anemi, trombositopeni,  $>2$  LAP, splenomegali, hepatomegali ve kemik iliği tutulum paterni (diffüz, non-diffüz) dahil edilerek yapılan multifaktör analizde kemik iliği infiltrasyon tipinin total sağkalımı etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olduğu görülmüştür, bu çalışmada erken evre diffüz tipte tutulumu olan hastaların daha hızlı progresyon gösterdiği bu nedenle yüksek riskli kabul

edilmesi gerektiği belirtilmiştir<sup>77</sup>. Pangalis ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise diffüz kemik iliği infiltrasyonu olan evre A hastaların %66,6'sında, evre B hastaların %88'inde hastalık progresyonu gözlenirken, non-diffüz infiltrasyon olan evre A hastaların %8,6'sında, evre B hastaların ise %33'ünde progresyon saptanmıştır<sup>176</sup>. Hem bizim çalışmamızın hem de diğer çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde hastalara erken evre de bile olsa hem hastanın risk durumunu belirlemek ve erken tedaviye karar vermek için hem de tedavi alacak hastaların tedavi sonrası yanıt durumlarını daha doğru değerlendirebilmek için kemik iliği patolojisinin görülmesi faydalı olabilmektedir.

Hastaların takibi sırasında herhangi bir zamanda 42 (%17,1) hastada immün sitopeni- 33 hastada (%13,5) otoimmün hemolitik anemi, 9 hastada (%3,6) immün trombositopeni, 6 (%2,4) hastada hem OİHA hem İTP- geliştiği görüldü. OİHA'nin OS'ı etkilemediği ( $p>0,05$ ) ancak İTP gelişiminin total sağkalım süresini kısalttığı görüldü ( $p<0,05$ ), (bkz. Tablo 4.5). Moreno ve arkadaşlarının yapmış olduğu 921 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise hastaların %7'sinde otoimmün sitopeni geliştiği ve evre arttıkça immünsitopeni görülme sıklığının artmış olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışmada immünsitopeni gelişmiş hastaların total sağkalım süresinde immünsitopeni gelişmeyenlere göre fark olmadığı görülmüştür<sup>177</sup>. Binet ve Rai evreleme sisteminde immünsitopeninin evreyi değiştirmeyeceğine dair bir ayrım yapılmamasına rağmen bu hastalarda immünsitopeninin total sağkalım sürelerini belirgin olarak etkilememesi nedeniyle; evreleme yaparken immünsitopeni gelişen hastaların ileri evre kabul edilmemesi gerektiği yapılan diğer çalışmalarda da vurgulanmıştır<sup>167, 177, 178</sup>. İTP ve OİHA'nin steroid tedavisi, splenektomi ve immünsupresif tedaviye iyi yanıt vermesinden dolayı OS'ı belirgin etkilemediği düşünülmektedir<sup>178</sup>. Çalışmamızda İTP gelişen hastalarda OS'ın daha kısa saptanmasının nedeni ise trombositopeniye bağlı komplikasyonlar sonucu ölümlerin gerçekleşmesi olabilir (GIS kanama, intrakranial kanama).

Çalışmamızda hastaların %4,1'inde Richter transformasyonu saptanırken, yapılan diğer çalışmalarda bu oran %5-20 arası değişmektedir<sup>76, 160</sup>. Richter transformasyonu ile CD38 pozitifliği, 17pdelesyonu ve 13q delesyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmazken; Rossi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada CD38 pozitifliği, 13q delesyonunun saptanmaması,



mutasyonsuz IgVH geni ekspresyonu ve nodal hastalık ile Richter transformasyonu arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>76</sup>. Çalışmamızda takip edilen hastaların küçük bir kısmında RS saptanmış olması ve 13q delesyonunun da az sayıda hastada bakılmış olması nedeniyle bu ilişkinin gösterilemediği düşünüldü.

Hastalarda 72'sinin (%29,4) LDH değerinin yüksek olduğu görüldü. LDH yüksek saptanan hastalarda, hem TFS'de (ortanca tedavisiz sağkalım LDH yüksek olanlarda 6,5ay, LDH normal olanlarda 60,8 ay) hem de OS'de (ortanca total sağkalım sırasıyla 72,2 ay ve 1369 ay) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). CD38 pozitifliği, kemik iliği tutulumu, yaş grubu, LDH ve  $\beta 2$  mikroglobulin ile tedavisiz sağkalım ilişkisini incelemek için yapılan multivariate analizde ise LDH ve  $\beta 2$  mikroglobulinin TFS'yi etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu görüldü (ikisi içinde  $p<0,05$ ). Yapılan diğer çalışmalarda da LDH yüksekliğinin sağkalım süresinde kısalmayla ilişkili olduğu ve LDH'taki yükselmeye Richter transformasyonuna dönüşüm riskinin arttığı gösterilmiştir<sup>76, 170</sup>.

Değerlendirilen hastaların %43,3'ünün  $\beta 2$  mikroglobin değerinin yüksek olduğu görüldü.  $\beta 2$  mikroglobin yüksek saptanan hastalarda ise hem OS (ortanca OS=86,16 ay) hem de TFS'nin (ortanca TFS=60,8 ay) kısaldığı görüldü ( $p<0,001$ ). Binet Evre A hastalarda yapılan analizde de erken evre hastalar olmasına rağmen  $\beta 2$  mikroglobin yüksekliğinin kötü sağkalımla ilişkili olduğu gösterildi. Binet Evre A hastalarda  $\beta 2$  mikroglobin yüksek olanlarda ortanca OS 110,9 ay (%95 CI=72,2-149,6 ay) iken,  $\beta 2$  mikroglobin normal olanlarda OS>200ay (ortancaya ulaşamadığı için) olarak hesaplandı. Çalışmamızdaki bulgulara benzer olarak Gentile ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Binet evre A olan ve  $\beta 2$  mikroglobulin düzeyleri yüksek olan hastaların, düşük  $\beta 2$  mikroglobulin seviyeleri olan hastalara göre daha kısa PFS'ye sahip olduğu gösterilmiştir<sup>73</sup>(sırasıyla 5,3 yıl/ ortancaya ulaşamadı). Hallek ve arkadaşlarının 1996 yılında yapmış olduğu ve PFS için prognostik faktörlerin incelendiği bir çalışmada  $\beta 2$  mikroglobulin, timidin kinaz ve trombosit sayısının erken evrede bile PFS'yi etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir<sup>72</sup>. Bir başka çalışmada ise glomerüler filtrasyon hızına göre düzeltilmiş  $\beta 2$  mikroglobulin seviyelerinin TFS için daha iyi bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir<sup>50</sup>. Bu nedenle erken evre hastalarda  $\beta 2$  mikroglobulin yüksekliği

saptanması durumunda daha erken progresyon olabileceği ve tedaviye daha erken başlanabileceği gözönünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamıza dahil olan 245 hastanın 22'sinde (%8,9) ikinci bir malignite daha saptandı. En sık saptanan maligniteler ise; akciğer squamoz hücreli karsinomu, derinin squamoz hücreli karsinomu /bazal hücreli karsinomu ve renal hücreli karsinomdu. KLL ve ikincil malignitelerle ilgili Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmada normal popülasyona göre malignite görülme sıklığının 3 kat arttığı saptanmıştır<sup>179</sup>. Sekonder malignitelerden derinin squamoz hücreli kanseri, malign melanom (hem deri, hem oküler melanom), akciğer kanseri ve larinks kanserinin daha sık görüldüğü saptanmıştır<sup>39</sup>. Bu veriler ışığında KLL hastalarının cilt kanseri açısından bilgilendirilmesi önerilmektedir<sup>5</sup>. Ayrıca akciğer kanseri riskinin artması nedeniyle hastaların sigara bıraktırma programlarına dahil edilmelerinin yararlı olacağı düşünülmüştür.

Hastaların kronik hastalıkları incelendiğinde 131 (%47.3) hastada en az bir kronik hastalık olduğu görüldü; ancak en az bir komorbidite olmasının total sağkalıma, tedavisiz sağkalıma ve tedavi sonrası total sağkalıma etkisi olmadığı saptandı( $p>0,05$ ). Wiliam ve arkadaşlarının prognostik faktörleri incelediği bir çalışmada da ek hastalık varlığının KLL'de sağkalım üzerine relatif risk artışı yaratmadığı görülmüştür<sup>51</sup>. Ancak Eichhorst ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ortanca yaşı 70 olan ileri yaş hastalarda  $\geq 2$  komorbidite bulunmasının tedavi sonrası OS'ı kısalttığı ve ölüm riskini artırdığı saptanmıştır<sup>110</sup>.

ECOG performans durumuna göre hastaların total sağkalımı incelendiğinde ECOG arttıkça sağkalımda azalma olduğu görülmüştür. ECOG 0'da ortancaya ulaşamadığı için tahmini OS hesaplanamazken, ECOG 1'de OS=108,7 ay, ECOG 2'de OS=61,3 ay olarak saptanmıştır. Xu ve arkadaşlarının 2012'de yapmış oldukları çalışmada hepsi tedavi almış olan hastaların ECOG performans durumuna göre sağkalım analizinde ECOG ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada ECOG 0 olanların OS=67 ay, ECOG 1 olanların OS=61 ay ve ECOG $\geq 2$  olanların OS=53 ay olarak saptanmıştır. Ancak bu çalışmada hastaların takip süresi 6 yıl olduğundan sağkalım süreleri çalışmamızdan farklı saptanmıştır<sup>180</sup>. William ve arkadaşlarının yapmış olduğu prognostik faktörlerin incelendiği bir çalışmada ise performans durumu için benzer bir skala (Zubrod) kullanılmış ve

performans skoru 0-1 olan hastalarda OS=137,6 ay, performans skoru 2-3 olan hastalarda ise OS=72 ay olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde performans skoru arttıkça OS'da azalma olduğu görülmüştür<sup>51</sup>.

Hastalarımızın %22,4'üne FISH yöntemiyle genetik çalışma yapıldı. Genetik inceleme yapılan hastaların %3,7'sinde 17p delesyonu, %4,5'inde 13q14 (%4,5) delesyonu saptandı. 17p delesyonu ve 13 q delesyonunun tedavisiz sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yaratmadıkları görüldü. 17p delesyonu saptanan hastaların 13q delesyonu pozitif olan hastalara göre ortanca OS'ın daha kısa olduğu görüldü (sırasıyla 41,03 ay ve 136,9ay,  $p<0,05$ ). Döhner ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise bizim çalışmamızda ki bulgulara benzer şekilde; 17p delesyonu olanlarda ortanca OS=32 ay, 13q delesyonu olanlarda ise ortanca OS=133 ay olarak saptanmıştır<sup>54</sup>. Yapılan diğer çalışmalarda da 17p delesyonunun kötü prognozu gösterdiği ve 17p delesyonu pozitif hastaların fludarabin bazlı rejimlere dirençli olduğu gösterilmiştir<sup>54, 181</sup>. Garg ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise monoallel 13q delesyonu olan hastalarda sağkalımın biallelik 13q delesyonu olanlar ve normal karyotipli hastalara göre daha uzun olduğu saptanmıştır<sup>92</sup>. Bunun nedeni ise 13q kromozomunda bulunan ve tümör supresör etkisi olan miRNA-16-1 ve miRNA-15a'da mutasyon gelişmesidir. Monoallelic delesyonu olanlarda bu miRNA'lar yalnızca bir allelde mutasyona uğramaktadır. Bizim çalışmamızda 17p delesyonu saptanan hasta sayısının az olması nedeniyle verilen tedavi protokolleri ve yanıt oranları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç alınamamıştır. 17 p delesyonu olan hastaların fludarabin bazlı rejimlere yanıt oranlarının düşük olması ve alemtuzumabla yanıt oranlarının yüksek olması; 11q delesyonu olan hastaların FCR rejimine yanıt oranlarının yüksek olması dikkate alındığında; tedavi endikasyonu doğan hastalarda FISH ve sitogenetik çalışma yapılması tedaviyi planlamada önemli bir basamaktır.

Akım sitometrik inceleme hastaların %89'una yapıldı. 57 (%23,3) hastada CD38 pozitifliği saptandı (CD38>%20 pozitif kabul edildi). CD38 pozitif olan hastaların %80,7'sine tedavi verilmiş olduğu, %19,3'ünde ise tedavi verilmemiş olduğu görüldü. CD38 pozitif olan hastaların tedavisiz sağkalım (ortanca TFS=6,5ay) ve OS (ortanca OS=72,2 ay) sürelerinin daha kısa olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Yapılan birçok çalışmada CD38 pozitifliğinin mutasyonsuz IgVH varlığı ve kötü

sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>18, 62, 80</sup>. İbrahim ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada CD38 pozitif ( $\geq$ %20 olanlar) hastaların ortanca sağkalımı 30 ay olarak saptanırken, CD 38 pozitifliği ile lenfnodu tutulumu, hepatomegali, anemi ve  $\beta$ 2 mikroglobulin yüksekliği arasında pozitif ilişki saptanmıştır<sup>61</sup>. Yine bu çalışmada erken evre hastalarda da (Rai evre II ve III) CD38 pozitifliğinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hem tedavisiz sağkalım hemde total sağkalımın CD38 pozitifliği saptanan hastalarda daha kısa olması ve CD38 pozitif olan hastalarda tedavi endikasyonu olanların daha fazla olması bu bulguları destekler niteliktedir. Bu nedenle hastalara tanı anında akım sitometrik inceleme ile kolayca saptanabilen CD38 düzeyi bakılması gerekmektedir.

Hastaların %51'inde hipogamaglobünemi saptandı ancak hipogamaglobüneminin total sağkalımı etkilemediği görüldü. Hastaların izlemi süresince enfeksiyon gelişimi ile hipogamaglobulinemi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Enfeksiyon gelişen hastaların %72'sinde hipogamaglobulinemi olduğu görüldü ( $p<0,001$ ).Yapılan diğer çalışmalarda da hipogamaglobulineminin sağkalımı etkilemediği ancak enfeksiyon riskini artırdığı görülmüştür<sup>2, 165, 170</sup>. Hipogamaglobünemisi olan ve tekrarlayan bakteriel enfeksiyon öyküsü olan hastalarda IVIG profilaksisinin (12 veya 6 ay süreyle) etkili olduğunu ve orta-ağır bakteriel enfeksiyonları %50 azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>165</sup>.

Çalışmamızda hastaların almış oldukları tedaviler incelendiğinde 85(%34,7)hastanın hiç tedavi almamış olduğu, 152 (%62,1) hastanın ise en az bir basamak tedavi almış olduğu görüldü.

İlk sıra tedavi sonrası yanıt oranlarına bakıldığında FCR ve FC-FND tedavileri ile yanıt oranlarının daha yüksek olduğu görüldü. Fludarabin monoterapisine yanıt oranı %66,7 (CR %28,6), klorambusil ile yanıt oranı % 55,6 (CR%1,4) iken FC ile ORR=%80 (%23,3) ve FCR ile ORR %93,5 (%36,4) olarak hesaplandı. En yüksek yanıt oranlarına FCR ile ulaşıldığı görüldü. Klorambusil ve COP-CHOP rejimleri ile en düşük CR oranları elde edildi( $p<0,005$ ).

Hastaların 1. basamak tedavi sonrası total sağkalımları incelendiğinde Fludarabin monoterapi (OS=90,6ay) ve FCR(OS=88,1ay) rejimlerinin kullanıldığı hastalarda OS'ın Klorambusil (OS=67,3ay), COP-CHOP(OS=29,7ay) ve FC'ye (OS=77,8ay) göre daha uzun olduğu görüldü ancak tedaviler arasında OS açısından

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). İkinci tedaviye kadar geçen tedavisiz sağkalım süreleri (TTNT1) incelendiğinde ise FCR ile tedavisiz sağkalım süresinin diğer tedaviler göre daha uzun olduğu saptandı (TTNT1=88,1ay,  $p<0,01$ ). FC (TTNT1=45,7ay) ve fludarabin monoterapi (TTNT1=37,7ay) alan hastalarda ise klorambusil (TTNT1=35ay) ve COP-CHOP (TTNT1=12,2 ay) rejimine göre TTNT1 daha uzun saptandı. Ancak OS'da tedaviler arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaması; FC ve FCR gibi tedavilerin merkezimizde son yıllarda daha yaygın uygulanmaya başlanması ve bu tedavileri alan hastaların fludarabin ve klorambusil tedavileri alan hastalara göre takip sürelerinin daha kısa olmasıyla açıklanabilir.

İlk basamak tedavi sonrası uzamış sitopeni FC alan hastalarda daha fazla (%17,9) görülmesine rağmen tedaviler arası istatistiksel olarak fark saptanmadı. Fludarabin ile %9,5, FCR ile %0, klorambusille %7,2, CHOP-COP ile %11 oranında uzamış sitopeni saptandı. Tam ve arkadaşlarının yapmış olduğu FCR rejiminin uzun dönem sonuçlarının incelendiği 300 hastalık bir çalışmada ise hastaların %19'unda uzamış sitopeni saptanmıştır<sup>182</sup>. Gill ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı 61 hastalık bir çalışmada fludarabin kombine rejimlere bağlı gelişen uzamış sitopeniler (tedavi bitiminden >3ay sonra Hb<11g/dl, ANC<2000/mm<sup>3</sup>, trombosit <140.000/mm<sup>3</sup>) incelendiğinde FC ve FCR rejimi alan hastaların %43'ünde uzamış sitopeni saptanmıştır, ancak FC'ye R eklenmesi ile uzamış sitopeni gelişme riskinde artış saptanmamıştır<sup>121</sup>. Bu çalışmada sitopeni için sınır değerlerin daha yüksek belirlenmesi nedeniyle oranların daha fazla çıktığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise FCR alan hasta sayısının az olması ve bir kısmının henüz son kürü tamamlamamış olması nedeniyle uzamış sitopeni saptanmamış olabilir.

Çalışmamızda tedavi sonrası gelişen hematolojik komplikasyonların en sık FCR (%85,7) ve CHOP-COP (%85,7) alan hastalarda geliştiği görüldü. Fludarabinle %65, klorambusille %16,7, FC ile %71,4 oranında hematolojik komplikasyon saptandı. Ancak 3-4. derece nötropeni en sık FCR alan hastalarda görüldü (%71,4). Fludarabin ile %30, klorambusille %4,2, FC ile %50 ve CHOP-COP ile %28,6 oranında ciddi nötropeni saptandı. Klorambusil alan hastalarda hematolojik komplikasyonların çok nadir geliştiği görüldü ( $p<0,001$ ). Major enfeksiyon gelişimine bakıldığında en sık (%42,9) FCR ile major enfeksiyon geliştiği saptandı

( $p<0,05$ ). FC ile major enfeksiyon %18,5 oranında görülürken, klorambusille %12,5, COP/CHOP ile %71,4 ve fludarabin ile %30 oranında görüldüğü saptandı.

Rai ve arkadaşlarının yapmış olduğu klorambusil ve fludarabinin karşılaştırıldığı bir çalışmada bizim çalışmamızdaki bulgulara benzer olarak Fludarabinle daha yüksek yanıt oranları (F ile %63, KLB ile %37) elde edilirken, iki tedavi içinde OS'ın benzer olduğu görüldü (sırasıyla 66ay/56ay)<sup>183</sup>. PFS'in ise F alan kolda klorambusil alanlara göre daha uzun (20ay/14ay,  $p<0,001$ ) olduğu saptandı<sup>183</sup>. Komplikasyonlar açısından ise; F alanlarda 3-4.derece toksik yan etkilerin %55 oranında, klorambusille %44 oranında görüldüğü; nötropeninin F ile %27, KLB ile %19, enfeksiyonların ise F ile %16, KLB ile %9 oranında görüldüğü bildirilmiştir<sup>183</sup>.

Eichhorst ve arkadaşlarının fludarabin ile FC rejimini karşılaştırdıkları bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde FC ile yüksek remisyon oranları saptanmıştır; F ile ORR %82,9 (CR%6,7) iken, FC ile ORR %94,5 (CR%23,8) olarak bulunmuştur<sup>133</sup>. Total sağkalım, PFS (progresyonsuz sağkalım) ve TFS sağkalım açısından yapılan analizde ise OS açısından her iki tedavi arasında fark saptanmazken, PFS (48ay/20ay) ve TFS'in (37ay/25ay) FC ile daha uzun olduğu görülmüştür<sup>133</sup>. Enfeksiyon ise iki grupta aynı oranlarda görülürken (%8,7), hematolojik toksisite (3-4. derece) FC kolunda %72,6, F kolunda %54 oranında görülmüştür ( $p=0,001$ )<sup>133</sup>.

Catovsky ve arkadaşlarının yapmış olduğu klorambusil, FC ve F'nin karşılaştırıldığı çalışmada FC ile CR ve ORR %38 ve %94 olarak saptanırken, F ile CR% 15, ORR %80 olarak saptanmıştır (ikisi içinde  $p<0,001$ ). PFS ise FC ile 43 ay, F ile 23 ay iken; OS açısından fark saptanmamıştır. Hematolojik toksisite FC kolunda daha sık %56 oranında, F ile %41 oranında görülmüştür<sup>132</sup>. Bu çalışmada da bizim çalışmamızdakine benzer olarak FC ile daha yüksek cevap oranları elde edilmiş ancak hematolojik toksisite daha fazla görülmüştür.

FR ve Fludarabin monoterapisinin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada ise Fludarabin monoterapisine göre daha uzun PFS ve OS sonuçları ve benzer enfeksiyöz komplikasyon oranları elde edilmiştir<sup>135</sup>.

Hallek ve arkadaşlarının yapmış olduğu FCR ve FC'nin karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada fiziksel olarak fit olan 30-81 yaşları arasında, daha önce tedavi almamış 817 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. FCR ve FC alanlarda sırasıyla

ORR %95 ve %88, CR ise %44 ve %22 olarak saptanmıştır. Ortanca PFS ise FC için 32,8 ay, FCR içinse 51,8 aydır. Bu çalışmada tüm genetik gruplar Rituximab'dan fayda görürken 17p delesyonu ve normal karyotipi olan hastalar için FC ve FCR arasında sonlanım açısından fark saptanmamıştır. FCR ile 3-4.derece nötropeni %34 oranında görülürken, FC kolunda %21 olarak görülmüştür<sup>137</sup>. Bizim çalışmamızda ise FCR ile 3-4. derece nötropeni %72,4 oranında görülürken; FC ile %50 oranında görülmüştür.

Keating ve arkadaşlarının yapmış olduğu daha önce hiç tedavi almamış 224 KLL hastasıyla yapılan bir çalışmanın sonucunda; ortanca yaş 58 olarak saptanmış olup, FCR tedavisi verilen 224 hastada ORR %95, 3-4.derece nötropeni %52, minör enfeksiyon %10 ve major enfeksiyon % 2,6 oranında görülmüştür<sup>138</sup>. Aynı çalışmada FCR'ye bağlı mortalite %1 oranında görülürken, toksisite olarak infüzyon reaksiyonu (%2), sitopeni, enfeksiyon, alopesi ve bulantı-kusma gözlenmiştir<sup>138</sup>.

Tam ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2008 yılında sonuçları yayınlanan çalışmada ortanca yaşı 57 olan 300 hastalık bir çalışmada hastaların hepsine FCR rejimi uygulanmış ve ORR %95, CR %72 olarak saptanmıştır. PFS 80 ay iken, 6 yıllık OS %77 olarak bulunmuştur. Major enfeksiyon %10, oportunistik enfeksiyon ise %4 (PCP, fungal pnömoni, legionella) oranında görülmüştür<sup>182</sup>. Bizim çalışmamızda ise FCR ile yanıt oranları %93,5 iken, major enfeksiyonlar %42,9'unda görülmüştür. Ancak çalışmamızda FCR alan hasta sayısının azlığı nedeniyle bu farkın oluştuğu düşünüldü.

**Tablo 5.2 Kronik Lenfositik Lösemide Başlangıç Tedavisinde Kullanılan Rejimlerin Çalışmalara Göre Sonuçlarının Karşılaştırılması.**

Çalışma	n	Yaş	CR	ORR	PFS	OS
<b>Rai ve ark.<sup>183</sup></b>						
<b>KLB</b>	193	62	%4	%37	14ay	56ay
<b>F</b>	179	64	%20	%63	20ay	66ay
<b>Eicchorst ve ark.<sup>133</sup></b>						
<b>F</b>	182	59	%7	%83	20ay	%81, 2yıl
<b>FC</b>	180	58	%24	%94	48ay	%80, 2yıl
<b>Catovsky ve ark.<sup>132</sup></b>						
<b>KLB</b>	387	65	%7	%72	20ay	%59, 5yıl
<b>F</b>	194	64	%15	%80	23ay	%52, 5yıl
<b>FC</b>	196	65	%38	%94	43ay	%54, 5yıl
<b>Eicchorst ve ark.<sup>110</sup></b>						
<b>KLB</b>	100	70	%0	%51	18ay	64ay
<b>F</b>	93	70	%7	%72	19ay	46ay
<b>Byrd ve ark.<sup>135</sup></b>						
<b>FR</b>	104	63	%38	%84	%67, 2 yıl	%93, 2 yıl
<b>Hallek ve ark.<sup>137</sup></b>						
<b>FC</b>	409	61	%23	%85	32ay	*
<b>FCR</b>	408	61	%45	%93	43ay	*
<b>Keating ve ark.<sup>138</sup></b>						
<b>FCR</b>	224	58	%70	%95	*	*
<b>Tam ve ark.<sup>182</sup></b>						
<b>FCR</b>	300	57	%72	%95	80ay	%77, 6yıl
<b>Çalışmamız</b>						
<b>KLB</b>	72	68	%1,4	%55	35ay TTNT	67ay
<b>F</b>	21	67	%28	%56	37ay TTNT	90ay
<b>FC</b>	30	55	%23	%80	45ay TTNT	78ay
<b>FCR</b>	14	59	%28	%85	88ay TTNT	88ay
<b>CHOP/COP</b>	9	68	%0	%33	12ay TTNT	30ay

CVP:Siklofosfamid-Vinkristin-Prednisolon; CHOP:Siklofosfamid-Adriamisin-Vinkristin-Prednisolon; FCR:Fludarabin-Siklofosfamid-Rituximab; FC:Fludarabin-Siklofosfamid; FR: fludarabin-Rituximab

KLB: Klorambusil; F: Fludarabin; CR: Tam remisyon; ORR: Total remisyon hızı; PFS: Progresyonsuz sağkalım; OS: Total sağkalım; TTNT: Birsonraki tedaviye kadar geçen süre n:Hasta sayısı; \*: belirtilmemiş.



Çalışmamızda ileri yaş hastalarda daha çok klorambusilin tercih edildiği ( $p<0,001$ ) görüldü. Fludarabinle karşılaştırıldığında ise klorambusille ORR ve CR oranlarının daha düşük, OS ve TTNT1'in daha kısa olduğu ancak iki tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı görüldü. Ancak 65 yaş üzeri tedavi alan hasta sayısının yeterli olmaması ve hastaların takip süresinin hastadan hastaya değişmesi nedeniyle bu sonuçların elde edilmiş olabileceği düşünüldü.

Bu bulgulardan farklı olarak Eichhorst ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış oldukları faz III çalışmada 193 ileri yaş (ortanca yaş 70), ECOG  $\leq 2$  olan semptomatik ve daha önce tedavi edilmemiş KLL tanılı hasta; fludarabin veya klorambusil alacak şekilde randomize edildiğinde 42 ayın sonunda klorambusil alan hastalarda daha düşük cevap oranları bulunurken (ORR klorambusille %51, fludarabinle %72; CR oranı sırasıyla %0 ve %7,  $p=0,003$ ); progresyonsuz sağkalım süreleri (PFS) benzer saptanmıştır. Ancak OS sürelerinin klorambusille daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla 64 ay ve 46ay). Çalışmamızda ki bulgulara benzer olarak ciddi myelotoksisite (derece 3-4) klorambusille daha az görülürken (sırasıyla %23 ve %42), major enfeksiyon gelişme oranları fludarabinle benzerdir (sırasıyla %4 ve %8)<sup>110</sup>.

Daha genç (65 yaş ve altı) hastalarda verilen tedavilere yanıt incelendiğinde ise FCR ile ORR %88,3 (CR%33,3) oranında en yüksek yanıt oranlarına ulaşılrken, FC ile ORR%77,8 (CR%22,2) ve klorambusil ile ORR %54,8 (CR%0) olarak saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir ( $p>0,05$ ). TTNT1 ise FCR ile  $>80$  ay iken, FC ile 45,7 ay klorambusil ile 36,8 ay olarak hesaplanmış ve tedavi protokolleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ). OS içinse tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Xu ve arkadaşlarının 2012 yılında ortanca yaşı 60,2 olan 210 hastalık bir çalışmada FC ile ORR %68,5, klorambusille ORR %44, FCR ile ORR%77,8 olarak saptanmıştır ( $p<0,001$ ). FCR ve FC alanların %22,3 'ünde enfeksiyon görülürken, %14'ünde 3.- 4.derece nötropeni saptanmıştır<sup>180</sup>.

Bizim çalışmamızda diğer çalışmalarda olduğu gibi fludarabinin klorambusile göre, FC'nin fludarabine göre ve FCR'nin FC'ye göre cevap oranları açısından üstün olduğu görülmüştür. İleri yaş hastalarda OS; klorambusil alanlarda fludarabin alanlara göre daha kısa saptansa da; enfeksiyon oranları fludarabinle daha yüksek

saptanmıştır. Genç hastalarda ise FCR ve FC'nin OS'ı, TTNT1'i ve cevap oranlarını artırdığı görülmüştür. Tüm hastalarda FCR ve FC ile OS ve TTNT1'in uzadığı görülmüştür. Ancak enfeksiyon oranları her iki rejim içinde yüksek saptanmıştır.

Tedavi rejimlerine göre ölüm nedenlerine bakıldığında ise FCR ile %7,1, FC ile %10, klorambusille %6,9 ve CHOP-COP ile %22,2 oranında mortalite olduğu görüldü. Tümör lizis ise klorambusil alanların %3,7'sinde, fludarabin alanların %10'unda FC alanların ise %3,4'ünde görüldü, FCR alan hastalarda ise saptanmadı. FCR ve FC alan tüm hastalara tümör lizisi önlemek için hidrasyon ve allopurinol tedavileri verildi. Xu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tümör lizis FCR ve FC alan 10 hastada görülmüştür<sup>180</sup>. Tam ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise FCR'ye bağlı ölüm 3 hastada (2'si ilk 3 ayda) gerçekleşmiştir. Ölüm oranı <%1 olarak saptanmıştır<sup>182</sup>. Eichhorst ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise FC ile mortalite %8,3 iken, fludarabinle mortalite %4,9 olarak saptanmıştır<sup>133</sup>.

Çalışmamızda relaps-refrakter hastaların 17'sinde (%23,3) fludarabin monoterapi, 19'unda (%26) klorambusil, 6'sında (%8,2) CVP-CHOP, 15'inde (%6,1) fludarabin kombine rejimler, 7'sinde (%9,6) FCR ve 7'sinde (%9,6) R-CHOP/R-COP rejimi kullanılmış olduğu görüldü. Bu hastaların 44'ü (%61,4) tekrar relaps nedeniyle üçüncü basamak tedavide aldı. Hasta sayısının azlığı ve tedavi çeşitliliği nedeniyle üçüncü basamak ve sonrası için tedaviye yanıt oranları ve sağkalım analizi doğru sonuç vermeyeceğinden yapılmadı.

Relaps hastalarda fludarabinle ORR %64,7 (CR%5,9), klorambusille ORR %47,3 (CR%10,5), CVP-CHOP ile ORR %33,3 (CR%0), R-CHOP/R-COP ile ORR %42,9 (CR%14,3), FC ile ORR %46,6 (CR%13,3) ve FCR ile ORR %57,2 (CR %42,9) olarak hesaplanmış olup en yüksek CR oranları FCR ile elde edildi ancak tedavi protokolleri ve yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Tedavilerin total sağkalım üzerine etkileri incelendiğinde de anlamlı fark saptanmadı (FCR ile OS=25,1 ay, FC ile OS=34,3 ay, F ile OS=46,3 ay, KLB ile OS=39,6 ay, R-CHOP/R-COP ile OS=38,3 ay, COP-CHOP ile OS=8,03 ay,  $p>0,05$ ).

Hastaların bir sonraki tedaviye başlama sürelerine bakıldığında ise kullanılan tedavi ile TTNT2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ) (FCR ile TTNT2=18,8ay, FC ile TTNT2=31,9ay, F ile TFS=25,1 ay, klorambusil ile

TTNT2=27,5 ay, CHOP-COP ile TTNT2=7,43ay, R-CHOP/R-COP ile TTNT2=5,06ay).

Gelişen hematolojik komplikasyonların ise en sık FCR ve FC alan hastalarda gelişmiş olduğu görüldü (%100 ve %85,7). Uzamış sitopeni FCR alan hastaların %57,1'inde gerçekleşirken FC alanların %20'sinde gerçekleştiği ve bu hastaların %75'inin ilk basamak tedavide klorambusil almış olduğu saptandı. İlk basamak tedavide klorambusil kullanımının FCR alan hastalarda uzamış sitopeni riskini artırabileceği düşünüldü. Hastalarda gelişen 3-4.derece nötropeni ise en sık FCR ve R-CHOP/R-COP rejimleriyle görüldü (%85,7 ve %80) (p=0,001). Enfeksiyöz komplikasyonlar ise en sık FC ve COP/CHOP rejimleriyle görüldü (%78,6 ve %83,3). FCR alan bir hastada CMV enfeksiyonu, 5 hastada ise fungal pnömoni görüldü (F, FC ve FCR alan hastalarda ). FCR alan (birinci ve ikinci basamak tedavide ) 4 (%19,4) hastada ise 2'si 3-4. derece olmak üzere alerjik ilaç reaksiyonu geliştiği görüldü. İkinci basamak tedaviye bağlı mortalitenin R-CHOP/R-COP ve CHOP/COP alan hastalarda daha yüksek olduğu görüldü (%28,5 ve %33,3). FCR ile takip süresince mortalite saptanmadı. Ancak çalışmamızda relaps hastalara verilen tedavi protokollerinin çeşitliliği ve hasta sayısının azlığı nedeniyle OS, TTNT2, ORR hızı ve mortalite hızı açısından tedavi protokolleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

O'Brien ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınlanan çalışmasında; daha önce tedavi alan ve almayan 128 hastaya FC tedavisi verilmiştir<sup>184</sup>. Yanıt oranları ve sağkalım incelendiğinde daha önce tedavi edilen ve fludarabin/alkilleyici refrakter olmayan hastalarda  $ORR \geq \%80$  olduğu, fludarabin refrakter hastalarda ise ORR %38 olarak saptanmıştır. Sağkalım sürelerine bakıldığında ise öncesinde Fludarabin ve alkilleyici verilmiş olan hastalarda PFS=20 ay , OS= 21ay iken, daha önce sadece alkilleyici almış hastalarda PFS=33 ay ve OS= 38 ay olarak hesaplanmıştır, fludarabin refrakter hastalarda ise PFS ile ilgili veri yokken OS=12ay olarak saptanmıştır. Bu çalışmada 3-4.derece nötropeni daha önce tedavi almış hastaların %58'inde görülürken, tedavi naiv hastaların %41'inde görülmüştür. Major enfeksiyon ise tüm hastaların %25'inde görülmüştür, bu enfeksiyonlar içinde CMV enfeksiyonu, PCP pnömonisi, cryptokokkal menenjit ve vibrio sepsiside bulunmaktadır<sup>184</sup>. Bizim çalışmamızda da FC ile diğer tedavilere göre daha yüksek

ORR saptandı ancak bu oran fludarabin refrakter ve refrakter olmayan hastaların ortak cevap oranı olması nedeniyle %46,6 olarak bulundu. Çalışmamızda saptanan OS ve TTNT2 süreleri ise bu çalışmayla benzerdir (sırasıyla 34,3 ay ve 31,9 ay) ve FC alanlarda enfeksiyon %71,4, ciddi nötropeni ise %50 oranında görüldü.

Tam ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise relaps-refrakter hastaların da dahil olduğu 34 KLL tanılı hastaya FCR tedavisi verilmiştir<sup>185</sup>. Relaps-refrakter hastalarda ORR%95 (CR%14) saptanırken tedavi naiv hastalarda ORR%100 (CR%67) olarak saptanmıştır. 3 yıllık PFS ve OS relaps hastalarda %25 ve %64 iken, tedavi almamış olan hastalarda ise PFS ve OS %100 olarak saptanmıştır (p<0,003 ve p>0,05). Bu çalışmada KLL tanısı dışında lenfoma tanılı hastalara da FCR verilmiş olup tüm hastalarda (77 hasta) 3-4.derece nötropeni %33 iken major enfeksiyon %9,5 oranında görülmüştür, 1 hastada CMV viremisi, 1 hastada ise PCP pnömonisi gelişmiştir. Hastaların %5'inde ise 3.derece ilaç reaksiyonu gelişmiştir<sup>185</sup>. Bizim çalışmamızda ise FCR alan hasta sayısının azlığı nedeniyle ORR (%57,2), OS (25,1 ay) ve TTNT2 (18,8 ay) daha düşük hesaplandı. Ancak 3-4. derece nötropenin daha yüksek olduğu görüldü (%85,7). Hastalarımızın %9,7'sinde ise 3-4. derece ilaç reaksiyonu saptanmıştır, bu da Tam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre daha yüksektir. Bu farkların hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Wierda ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise ortanca yaşı 59 olan daha önce tedavi almış relaps 177 KLL hastası çalışmaya alınmıştır<sup>186</sup>. Hastalara FCR tedavisi verilmiştir. Fludarabin refrakter hastalarda ORR %58 ve CR %6 iken, tüm hastalarda ORR %73 ve CR %25 olarak saptanmıştır. PFS 28 ay iken, OS'ın 42 ay olduğu görülmüştür. Rituximaba bağlı 3.derece reaksiyon sadece 1 hastada gelişmiştir, 3-4.derece nötropeni ise hastaların %66'sında saptanmıştır. Major enfeksiyon hastaların %16'sında görülürken, %30'unda FEO (nedeni bilinmeyen ateş) görülmüştür<sup>186</sup>.

R-CHOP ve COP/CHOP rejimlerinin relaps-refrakter hastalarda kullanımıyla ilgili çalışmaların sayısı kısıtlıdır. Ancak 1996 yılında Itäläl ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 24 relaps KLL hastasına CHOP verilmiştir, ORR%25, CR%12,5 olarak saptanmıştır, OS 9,5 ayken, hastaların %37,5'i takip sonunda eksitus olmuştur<sup>187</sup>. CHOP rejimi uzun dönem yan etkileri, toksisitesi ve düşük cevap

oranları nedeniyle günümüzde KLL'li hastalarda nadiren kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda da hasta sayısı az olsada (6 hasta), CHOP/ COP alanlarda ORR%33,3, ve OS=8,03 ay saptandı ve diğer tedavilere göre en kötü OS ve ORR elde edildi.

2005 yılında Eichhrost ve arkadaşlarının yaptıkları fludarabin refrakter KLL hastalarında R-CHOP rejimi ile ilgili faz II çalışma sonuçlarına göre hiç tam remisyon elde edilemezken ORR %69 oranında saptanmıştır<sup>188</sup>. Çalışmamızda ise 7 hastanın R-CHOP aldığı görüldü, benzer şekilde ORR %42,9, CR %14,3 olarak saptandı. Tedaviye bağlı enfeksiyon ise hastaların %60'ında görülürken, 3-4. derece nütropeni hastaların %80'ninde görüldü. Ancak hasta sayısının azlığı nedeniyle diğer tedavi rejimleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilemedi.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

KLL'li hastaların sağkalımında etkili prognoz belirteçlerinin ve tedavi protokollerinin etkinliklerinin araştırıldığı bu çalışmada; yüksek Rai Evresi ve yüksek Binet evresinin,  $\beta$ 2mikroglobulin ve LDH yüksekliğinin, kemik iliğinin lenfositlerce diffüz infiltrasyonu, hepatomegali ve splenomegali varlığının hem total sağkalımı hem de tedavisiz sağkalımı olumsuz etkilediği saptanmıştır. Bu bulgular prognostik faktörlerin ve risk gruplarının belirlenmesi amacıyla yapılan diğer çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir. Çalışmamızda özellikle  $\beta$ 2 mikroglobulin yüksekliğinin erken evre hastalarda bile total sağkalımı azalttığı gösterilmiştir, bu nedenle erken evre hastalarda  $\beta$ 2 mikroglobulin yüksekliği tespit edildiğinde bu hastaların daha yakın takip edilmesi önemlidir.

Çalışmamızda yeni prognostik faktörlerden biri olan CD38 pozitifliğinin de hem total sağkalımı hemde tedavisiz sağkalımı olumsuz etkilediği görülmektedir. Yapılan diğer çalışmalarda CD38'in bir başka kötü prognostik belirteç olan mutasyonsuz IgVH geni taşıyan B hücrelerinin indirek göstergesi olduğu gösterilmiştir ancak merkezimizde rutin uygulamada IgVH analizi yapılmaması nedeniyle bu ilişki saptanamamıştır. Önemli bir prognoz belirteci olan CD38'in tanıda (eğer bakılmamışsa tedavi planlama sürecinde) mutlaka değerlendirilmesi ve diğer prognostik faktörler de göz önünde bulundurularak yüksek riskli hastaların belirlenmesi, tedaviye başlama kararında önemlidir.

Günümüzde artık birçok merkezde yapılan ve KLL'de yüksek genetik riskli hastaların belirlenmesini sağlayan FISH yöntemi ve sitogenetik yöntemle kromozomal bozukluk ve karyotip tayini; tanıda yapılmamışsa tedaviye başlamadan önce mutlaka yapılması gereken testlerdir. Çalışmamızda 17p delesyonu saptanan hastaların 13q delesyonu saptanan hastalara göre daha kötü sağkalıma sahip olduğu görülmüştür. Ancak çalışmamızda FISH ve sitogenetik inceleme yapılan hasta sayısının azlığı nedeniyle verilen tedaviye yanıtta 17p delesyonunun önemi belirlenememiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda 17 p delesyonu olan hastaların fludarabin ve rituximab bazlı rejimlere yanıt oranlarının düşük olması ve alemtuzumabla yanıt oranlarının yüksek olması; 11q delesyonu olan hastaların FCR rejimine yanıt oranlarının yüksek olması dikkate alındığında; tedavi endikasyonu

doğan hastalarda FISH ve sitogenetik çalışma yapılmasının tedaviyi planlamada ve yüksek riskli hastaları belirlemede önemli bir basamak olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda özellikle başlangıç tedavisinde FC ve FCR rejimlerinin kullanılmasıyla daha yüksek ORR ve CR elde edildiği görülmüştür. Ayrıca FCR alan ve remisyona giren hastalardan hiçbirinin ikinci tedaviye ihtiyaç duymadığı görülmüştür. Her iki rejimle ağır nötropeni ve major enfeksiyon gelişme riski yüksek saptansa da klorambusil ve CHOP rejimine göre total sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu, hastalıkla ilişkili mortalite oranlarında da belirgin fark olmadığı görülmüştür. Ancak FC ve FCR alan hastaların takip sürelerinin daha kısa olması nedeniyle hastaların OS'ı klorambusil ve CHOP alan hastalara göre daha uzun olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Ayrıca 65 yaş ve altı hastalarda FCR ile en yüksek ORR saptanmış olup, TTNT1'de diğer tedavi rejimlerine göre daha uzundur. Bu veriler ve yapılan diğer çalışmaların verilerine dayanarak özellikle daha genç, komorbiditesi fazla olmayan, performansı iyi hastalarda başlangıç tedavisinde FCR rejiminin tercih edilmesi hem ORR'de hem de OS ve TFS'da artışa neden olacaktır. Ancak bu hastalarda enfeksiyon gelişimini önlemek için mutlaka Trimetoprim-Sulfametaksazol ve valasiklovir profilaksisi verilmeli, tüm KLL hastalarına önerilmesi gereken pnömokok ve influenza aşılı yapıtılmalıdır.

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için hastaların takiplerinin kesintiye uğraması ve verilerin eksikliği nedeniyle tedavi protokollerinin uzun dönem sonuçlarıyla ilgili analizler yetersiz kalmıştır. Bu nedenle tedavi rejimlerinin KLL'li hastalarda uzun dönem etkilerinin araştırıldığı prospektif randomize çalışmaların yapılması faydalı olacaktır.

Relaps-refrakter hastalarda ise hasta sayısının azlığı nedeniyle tedaviye yanıt ve sağkalım açısından tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Ancak klorambusil ve CHOP rejimleri ile ORR'nin daha düşük olduğu ve CHOP rejiminin mortalitesinin yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenle relaps refrakter hastalarda tercih edilecek rejimlerin fludarabin bazlı rejimler (FCR ve FC-FMD, CFAR- siklofosamid, fludarabin, alemtuzumab, rituximab-) olması gerektiği düşünülmüştür. Ancak relaps-refrakter hastalarda kullanılan rejimler ve bu rejimlerin sağkalım ve yanıt oranları üzerine etkilerini belirlemek amacıyla çok-merkezli randomize çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Çalışmamızda

alemtuzumab alan hasta sayısının değerlendirme yapmak için yetersiz olması nedeniyle alemtuzumabla ilgili analiz yapılamamıştır. Ancak dünyada yüksek riskli hastalarda, özellikle 17p delesyonu olan hastalarda fludarabin bazlı rejimlere eklenerek veya konsolidasyon tedavisi olarak kullanımının yanıt oranlarını yükselttiğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle ülkemizde de alemtuzumab kullanımının uzun dönem etkileri ve yanıt oranlarının belirlenmesi amacıyla geniş ölçekli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak KLL hastalarında kötü prognostik faktörlerin değerlendirilmesi ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi tedaviyi planlama aşamasında en önemli basamaktır. Başlangıç tedavisinde ise yüksek riskli hastalara yanıt oranları yüksek tedaviler verilmeli, performans durumu iyi hastalara öncelikle rituximab ve fludarabin bazlı rejimler (FCR, FR gibi) uygulanmalıdır.



## KAYNAKLAR

1. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J *et al.* World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999; 17(12): 3835-49.
2. Hallek M, Cheson B. D., Catovsky D. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphoid leukemia. *Blood*. 2008; 111: 5446-5456.
3. Hernandez JA, Land KJ, McKenna RW. Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. *Cancer* 1995; 75(1 Suppl): 381-94.
4. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *European journal of cancer care* 2004; 13(3): 279-87.
5. Hoffman R., Benz E. J. *Hematology Basic Principles And Practice*, 2012.
6. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *British journal of cancer* 2011; 105(11): 1684-92.
7. Sgambati M., Devesa S.S., and Linet M.S. Chronic lymphocytic leukemia: epidemiologic, familial and genetic aspect. In: *Chelson B (ed) Chronic lymphoid leukemia: Scientific Advances and Clinical Developments New York:Marcel Dekker, Inc.* 2001: 33-62.
8. Capalbo S, Trerotoli P, Ciancio A, Battista C, Serio G, Liso V. Increased risk of lymphoproliferative disorders in relatives of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: relevance of the degree of familial linkage. *European journal of haematology* 2000; 65(2): 114-7.
9. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117(19): 5019-32.
10. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M *et al.* Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine* 2008; 359(6): 575-83.
11. McConkey DJ, Chandra J, Wright S, Plunkett W, McDonnell TJ, Reed JC *et al.* Apoptosis sensitivity in chronic lymphocytic leukemia is determined by endogenous endonuclease content and relative expression of BCL-2 and BAX. *Journal of immunology* 1996; 156(7): 2624-30.
12. Kitada S, Andersen J, Akar S, Zapata JM, Takayama S, Krajewski S *et al.* Expression of apoptosis-regulating proteins in chronic lymphocytic leukemia: correlations with In vitro and In vivo chemoresponses. *Blood* 1998; 91(9): 3379-89.

13. Meinhardt G, Wendtner CM, Hallek M. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia: factors and signaling pathways regulating cell growth and survival. *Journal of molecular medicine* 1999; 77(2): 282-93.
14. Barragan M, Bellosillo B, Campas C, Colomer D, Pons G, Gil J. Involvement of protein kinase C and phosphatidylinositol 3-kinase pathways in the survival of B-cell chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood* 2002; 99(8): 2969-76.
15. Furman RR, Asgary Z, Mascarenhas JO, Liou HC, Schattner EJ. Modulation of NF-kappa B activity and apoptosis in chronic lymphocytic leukemia B cells. *Journal of immunology* 2000; 164(4): 2200-6.
16. Messmer BT, Albesiano E, Messmer D, Chiorazzi N. The pattern and distribution of immunoglobulin VH gene mutations in chronic lymphocytic leukemia B cells are consistent with the canonical somatic hypermutation process. *Blood* 2004; 103(9): 3490-5.
17. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94(6): 1848-54.
18. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL *et al.* Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94(6): 1840-7.
19. Shanafelt TD, Geyer SM, Kay NE. Prognosis at diagnosis: integrating molecular biologic insights into clinical practice for patients with CLL. *Blood* 2004; 103(4): 1202-10.
20. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, Chen L, Keating MJ, Gribben JG *et al.* ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine* 2004; 351(9): 893-901.
21. Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Wiestner A, Rosenwald A, Thomas PW *et al.* ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2004; 363(9403): 105-11.
22. Calin GA, Croce CM. Genomics of chronic lymphocytic leukemia microRNAs as new players with clinical significance. *Seminars in oncology* 2006; 33(2): 167-73.
23. Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, Di Leva G, Shimizu M, Wojcik SE *et al.* A MicroRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine* 2005; 353(17): 1793-801.
24. Hockenbery D, Nunez G, Milliman C, Schreiber RD, Korsmeyer SJ. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* 1990; 348(6299): 334-6.

25. Hanada M, Delia D, Aiello A, Stadtmauer E, Reed JC. bcl-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1993; 82(6): 1820-8.
26. Wang L, Lawrence MS, Wan Y, Stojanov P, Sougnez C, Stevenson K *et al.* SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine* 2011; 365(26): 2497-506.
27. Dohner H, Fischer K, Bentz M, Hansen K, Benner A, Cabot G *et al.* p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood* 1995; 85(6): 1580-9.
28. Wattel E, Preudhomme C, Hecquet B, Vanrumbeke M, Quesnel B, Dervite I *et al.* p53 mutations are associated with resistance to chemotherapy and short survival in hematologic malignancies. *Blood* 1994; 84(9): 3148-57.
29. Cordone I, Masi S, Mauro FR, Soddu S, Morsilli O, Valentini T *et al.* p53 expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia: a marker of disease progression and poor prognosis. *Blood* 1998; 91(11): 4342-9.
30. Broker BM, Klajman A, Youinou P, Jouquan J, Worman CP, Murphy J *et al.* Chronic lymphocytic leukemic (CLL) cells secrete multispecific autoantibodies. *Journal of autoimmunity* 1988; 1(5): 469-81.
31. Borche L, Lim A, Binet JL, Dighiero G. Evidence that chronic lymphocytic leukemia B lymphocytes are frequently committed to production of natural autoantibodies. *Blood* 1990; 76(3): 562-9.
32. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine* 2005; 352(8): 804-15.
33. Plater-Zyberk C, Maini RN, Lam K, Kennedy TD, Janossy G. A rheumatoid arthritis B cell subset expresses a phenotype similar to that in chronic lymphocytic leukemia. *Arthritis and rheumatism* 1985; 28(9): 971-6.
34. Kipps TJ, Carson DA. Autoantibodies in chronic lymphocytic leukemia and related systemic autoimmune diseases. *Blood* 1993; 81(10): 2475-87.
35. Robak E, Robak T. Skin lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma* 2007; 48(5): 855-65.
36. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, Vaugier G, Potron G, Colona P, Oberling F, *et al.* . A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. . *Cancer* 1981 Jul 1.; 48: 198–206. .
37. Binet JL, Lepoprier M, Dighiero G, *et al.* A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. *Cancer* 1977; 40: 855-864.
38. KR Rai, A Sawitsky, EP Cronkite, AD Chanana, RN Levy and BS Pasternack. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219-234.

39. Dasanu CA, Alexandrescu DT. Risk for second nonlymphoid neoplasms in chronic lymphocytic leukemia. *MedGenMed : Medscape general medicine* 2007; 9(4): 35.
40. Agnew KL, Ruchlemer R, Catovsky D, Matutes E, Bunker CB. Cutaneous findings in chronic lymphocytic leukaemia. *The British journal of dermatology* 2004; 150(6): 1129-35.
41. Melo JV, Catovsky D, Galton DA. The relationship between chronic lymphocytic leukaemia and prolymphocytic leukaemia. I. Clinical and laboratory features of 300 patients and characterization of an intermediate group. *British journal of haematology* 1986; 63(2): 377-87.
42. Garcia-Munoz R, Galiacho VR, Llorente L. Immunological aspects in chronic lymphocytic leukemia (CLL) development. *Annals of hematology* 2012; 91(7): 981-96.
43. Ginaldi L, De Martinis M, Matutes E, Farahat N, Morilla R, Catovsky D. Levels of expression of CD19 and CD20 in chronic B cell leukaemias. *Journal of clinical pathology* 1998; 51(5): 364-9.
44. Shim YK, Middleton DC, Caporaso NE, Rachel JM, Landgren O, Abbasi F *et al*. Prevalence of monoclonal B-cell lymphocytosis: a systematic review. *Cytometry. Part B, Clinical cytometry* 2010; 78 Suppl 1: S10-8.
45. Marti GE, Carter P, Abbasi F, Washington GC, Jain N, Zenger VE *et al*. B-cell monoclonal lymphocytosis and B-cell abnormalities in the setting of familial B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cytometry. Part B, Clinical cytometry* 2003; 52(1): 1-12.
46. Diehl LF, Ketchum LH. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Seminars in oncology* 1998; 25(1): 80-97.
47. Tsai HT, Caporaso NE, Kyle RA, Katzmann JA, Dispenzieri A, Hayes RB *et al*. Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. *Blood* 2009; 114(24): 4928-32.
48. Best OG, Crassini K, Freeman JA, Mulligan SP, CII Australian Research C. The clinical significance of hypogammaglobulinaemia and serum immunoglobulin G subclass deficiency in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Scandinavian journal of infectious diseases* 2013.
49. Maurer MJ, Cerhan JR, Katzmann JA, Link BK, Allmer C, Zent CS *et al*. Monoclonal and polyclonal serum free light chains and clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011; 118(10): 2821-6.
50. Delgado J, Pratt G, Phillips N, Briones J, Fegan C, Nomdedeu J *et al*. Beta2-microglobulin is a better predictor of treatment-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia if adjusted according to glomerular filtration rate. *British journal of haematology* 2009; 145(6): 801-5.

51. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA *et al.* Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007; 109(11): 4679-85.
52. Magnac C, Porcher R, Davi F, Nataf J, Payelle-Brogard B, Tang RP *et al.* Predictive value of serum thymidine kinase level for Ig-V mutational status in B-CLL. *Leukemia* 2003; 17(1): 133-137.
53. Montserrat E, Rozman C. Bone marrow biopsy in chronic lymphocytic leukemia: a review of its prognostic importance. *Blood cells* 1987; 12(2): 315-26.
54. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 2000; 343: 1910-1916.
55. Reddy KS. Chronic lymphocytic leukaemia profiled for prognosis using a fluorescence in situ hybridisation panel. *British journal of haematology* 2006; 132(6): 705-22.
56. 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.
57. 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; 158(1): 88-91.
58. Haferlach C, Dicker F, Schnittger S, Kern W, Haferlach T. Comprehensive genetic characterization of CLL: a study on 506 cases analysed with chromosome banding analysis, interphase FISH, IgV(H) status and immunophenotyping. *Leukemia* 2007; 21(12): 2442-51.
59. Ouillette P, Fossum S, Parkin B, Ding L, Bockenstedt P, Al-Zoubi A *et al.* Aggressive chronic lymphocytic leukemia with elevated genomic complexity is associated with multiple gene defects in the response to DNA double-strand breaks. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2010; 16(3): 835-47.
60. Kujawski L, Ouillette P, Erba H, Saddler C, Jakubowiak A, Kaminski M *et al.* Genomic complexity identifies patients with aggressive chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 112(5): 1993-2003.
61. Ibrahim S, Keating M, Do KA, O'Brien S, Huh YO, Jilani I *et al.* CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001; 98(1): 181-6.
62. Boonstra JG, van Lom K, Langerak AW, Graveland WJ, Valk PJM, Kraan J *et al.* CD38 as a prognostic factor in B cell chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL): Comparison of three approaches to analyze its expression. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry* 2006; 70B(3): 136-141.

63. Grever MR, Lucas DM, Dewald GW, Neuberg DS, Reed JC, Kitada S *et al.* Comprehensive assessment of genetic and molecular features predicting outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the US Intergroup Phase III Trial E2997. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(7): 799-804.
64. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, *et al.* . Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. . *Blood* 1975.; 46: 219-234.
65. Rai KR, Gale RP, Alan R Liss. A critical analysis of staging in CLL. . *In Chronic Lymphocytic Leukemia: Recent Progress and future Direction,1987 UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology, New Series.* 1987; 58: 253.
66. Muntanola A, Bosch F, Arguis P, Arellano-Rodrigo E, Ayuso C, Gine E *et al.* Abdominal computed tomography predicts progression in patients with Rai stage 0 chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(12): 1576-80.
67. Eichhorst BF, Fischer K, Fink A-M, Elter T, Wendtner CM, Goede V *et al.* Limited clinical relevance of imaging techniques in the follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: results of a meta-analysis. *Blood* 2011; 117(6): 1817-1821.
68. Boggs DR, Soffer SA, Wintrobe MM, Cartwright GE. Factors influencing the duration of survival of patients with chronic lymphocytic leukemia. *The American journal of medicine* 1966; 40(2): 243-54.
69. Molica S, Alberti A. Prognostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1987; 60(11): 2712-6.
70. Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Vinolas N, Rozman C. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. *British journal of haematology* 1986; 62(3): 567-75.
71. Fayad L, Keating MJ, Reuben JM, O'Brien S, Lee BN, Lerner S *et al.* Interleukin-6 and interleukin-10 levels in chronic lymphocytic leukemia: correlation with phenotypic characteristics and outcome. *Blood* 2001; 97(1): 256-63.
72. Hallek M, Wanders L, Ostwald M, Busch R, Senekowitsch R, Stern S *et al.* Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leukemia & lymphoma* 1996; 22(5-6): 439-47.
73. Gentile M, Cutrona G, Neri A, Molica S, Ferrarini M, Morabito F. Predictive value of beta2-microglobulin (beta2-m) levels in chronic lymphocytic leukemia since Binet A stages. *Haematologica* 2009; 94(6): 887-8.
74. Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, Knauf W, Dietzfelbinger H, Adorf D *et al.* Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonsmoldering chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 93(5): 1732-7.

75. Magnac C, Porcher R, Davi F, Nataf J, Payelle-Brogard B, Tang RP *et al.* Predictive value of serum thymidine kinase level for Ig-V mutational status in B-CLL. *Leukemia* 2003; 17(1): 133-7.
76. Rossi D, Cerri M, Capello D, Deambrogi C, Rossi FM, Zucchetto A *et al.* Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *British journal of haematology* 2008; 142(2): 202-15.
77. Rozman C, Montserrat E, Rodriguez-Fernandez JM, Ayats R, Vallespi T, Parody R *et al.* Bone marrow histologic pattern--the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood* 1984; 64(3): 642-8.
78. Kostareli E, Smilevska T, Stamatopoulos K, Kouvatsi A, Anagnostopoulos A. Chronic lymphocytic leukaemia: an immunobiology approach. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2008; 136(5-6): 319-23.
79. Stilgenbauer S, Bullinger L, Lichter P, Dohner H, German CLLSGCII. Genetics of chronic lymphocytic leukemia: genomic aberrations and V(H) gene mutation status in pathogenesis and clinical course. *Leukemia* 2002; 16(6): 993-1007.
80. Krober A, Seiler T, Benner A, Bullinger L, Bruckle E, Lichter P *et al.* V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 100(4): 1410-6.
81. Joshi AD, Hegde GV, Dickinson JD, Mittal AK, Lynch JC, Eudy JD *et al.* ATM, CTLA4, MND1, and HEM1 in high versus low CD38 expressing B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2007; 13(18 Pt 1): 5295-304.
82. Durig J, Nuckel H, Cremer M, Fuhrer A, Halfmeyer K, Fandrey J *et al.* ZAP-70 expression is a prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2003; 17(12): 2426-34.
83. Montillo M, Hamblin T, Hallek M, Montserrat E, Morra E. Chronic lymphocytic leukemia: novel prognostic factors and their relevance for risk-adapted therapeutic strategies. *Haematologica* 2005; 90(3): 391-9.
84. Shanafelt TD, Drake MT, Maurer MJ, Allmer C, Rabe KG, Slager SL *et al.* Vitamin D insufficiency and prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011; 117(5): 1492-8.
85. Wierda WG, Johnson MM, Do KA, Manshoury T, Dey A, O'Brien S *et al.* Plasma interleukin 8 level predicts for survival in chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology* 2003; 120(3): 452-6.
86. Shanafelt TD, Witzig TE, Fink SR, Jenkins RB, Paternoster SF, Smoley SA *et al.* Prospective evaluation of clonal evolution during long-term follow-up of patients with untreated early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006; 24(28): 4634-41.

87. Garcia-Marco JA, Price CM, Ellis J, Morey M, Matutes E, Lens D *et al.* Correlation of trisomy 12 with proliferating cells by combined immunocytochemistry and fluorescence in situ hybridization in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1996; 10(11): 1705-11.
88. Fegan C, Robinson H, Thompson P, Whittaker JA, White D. Karyotypic evolution in CLL: identification of a new sub-group of patients with deletions of 11q and advanced or progressive disease. *Leukemia* 1995; 9(12): 2003-8.
89. Auer RL, Bienz N, Neilson J, Cal M, Waters JJ, Milligan DW *et al.* The sequential analysis of trisomy 12 in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology* 1999; 104(4): 742-744.
90. Liu Y, Grander D, Soderhall S, Juliusson G, Gahrton G, Einhorn S. Retinoblastoma gene deletions in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Genes, chromosomes & cancer* 1992; 4(3): 250-6.
91. Neubauer A, de Kant E, Rochlitz C, Laser J, Zanetta AM, Gallardo J *et al.* Altered expression of the retinoblastoma susceptibility gene in chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology* 1993; 85(3): 498-503.
92. Garg R, Wierda W, Ferrajoli A, Abruzzo L, Pierce S, Lerner S *et al.* The prognostic difference of monoallelic versus biallelic deletion of 13q in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2012; 118(14): 3531-7.
93. Dohner H, Stilgenbauer S, James MR, Benner A, Weilguni T, Bentz M *et al.* 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. *Blood* 1997; 89(7): 2516-22.
94. Austen B, Skowronska A, Baker C, Powell JE, Gardiner A, Oscier D *et al.* Mutation status of the residual ATM allele is an important determinant of the cellular response to chemotherapy and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia containing an 11q deletion. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(34): 5448-57.
95. Skowronska A, Parker A, Ahmed G, Oldreive C, Davis Z, Richards S *et al.* Biallelic ATM inactivation significantly reduces survival in patients treated on the United Kingdom Leukemia Research Fund Chronic Lymphocytic Leukemia 4 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(36): 4524-32.
96. Tsimberidou AM, Tam C, Abruzzo LV, O'Brien S, Wierda WG, Lerner S *et al.* Chemoimmunotherapy may overcome the adverse prognostic significance of 11q deletion in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2009; 115(2): 373-80.
97. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J *et al.* Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* 2004; 103(9): 3278-81.



98. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Habe S, Winkler D *et al.* TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(29): 4473-9.
99. Tam CS, Shanafelt TD, Wierda WG, Abruzzo LV, Van Dyke DL, O'Brien S *et al.* De novo deletion 17p13.1 chronic lymphocytic leukemia shows significant clinical heterogeneity: the M. D. Anderson and Mayo Clinic experience. *Blood* 2009; 114(5): 957-64.
100. O'Brien SM, Keating MJ, MocarSKI ES. Updated Guidelines on the Management of Cytomegalovirus Reactivation in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Alemtuzumab. *Clinical Lymphoma and Myeloma* 2006; 7(2): 125-130.
101. Yagci M, Acar K, Sucak GT, Aki Z, Bozdayi G, Haznedar R. A prospective study on chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation in chronic HBs Ag carriers with hematologic malignancies and pre-emptive therapy with nucleoside analogues. *Leukemia & lymphoma* 2006; 47(8): 1608-12.
102. Effects of chlorambucil and therapeutic decision in initial forms of chronic lymphocytic leukemia (stage A): results of a randomized clinical trial on 612 patients. The French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 1990; 75(7): 1414-21.
103. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91(10): 861-8.
104. Shustik C, Mick R, Silver R, Sawitsky A, Rai K, Shapiro L. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation. *Hematological oncology* 1988; 6(1): 7-12.
105. Montserrat E FM, Estape J, for the Spanish PETHEMA Group. . Chronic lymphocytic leukemia treatment: an interim report of PET-HEMA trials. *Leuk Lymphoma*. 1991; 5: 89-92.
106. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R *et al.* Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England journal of medicine* 1998; 338(21): 1506-14.
107. Bottcher S, Ritgen M, Dreger P. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: lessons to be learned from minimal residual disease studies. *Blood reviews* 2011; 25(2): 91-6.
108. Noy A, Verma R, Glenn M, Maslak P, Rahman ZU, Keenan JR *et al.* Clonotypic polymerase chain reaction confirms minimal residual disease in CLL nodular PR: results from a sequential treatment CLL protocol. *Blood* 2001; 97(7): 1929-36.

109. Bottcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G *et al.* Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(9): 980-8.
110. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M *et al.* First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114(16): 3382-91.
111. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R *et al.* Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(26): 4378-84.
112. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J *et al.* Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(35): 5616-23.
113. Woyach JA, Ruppert AS, Rai K, Lin TS, Geyer S, Kolitz J *et al.* Impact of age on outcomes after initial therapy with chemotherapy and different chemoimmunotherapy regimens in patients with chronic lymphocytic leukemia: results of sequential cancer and leukemia group B studies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31(4): 440-7.
114. Gribben JG. How I treat CLL up front. *Blood* 2010; 115(2): 187-97.
115. Fischer K, Cramer P, Busch R, Bottcher S, Bahlo J, Schubert J *et al.* Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(26): 3209-16.
116. Hallek M. Therapy of chronic lymphocytic leukaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2010; 23(1): 85-96.
117. Gribben JG, O'Brien S. Update on Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(5): 544-550.
118. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis and rheumatism* 2010; 62(1): 9-21.
119. Laurence L. Brunton BAC, Björn C. Knollmann *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e.*: New York: McGraw-Hill, 2011.

120. Leparrier M, Chevret S, Cazin B, Boudjerra N, Feugier P, Desablens B *et al.* Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 2001; 98(8): 2319-25.
121. Gill S, Carney D, Ritchie D, Wolf M, Westerman D, Prince HM *et al.* The frequency, manifestations, and duration of prolonged cytopenias after first-line fludarabine combination chemotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010; 21(2): 331-4.
122. Jaglowski SM, Alinari L, Lapalombella R, Muthusamy N, Byrd JC. The clinical application of monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2010; 116(19): 3705-14.
123. Bauer K, Rancea M, Roloff V, Elter T, Hallek M, Engert A, Skoetz N. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012; ( 11. ).
124. Byrd JC, Murphy T, Howard RS, Lucas MS, Goodrich A, Park K *et al.* Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001; 19(8): 2153-64.
125. O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, Giles FJ, Freireich EJ, Cortes J *et al.* Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001; 19(8): 2165-70.
126. Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, Houston GA, Hermann RC, Bradof JE *et al.* Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003; 21(9): 1746-51.
127. O'Brien SM, Kantarjian HM, Thomas DA, Cortes J, Giles FJ, Wierda WG *et al.* Alemtuzumab as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2003; 98(12): 2657-2663.
128. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, Leach M, Rassam SM, Haynes A *et al.* Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(13): 2971-9.
129. Lundin J, Kimby E, Bjorkholm M, Broliden PA, Celsing F, Hjalmar V *et al.* Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood* 2002; 100(3): 768-73.

130. Montserrat E, Alcalá A, Parody R, et al. . Treatment of chronic lymphocytic leukemia in advanced stages: a randomized trial comparing chlorambucil plus prednisone versus cyclophosphamide, vincristine and prednisone. . *Cancer* 1985; 56: 2369-75.
131. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. Long-term results of the CHOP regimen in stage C chronic lymphocytic leukemia. . *British Journal of Hematology* 1989; 73: 334-41.
132. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer MJ, Bezares RF *et al.* Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9583): 230-9.
133. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C *et al.* Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; 107(3): 885-91.
134. Bosch F, Ferrer A, Lopez-Guillermo A, Gine E, Bellosillo B, Villamor N *et al.* Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone in the treatment of resistant or relapsed chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology* 2002; 119(4): 976-84.
135. Byrd JC, Rai K, Peterson BL, Appelbaum FR, Morrison VA, Kolitz JE *et al.* Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* 2005; 105(1): 49-53.
136. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, Park K, Jacobson R, Hoke E *et al.* Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003; 101(1): 6-14.
137. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J *et al.* Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1164-74.
138. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F *et al.* Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(18): 4079-88.

139. Lin TS, Donohue KA, Byrd JC, Lucas MS, Hoke EE, Bengtson EM *et al.* Consolidation therapy with subcutaneous alemtuzumab after fludarabine and rituximab induction therapy for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: final analysis of CALGB 10101. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(29): 4500-6.
140. Schweighofer CD, Ritgen M, Eichhorst BF, Busch R, Abenhardt W, Kneba M *et al.* Consolidation with alemtuzumab improves progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in first remission: long-term follow-up of a randomized phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *British journal of haematology* 2009; 144(1): 95-8.
141. Hainsworth JD, Vazquez ER, Spigel DR, Raefsky E, Bearden JD, Saez RA *et al.* Combination therapy with fludarabine and rituximab followed by alemtuzumab in the first-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase 2 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer* 2008; 112(6): 1288-95.
142. Elter T, Borchmann P, Schulz H, Reiser M, Trelle S, Schnell R *et al.* Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(28): 7024-31.
143. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J *et al.* Rituximab Plus Fludarabine and Cyclophosphamide Prolongs Progression-Free Survival Compared With Fludarabine and Cyclophosphamide Alone in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(10): 1756-1765.
144. Sheridan M. H, . Bendamustine A Review of its Use in the Management of Chronic Lymphocytic Leukaemia, Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma and Multiple Myeloma. *Drugs* 2012; 72 (14): 1929-1950.
145. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A *et al.* Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(10): 1749-55.
146. Byrd JC, Kipps TJ, Flinn IW, Castro J, Lin TS, Wierda W *et al.* Phase 1/2 study of lumiliximab combined with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2010; 115(3): 489-95.
147. Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, O'Brien SM, Gao H, Wen S *et al.* Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 111(11): 5291-7.

148. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, Wierda WG, O'Brien SM, Faderl S *et al.* Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31(5): 584-91.
149. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2008; 22(11): 2048-53.
150. Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, Zent CS, Schwager SM, Van Dyke DL *et al.* Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leukemia & lymphoma* 2007; 48(12): 2412-7.
151. Lin TS, Ruppert AS, Johnson AJ, Fischer B, Heerema NA, Andritsos LA *et al.* Phase II study of flavopiridol in relapsed chronic lymphocytic leukemia demonstrating high response rates in genetically high-risk disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(35): 6012-8.
152. Stephens DM, Ruppert AS, Blum K, Jones J, Flynn JM, Johnson AJ *et al.* Flavopiridol treatment of patients aged 70 or older with refractory or relapsed chronic lymphocytic leukemia is a feasible and active therapeutic approach. *Haematologica* 2012; 97(3): 423-7.
153. Roberts AW, Seymour JF, Brown JR, Wierda WG, Kipps TJ, Khaw SL *et al.* Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition: results of a phase I study of navitoclax in patients with relapsed or refractory disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(5): 488-96.
154. Lu K., Wang X. Therapeutic advancement of chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Hematology & Oncology* 2012; 5-55: 0-12.
155. Michallet M, Dreger P, Sutton L, Brand R, Richards S, van Os M *et al.* Autologous hematopoietic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: results of European intergroup randomized trial comparing autografting versus observation. *Blood* 2011; 117(5): 1516-21.
156. Pavletic SZ, Khouri IF, Haagenson M, King RJ, Bierman PJ, Bishop MR *et al.* Unrelated donor marrow transplantation for B-cell chronic lymphocytic leukemia after using myeloablative conditioning: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant research. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(24): 5788-94.
157. Kharfan-Dabaja MA, Bazarbachi A. Hematopoietic stem cell allografting for chronic lymphocytic leukemia: a focus on reduced-intensity conditioning regimens. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 2012; 19(1): 68-75.

158. Seymour JF, Cusack JD, Lerner SA, Pollock RE, Keating MJ. Case/control study of the role of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1997; 15(1): 52-60.
159. Johannsson J, Specht L, Mejer J, Jensen BA. Phase II study of palliative low-dose local radiotherapy in disseminated indolent non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2002; 54(5): 1466-70.
160. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer* 2005; 103(2): 216-28.
161. Tsimberidou AM, O'Brien S, Kantarjian HM, Koller C, Hagemeister FB, Fayad L *et al.* Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2006; 107(6): 1294-302.
162. Tsioudras S, Samonis G, Keating MJ, Kontoyiannis DP. Infection and immunity in chronic lymphocytic leukemia. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic* 2000; 75(10): 1039-54.
163. Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2008: 450-6.
164. Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, Koller C, Beran M, Robertson LE *et al.* Long-Term Follow-Up of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Receiving Fludarabine Regimens as Initial Therapy. *Blood* 1998; 92(4): 1165-1171.
165. Molica S, Musto P, Chiurazzi F, Specchia G, Brugiattelli M, Ciccoira L *et al.* Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIG) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica* 1996; 81(2): 121-6.
166. Mauro FR, Foa R, Cerretti R, Giannarelli D, Coluzzi S, Mandelli F *et al.* Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood* 2000; 95(9): 2786-92.
167. Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, Moreno C, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *British journal of haematology* 2011; 154(1): 14-22.
168. Solomon BM, Rabe KG, Slager SL, Brewer JD, Cerhan JR, Shanafelt TD. Overall and cancer-specific survival of patients with breast, colon, kidney, and lung cancers with and without chronic lymphocytic leukemia: a SEER population-based study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31(7): 930-7.
169. Demir V., Kahraman S. Kronik Lenfositik Lösemi Hastalarının Genel Klinik Değerlendirilmesi. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2012; 1: 9-19.

170. Lee J, Dixon D, Kantarjian H, Keating M, Talpaz M. Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: a multivariate regression analysis of 325 untreated patients. *Blood* 1987; 69(3): 929-936.
171. Molica S, De Rossi G, Luciani M, Levato D. Prognostic features and therapeutical approaches in B-cell chronic lymphocytic leukemia: an update. *Haematologica* 1995; 80(2): 176-193.
172. Molica S, Brugiattelli M, Callea V, Morabito F, Levato D, Nobile F *et al.* Comparison of younger versus older B-cell chronic lymphocytic leukemia patients for clinical presentation and prognosis. A retrospective study of 53 cases. *European journal of haematology* 1994; 52(4): 216-21.
173. Shanafelt TD, Rabe KG, Kay NE, Zent CS, Jelinek DF, Reinalda MS *et al.* Age at diagnosis and the utility of prognostic testing in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2010; 116(20): 4777-87.
174. Jaksic B, Vitale B. Total tumour mass score (TTM): a new parameter in chronic lymphocyte leukaemia. *British journal of haematology* 1981; 49(3): 405-13.
175. Blum KA, Young D, Broering S, *et al.* Computed tomography scans do not improve the predictive power of 1996 national cancer institute sponsored working group chronic lymphocytic leukemia response criteria. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(35): 5624-5629.
176. Pangalis GA, Roussou PA, Kittas C, Kokkinou S, Fessas P. B-chronic lymphocytic leukemia. Prognostic implication of bone marrow histology in 120 patients experience from a single hematology unit. *Cancer* 1987; 59(4): 767-71.
177. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M, Filella X, Pereira A *et al.* Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood* 2010; 116(23): 4771-6.
178. Zent CS, Ding W, Reinalda MS, Schwager SM, Hoyer JD, Bowen DA *et al.* Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: changes in clinical presentation and prognosis. *Leukemia & lymphoma* 2009; 50(8): 1261-8.
179. Manusow D, Weinerman BH. Subsequent neoplasia in chronic lymphocytic leukemia. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1975; 232: 267-269.
180. Xu Z, Zhang J, Wu S. Younger patients with chronic lymphocytic leukemia benefit from rituximab treatment: A single center study in China. *Oncology Letter* 2013; 5: 1266-1272.
181. Oscier DG, Gardiner AC, Mould SJ, Glide S, Davis ZA, Ibbotson RE *et al.* Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors. *Blood* 2002; 100(4): 1177-1184.



182. Tam CS, O'Brien S, Wierda W et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 112: 975–980.
183. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine* 2000; 343(24): 1750-7.
184. O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes J, Beran M, Koller CA, Giles FJ et al. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001; 19(5): 1414-20.
185. Tam CS, Wolf M, Prince HM, Januszewicz EH, Westerman D, Lin KI et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006; 106(11): 2412-20.
186. Wierda W, O'Brien S, Wen S, Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas D et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(18): 4070-8.
187. Itälä M, Remes K. The COP regimen is not a feasible treatment for advanced, refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma* 1996; 23(1-2): 137-41.
188. Eichhorst BF, Diehl V, Dührsen U, et al. CHOP plus rituximab (CHOP-R) in fludarabine (F) refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) or CLL with autoimmune hemolytic anemia (AIHA) or Richter's transformation (RT): first interim analysis of a phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG) [abstract]. *Blood* 2005; 106:601: Abstract.2126.

## EKLER

### Ek 1KLL'DE ALEMTUZUMAB PROTOKOLÜ

#### MABCAMPATH (ALEMTUZUMAB) (Kaynak: www.campath.com/pi.html, FDA ve Türkiye'deki prospektüs)

- Anti CD52 humanize monoklonal antikordur. CD52 normal ve malin B ve T lenfositlerde, NK hücrelerinde, monosit, makrofaj ve erkek üreme sistem dokularında bulunur.
  - FDA indikasyonu (Ekim 2007) tek ajan olarak B hücreli KLL tedavisidir. Ülkemizde yeterli doz ve sürede alkilleyici ajanlar alan ve fludarabin fosfat kürlerini yamamlayan ya da Fludarabin temelli kombinasyon rejimlerine kesin olarak dirençli hale gelmiş Evre III ve IV KLL hastalarında endikedir. Kutusunda 3 adet 30 mg'lık ampul bulunur. 2-8 °C'de saklanır.
  - Aktif infeksiyon, alta yatan immün yetmezlik ve bu ilaca bağlı hipersensitivite ya da anafilaktik reaksiyon öyküsü varlığında kontrendikedir.
  - Başlıca yan etkiler:
    1. İnfüzyon sırasında izlenen reaksiyonlar: hipotansiyon, titreme, ateş, nefes darlığı, bronkospazm, döküntü. Bu reaksiyonları önlemek ve tedavi etmek için premedikasyon yapılmalı ve hasta yakından izlenmelidir. Ayrıca, tedaviye düşük dozdan başlanmalıdır.
    2. İmmün baskılanma/ fırsatçı infeksiyonlar: İlaç bariz lenfopeni yapar. Buna bağlı olarak ciddi fırsatçı infeksiyonlar gelişebilir.
    3. Hematolojik toksisite: Çok sık anemi -nadiren otoimmün- (% 47), nötropeni (% 70, median süre: 28 gün), lenfopeni (tedavi sırasında median CD4: 2/µl, ilaç bittikten 2 ay sonra 207/µl, 6 ay sonra 470/µl. Bazı hastalarda 1 yılda dahi düzelme olmayabilir), trombositopeni (% 52, median süre: 21 gün) ve pansitopeni gözlenir (hepsi grade 3-4).
  - Doz ve Yanıt: Tedaviye 3 mg/gün ile başlamak gerekir. İnfüzyonlar 2 saatte 100 ml SF ya da %5 Dx içinde yapılmalıdır. İlacın tolere edilmesi halinde (infüzyona bağlı toksisite grade ≤ 2) sırasıyla 10 mg/gün ve idame dozu olan 30 mg/gün'e çıkarılır. Eskalasyon dozları her gün, idame dozu ise haftada 3 gün (Pzt-Çrş-Cum) verilir. Genellikle 3-7 günde idame dozuna çıkılabilir. İdame tedavisi 12 haftaya kadar devam edilebilir. Ruhsatlı olduğu indikasyonda parsiyel yanıt ihtimali % 20-30 arasında olup, tam yanıt nadirdir. Yanıtı kadar geçen median süre 2-4 ay, median yanıt süresi 7-11 ay, progresyonsuz sağkalım süresi 4-7 aydır.
  - Önlemler: İnfüzyonlardan 30 dakika önce 100-200 mg Hidrokortizon ya da eşdeğeri ile premedikasyon önerilmektedir. Bu doz artırımı tamamlandıktan sonra azaltılabilir. Gereğinde antihistaminik (50 mg Difenhidramin) ve parasetamol (500 mg) de eklenebilir. Alemtuzumab dozu günde 30 mg, haftada 90 mg'ın üstüne çıkılmamalıdır. Bu durumda myelotoksisite riski ve şiddeti artmaktadır. İnfüzyon 2 saatte yapılmalıdır. Tedavi boyunca TMP-SMX forte tb haftada 3 gün 2 x 1 ve günde 2 x 250 mg famsiklovir (ya da eşdeğeri; 2x450 mg valgansiklovir, 1x500 mg valasiklovirden üstündür -Blood 2008;111:1816-) verilmeli ve bu profilaksi ilaç kesildikten sonra CD4 sayısı ≥ 200/µl oluncaya kadar (en az 2 ay) devam edilmelidir. Haftalık CBC takipleri yapılmalı; ciddi sitopeni gelişmesi halinde takip sıklığı artırılmalıdır. Tedavi bitiminden sonra CD4 sayısı ≥ 200/µl oluncaya kadar takip edilmelidir. Ciddi toksisite ya da ağır infeksiyon gelişmesi halinde ilaca ara verilmelidir. Aranın ≥ 7 gün olması halinde tedaviye yeniden başlanırken prospektüste belirtilen algoritma kullanılarak düşük dozdan başlanmalıdır.
- NOT: Campath'ın ciltaltı uygulanması da mümkündür.

## Ek 2 KLL'DE FCR PROTOKOLÜ

## KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ'DE FCR PROTOKOLÜ

### -- 1. BİRİNCİ KÜR --

AD:

Dosya No:

Tarih:

	1. GÜN	2. GÜN	3. GÜN	4. GÜN
<b>Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>)</b> (Rituximab'dan 30 dk. evvel premedikasyon için 20 mg İV difenhidramin ve 650 mg oral parasetamol verilir. Rituximab SF içinde 1 mg/ml final derişimde hazırlanır. İnfüzyon hızı ilk 1 saatte 50 ml/saat. Sonra hasta tolere ederse –yani 30 dakikada bir vital bulgu izleminde > 20 mmHg KB düşmesi, < 60 bradikardi, > 120 taşikardi, > 38,3 °C ateş ya da anafaksi olmazsa– 30 dk.da bir infüzyon hızı 50 ml/saat artırılır. Hasta tolere ederse max. infüzyon hızı 300 ml/saat şeklindedir. İnfüzyon sırasında > 30 mmHg KB düşmesi, > 38,3 °C ateş ya da titremeler olursa ara verilir. Parasetamol ya da ateş > 39 °C olursa 100 mg İV hidrokortizon ve –titremeler için– 25-50 mg meperidin ile semptomlar düzelirse son hızın yarısı ile infüzyona devam edilir.)	<b>X</b>			
<b>Fludarabin (25 mg/m<sup>2</sup>/gün)</b> İV 15 dakika'da 100 ml SF içinde		<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Siklofosfamid (250 mg/m<sup>2</sup>/gün)</b> Hemen Fludarabin bitiminde İV 30 dakika'da 100 ml SF içinde		<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>

**Allopurinol 300 mg/gün 1. gün başlamak suretiyle 5 gün verilir.**

**2-4. günlerde kemoterapiden 30 dakika evvel Tropisetron 5 mg İV verilir.**

Tedavi, kan değerlerinin toparlanma hızına göre 4 haftada bir uygulanır. Tedavi trombosit > 80.000/micl, nötrofil > 1000/micl oluncaya kadar ertelenir. Trombositopenik iken tedavi başlanan hastada ancak 4. haftada sayı bazal düzeye gelmemişse tedavi ertelenir. Son tedaviyi takiben 5 hafta geçtiği halde kan değerleri belirtilen düzeylere ulaşmayan ya da ağır infeksiyon geçiren hastalarda fludarabin ve siklofosfamid dozları azaltılır (200 ve 20 ya da 150 ve 15 mg/m<sup>2</sup>).

**Haftada iki gün TMP-SMX fort ve VZV reaktivasyonu gözlenmesi halinde 500 mg/gün Valasiklovir ile antimikrobiyal profilaksi uygulanır.**

**Ek 3 KLL'DE FLUDARABİN PROTOKOLÜ****KLL veya HODGKIN DIŞI LENFOMA'da FLUDARABİN**

HASTANIN ADI:

VÜCUT YÜZEYİ:

KAÇINCI KÜR OLDUĞU:

<b>GÜNLER</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>TARİH</b>					
<b>FLUDARABİN FOSFAT (25 mg/m<sup>2</sup> i.v. 30 dk.da SF içinde veya puşe)</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>

28 günde bir uygulanır. Tedavi süresi hastanın toleransı ve yanıtı göre değerlendirilir.

## Ek 4 KLL'DE FC PROTOKOLÜ

**KLL'de FLUDARABİN/SİKLOFOSFAMİD PROTOKOLÜ****AD:****DOSYA NO:**

<b>GÜNLER</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>TARİH</b>			
<b>FLUDARABINE</b> (30 mg/m <sup>2</sup> iv 30 dk.da SF içinde)	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>SİKLOFOSFAMİD</b> (300 mg/m <sup>2</sup> iv 1 SAATTE SF İÇİNDE)	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>G-CSF 5 micg/kg/g</b>	BEYAZ KÜRENİN SEYRİNE GÖRE VERİLEBİLİR.		
<b>BACTRİM forte tb</b>	HERHANGİ BİR NEDENDEN ÖTÜRÜ STEROİD ALMASI GEREKİRSE YANINDA PCP PROFLAKSİSİ için HAFTADA 2 GÜN BACTRİM FORTE tb 2X1 VERİLİR		

KAN DEĞERLERİNİN TOPARLANMA DURUMUNA GÖRE BU TEDAVİNİN 4-6 HAFTADA BİR TOPLAM 6 KÜR VERİLMESİ HEDEFLENİR. TEDAVİYE BAĞLI SİTOPENİLERİN 5 HAFTADAN UZUN SÜRMESİ HALİNDE SİKLOFOSFAMİD DOZU BİR SONRAKİ KÜRDE 50 mg AZALTILIR. % 40-60 İHTİMALLE EN AZ BİR KÜRDE MUTLAK NÖTROPENİ İZLENİR. GRADE IV TROMBOSİTOPENİ İHTİMALİ % 10 ÇIVARINDADIR. J CLIN ONCOL 2001;19; 1414

## Ek 5 KLL'DE R-CHOP PROTOKOLÜ

### CD20+ HODGKIN DIŞI LENFOMA'DA R-CHOP PROTOKOLÜ \*

AD:

DOSYA NO:

	GÜNLER				
	1	2	3	4	5
<b>Siklofosfamid (750 mg/m<sup>2</sup> 250 ml SF ile 20-60 dk.da)</b>	+				
<b>Adriamisin (50 mg/m<sup>2</sup> i.v. hızlı infüzyon)</b>	+				
<b>Vinkristin (1.4 mg/m<sup>2</sup> i.v. puşe) (max. 2 mg)</b>	+				
<b>Prednisolon (100 mg oral yoldan)</b>	+	+	+	+	+
<b>Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>)**</b>	+				

\* Kaynaklar: N Engl J Med 2002;346:235 (> 60 y hastalarda. Prednisolon 40 mg/m<sup>2</sup> dozunda) ve Lancet Oncol 2006;7:379. 21 günde bir 6-8 kür uygulanır. Rituximab'ın CHOP-14'e eklenmesinin sonuçları henüz belli değildir.

\*\* Son konsantrasyonu 1 mg/mL olacak şekilde hazırlanır. İlk saatte IV inf. hızı 100 ml/saat olacak şekilde ayarlanır ve hasta tolere ediyorsa infüzyon hızı giderek artırılır. İkinci saatte 200 ml/saat hızla verilir ve kalanı da 3. saat içinde (bir saat içinde) verilerek infüzyon sonlandırılır. Rituximab'ı takip eden 24 saat içinde (en sık ilk saatlerde) izlenebilen fatal infüzyon reaksiyonları (hipoksi, pulmoner infiltratlar, ARDS, miyokard infarktüsü, ventriküler fibrillasyon ve kardiyojenik şok) ilacın en önemli yan etkileridir. Fatal infüzyon reaksiyonlarının % 80 kadarı ilk Rituximab infüzyonunu takiben izlenirler. Şiddetli mukokutanöz reaksiyonlar (Stevens-Johnson, toksik epidermal nekroliz, vb) ve tümör lizis sendromu da gelişebilir. En sık izlenen yan etkiler ateş, üşüme, titreme, bulantı-kusma, karın ağrısı, ishal, baş ağrısı, halsizlik şeklindedir. Nötropeni, trombositopeni, hipotansiyon, gece terlemeleri, miyalji, artralji, cilt döküntüsü yapma riski % 10-15 civarındadır. Rituximab infüzyonundan ½ saat evvel 1 gr parasetamol PO, 1 ampul diphenhydramine (Benison ampul 20 mg) İV puşe ve gerekirse steroid IV puşe verilmelidir.