

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

KLİNİK PRATİKTE SAÇLI HÜCRELİ LÖSEMİ

Dr. Sarvan AĞAMURADOV
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Ankara

2017

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

KLİNİK PRATİKTE SAÇLI HÜCRELİ LÖSEMİ

Dr. Sarvan AĞAMURADOV
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK

Ankara
2017

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez çalışmam süresince benden desteğini esirgemeyen, her konuda yol gösteren tez danışmanım Sayın Yahya Büyükaşık'a teşekkür ederim. Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, huzurlu, verimli ve bilimsel bir çalışma ortamına sahip olmamı sağlayan bütün hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca benden desteğini esirgemeyen babama, abilerime, ablalarıma, ister meslek hayatımda, isterse TEZ süresinde yardımlarını esirgemeyen başta Cavanşir Vahabov olmakta tüm dostlarıma teşekkür ederim.

Son olarak varlıklarıyla hayata tutunmama neden olan, her zaman manevi destek aldığım sevgili eşime ve biricik oğluma teşekkür ederim.

ÖZET

Ağamuradov S. Klinik Pratikte Saçlı Hücreli Lösemi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017

Giriş ve Amaç: Saçlı hücreli lösemi (SHL) nadir görülen, pansitopeni ve splenomegali ile karakterize olan küçük B hücreli lenfoproliferatif hastalıktır. Hastalık tüm lösemilerin yaklaşık %2'sini ve lenfoid neoplazmların %1'inden azını oluşturmaktadır. 1990'den sonra pürin nukleozidlerinin tedavide kullandıktan sonra tedavi edilebilir bir lösemi biçimine dönüştürmüş, yüksek yanıt ve sağkalım oranlarına ulaşmıştır. Hastalık klasik şekliyle normal ömür beklentisine sahiptir. Oldukça yüksek başarı sağlanmasına rağmen hastalık tamamen eradike edilememektedir. 5 yıllık izlemde yaklaşık %25–40 nüks görülmektedir. Nükseden ve tedaviye dirençli hastalar için yeni, hedefe yönelik tedavilerle ilgili çalışmalar devam etmektedir. Çalışmadaki amacımız 2003–2016 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Polikliniği'nde izlenen SHL tanılı hastaların karakteristik klinik belirti ve bulgularını, tanılarını, aldıkları tedavileri, tedaviye yanıt ve sağkalım oranlarını değerlendirmek ve klinik pratikte SHL'nin yerini tekrar gözden geçirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada 38 (37 SHL-k, 1 SHL-v) hastasının tıbbi bilgileri retrospektif olarak incelendi. Sağkalım analizi için Kaplan Meier yöntemi kullanıldı. Tanıdan eks olma tarihine kadar olan süre dikkate alındı. Son kontrol tarihinde halen hayatta olan hastalar o tarihte sansürlendi.

Bulgular: Başlangıç tedavisi 2-klorodeoksiadenozin (kladribin, 2-CdA), interferon alfa (INF- α), splenektomi veya rituximab idi. Dört hastaya tedavi verilmeden izleme alınmıştı. Başlangıç tedavisi olarak verilen 2-CdA'ya %37 tam yanıt (TY), %14,8 kısmi yanıt (KY) sağlandı. Dokuz hastada (%33.3) kontrol kemik iliği yapılmadığı için tedavi sonrası yanıt durumu değerlendirilemedi. Bunların hepsinde kan değerlerinde anlamlı bir düzelme vardı ve yanıt hematolojik düzelme olarak kabul edildi. Bir hastada (%3.7) tedaviye yanıt alınmadı. 3 hastanın (%11.1) ya tedavi sonrası takibi olmadığı için, ya da diğer yanıt kategorilerine uymadığı için değerlendirilemeyen olarak kabul edildi. 2. basamak ve 3. basamak tedaviler sırasıyla

on ve iki hastada gerekli görülmüştü. İkinci basamakta 5 hastada 2-CDA kullanılmıştı. 4 (%80) hastada TY, 1 (%20) hastada hematolojik düzelme alındı. Ortanca 35 aylık takip süresinde ortanca sağkalım süresine henüz ulaşamadı. Ortalama sağkalım süresi 150 ay (%95 güven aralığı 126–174) idi. 5 yıllık sağkalım %84,5 olarak hesaplandı.

Sonuçlar: SHL hastalarında başlangıç tedaviye genel yanıt oranı ve sağkalım süresi yüksekti. Yüksek tedavi yanıtının olmasına rağmen, bazen direnç ve nümeden hastalık durumunda tedavisi zorluk yaratmaktadır. SHL’de yeni geliştirilen ajanların çıkması ile tedavi sonuçlarının düzelmesi mümkün olacaktır. Aynı şekilde destek tedavileri ve izlemdeki gelişmeler de prognozu düzeltmiş ve daha da düzelterek olabilir.

Anahtar Sözcükler: Saçlı Hücreli Lösemi, 2-kloorodeoksiadenozin, Kladrinin, Sağkalım

ABSTRACT

Aghamuradov S. Hairy Cell Leukemia In Clinical Practice. Hacettepe University School of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2017

Background and aim: Hairy cell leukemia (HCL) is a rare lymphoproliferative disorder frequently manifesting with pancytopenia and splenomegaly. It comprises nearly 2% of all leukemias and less than 1% of lymphoid neoplasms. After 1990 HCL became a treatable leukemia thanks to emergence of purin nucleosides as effective chemotherapeutic agents with high response and survival rates. Nowadays a classical HCL leukemia patient has a nearly normal life expectation. However this disease still can not be completely eradicated. 5-years' relapse incidence is approximately 25–40%. There have been ongoing efforts for new targeted therapies for relapsed/refractory cases. Our aim was to study HCL patients followed in Hacettepe University Department of Hematology between 2003 and 2016 retrospectively.

Patients and Methods: 38 patients (37 classical, 1 variant disease) were investigated. Survival analysis was done by the Kaplan Meier method. Durations between diagnosis and death were considered for overall survival analysis. Patients still living at last follow-up were censored at this date.

Results: The initial treatment was 2-chlorodeoxyadenosine (cladribine, 2-CDA), interferon-alpha (IFN- α), splenectomy or rituximab. Four patients had been selected for follow-up without treatment. 2-CDA achieved 37% complete (CR) and 14.8% partial responses (PR). Nine patients (33.3%) had not had a control bone marrow biopsy after initial treatment. All of them had meaningful improvements in blood counts and therefore their responses were classified as hematological improvement. No response was observed in one case. Three cases had not had follow-up applications or their response was not suitable to be included in above-mentioned response levels. These cases were classified as not evaluable. 2nd and 3rd line treatments were deemed necessary in 10 and 2 patients, respectively. At 2nd line stage 5 cases received 2-CDA. CR and hematologic improvement responses occurred in 4 (80%) and 1 patients, respectively. Median survival was not still reached after

median 35 months' follow-up duration. Mean survival duration was 150 months (95% confidence interval 126–174). 5 year survival was calculated as 84.5%.

Conclusion: Response rate and survival were generally satisfactory in HCL. Rare refractory or relapsed cases may be difficult to manage. Targetted new treatments are necessary for these cases.

Keywords: Hairy cell leukemia, 2-chlorodeoxyadenosine, survival

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
TABLolar	xi
ŞEKİLLERİN DİZİLİMİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Etiyoloji ve Patogenez.....	3
2.3.1. Morfolojik ve İmmünofenotipik Özellikleri	4
2.3.2. SHL'de Patogenetik Mekanizmalar.....	7
2.4. Klinik Özellikleri.....	9
2.4.1. Semptom ve Bulguları	9
2.4.2. Laboratuvar Bulguları	10
2.5. Patolojik Özellikleri.....	11
2.5.1. Periferik Kan	11
2.5.2. Kemik İliği	11
2.5.3. Dalak.....	13
2.5.4. Karaciğer.....	13
2.5.5. Lenf Nodları	13
2.6. Sitokimyasal Bulgular	14
2.7. İmmünofenotip	14
2.8. Genetik Özellikler	15
2.9. Tanı Öncesi Değerlendirme.....	16
2.10. Tanı.....	16
2.11. Ayırıcı Tanısı.....	16
2.11.1 SHL-variant	18
2.11.2. Splenik Marjinal Zon Lenfoma	19
2.11.3. Kronik Lenfositik Lösemi.....	20
2.11.4. Prolenfositik Lösemi	20
2.11.5. Mantle Hücreli Lenfoma	21
2.11.7. Aplastik Anemi.....	21

2.12. SHL'nin Tedavisi	22
2.12.1. Tedavi Endikasyonları	23
2.12.2. Birinci Basamak Tedavi	23
2.12.3. Pürin Analogları	23
2.12.4. İnterferon- α	28
2.12.5. Splenektomi	29
2.12.7. Dirençli veya Nükseden Hastalığın Tedavisi	31
2.12.8. Hedefe Yönelik Tedaviler	31
2.12.9. Tedaviye Yanıt Kriterleri ve Değerlendirilmesi	34
2.13. Sekonder Malignite	35
2.14. Prognoz	36
3. BİREYLER VE YÖNTEM	37
3.1. Hastalar	37
3.2. SHL'de Uygulanan Tedaviler	38
3.3. İstatistik Analiz	38
4. SONUÇLAR	39
4.1. Tanımlayıcı Özellikleri, Klinik ve Laboratuvar Sonuçları	39
4.2. Tedavi Sonuçları ve Sağkalım	39
5. TARTIŞMA	42
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	45
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	47
Ekler	54
Ek1. Etik Kurul Onayı	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

DSÖ (WHO)	Dünya Sağlık Örgütü
SHL-k	Klasik Saçlı Hücreli Lösemi
SHL-v	Varyant Saçlı Hücreli Lösemi
SMZL	Splenik Marjinal Zon Lenfoma
DKPL	Dalak Kırmızı Pulpa Lenfoması
MHL	Mantle Hücreli Lenfoma
PLL	Prolenfositik Lösemi
KLL	Kroniklenfositik Lösemi Lösemi
SLL	Küçüm Hücreli Lösemi
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KAH	Koroner Arter Hastalığı
PAN	Poliarteritis Nodoza
LSV	Lökositoklastik Vaskülit
ALT	Alanin Aminotransteraz
ALP	Alkalen Fosfataz
LDH	Laktat Dehidrogenaz
β-2MG	Beta 2 Mikroglobulin
INF	Interferon
ANXA1	Annexin1
ADA	Adenozin Deaminaz
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TRAP	Tartrat Rezistant Asit Fosfataz
TGF	Transformedici Büyüme faktörü
ESM	Ekstraselüler Matriks
HLA	İnsan Lökositik Antijen
TY	Tam Yanıt
KY	Kısmi Yanıt
MRH	Minimal Rezidüel Hastalık
HÜS	Hemolitik Üremik Sendromu
IHK	İmmunhistokimyasal

TABLÖLAR

Tablo 2,1. SHL'de laboratuvar anormallikler ve oranları	10
Tablo 2,2. Splenomegali Yapan Genel nedenler ve Oranları	17
Tablo 2,3. Massif Splenomegali Yapan Nedenler	17
Tablo 2,4. Küçük B-hücreli Lenfoproliferatif Hastalıkların İHK Profilleri.....	22
Tablo 4,1.SHL'nin Tanımlayıcı Özellikleri, Eşlik Eden Komorbiditeleri, Önemli Başvuru Şikayetleri ve Tanıdaki Laboratuvar Değerleri	39
Tablo 4,2. Saçlı Hücreli Lösemide Tedaviler ve Sonuçları.....	40

ŞEKİLLERİN DİZİLİMİ

Şekil 4,1. Saçlı hücreli lösemide total sağkalım _____ 41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Saçlı hücreli lösemi (SHL) Bouroncle tarafından 1958'de tanımlanmış. Sitoplazmaya bol miktarda sahip olan ve perifer kan, kemik iliği ve dalak kırmızı pulpası içinde saçlı projeksiyonlarla karakterize olan küçük olgun B hücreli lenfoid hücrelerin birikimi ile karakterize, nadir görülen kronik B hücreli lenfoproliferatif bir bozukluğudur[1].

SHL pan B-hücresi antijenleri CD19, CD20 ve CD22'ye ek olarak CD11c, CD25 ve CD103 gibi yüzey antijenleri de eksprese eder.

2011'de Tiacci ve ark. tarafınca SHL hastaların çoğunda BRAF V600E mutasyonunu tanımlamıştır[2].

SHL-v yıllarca SHL'nin variantı olarak kabul edilirdi. 2008'de DSÖ(WHO) lenfoma sınıflanmasına göre SHL-v ayrı bir antite olarak kabul edildi[3].

1984' yılına kadar splenektomi SHL tedavisinde tek tedavi seçeneyi idi. 1984'de INF- α tedavisi başlandıktan ve 1990'dan sonra pürin analogları yaygın kullandıktan sonra splenektomi tedavi seçeneyi olarak nadir yapılmaktadır. Splenektomi patolojik remisyona neden olmamasına rağmen, hastaların yaklaşık %40-70'inde periferik kan sayımı normale döner. Teşhis sonrası medyan sağkalım 4 yıldır[4].

INF- α ile tedavide ilk çalışmalarda anlamlı yanıt görülmesine rağmen sonraki çalışmalarda daha düşük tedavi yanıtı ve tedavi kesildikten sonra yüksek hastalık nüks ettiği görüldü.

1986'da pentostatin ve 1990'da kladribin SHL tedavisine kullanıma başlandıktan sonra bu hastalığı oldukça tedavi edilebilir bir lösemi biçimine dönüştürdü ve klasik şekliyle bu nadir lösemili hastalar artık normal ömür beklentisine sahipler. Yapılan çok sayılı çalışmalarda her iki ilaç ile %80-90 Tam yanıt (TY) oranları bildirilmiştir[5].

Bununla birlikte, bu hastalığı taklit eden diğer klinik varlıklar pürin analoglarına yanıt vermemektedir. Bu nedenle doğru teşhis önemlidir.

Modern tedavide uzun süreli hastaliksız sağkalım eğrileri, yüksek seviyede dayanıklı TY ve genel yanıtı ulaşılmasına rağmen, SHL'de malign lenfositlerin tam eradikasyonu m¼mk¼n olmamaktadır[6].

Morfolojik kriterlere g¼re TY elde eden bir¼ok hasta, ya akım sitometri ya da imm¼nhistokimyasal (IHK) boyama ile g¼sterilebilen minimal rezid¼el hastalığa (MRH) sahiptir ve bu pop¼lyasyon erken relaps i¼in daha y¼ksek risk altında olabilir.

Rituximab, n¼kseden SHL'li hastalarda tekli ajan aktivitesine sahiptir, ancak p¼rin n¼kleosid analoglarıyla kombine edildiğinde artan yanıt oranları ve daha uzun süreli remisyonlar g¼r¼lm¼ř¼t¼r[7].

Son zamanlarda, BRAF inhibit¼r¼ olan vemurafenib, diren¼li ve n¼kseden SHL tedavisinde denenmiş ve anlamlı sonu¼lar alınmiş ve halem bu y¼nde tedaviler devam etmektedir[8].

CD22 ve CD25'e karşı direkt monoklonal antikorlar diren¼li veya tekrarlayan SHL tedavisinde faz I ve faz II ¼alıřmalarda değerlendirilmiştir. Bu ajanlar, p¼rin analogları ile tedaviye diren¼li hastalarda bile olduk¼a aktif ve iyi tolere edilmiş g¼r¼nmektedir.

¼alıřmadaki amacımız 2003-2016 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Hematoloji Polikliniği'nde izlenen SHL tanılı hastaların karakteristik klinik semptom ve bulgularını, tanılarını, aldıkları tedavileri, tedaviye yanıt ve sağkalım oranlarını değerlendirmek ve klinik pratikte SHL'nin yerini tekrar g¼zden ge¼irmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

SHL, sitoplazmaya bol miktarda sahip olan ve perifer kan, kemik iliği (Kİ) ve dalak kırmızı pulpası içinde "saçlı" projeksiyonlarla karakterize olan küçük olgun B hücreli lenfoid hücrelerin birikimi ile karakterize, nadir görülen kronik B hücreli lenfoproliferatif bir bozukluğudur. Bu genellikle splenomegali ve normal kırmızı kan hücrelerinin, trombositlerin, olgun granülositlerinve monositlerin üretiminde değişken bir azalmaya neden olur. Malign hücrelerin artan üretimi olgun kan hücrelerinde azalmanın olması, splenomegali, anemi, kanama ve artmış bir enfeksiyon riski gibi çeşitli sistemik sonuçlara neden olur. [9, 10].

2.2. Epidemiyoloji

SHL tüm lösemilerin yaklaşık %2'sini ve lenfoid neoplazmların %1'inden daha azını temsil eden nadir bir malignitedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tahmini insidansı yılda milyon kişi başına üç vaka, her yıl 600 ila 800 yeni vaka sayısına eşittir [11].

Medyan başlangıç yaşı 52. SHL genç yetişkinlerde teşhis edilirken, çocuklarda neredeyse hiç görülememektedir. Yaklaşık olarak 4:1 oranında güçlü bir erkek hakimiyeti vardır[12].

İnsidans, Beyazlarda Siyahlardan üç kat daha yüksektir[13].

2.3. Etiyoloji ve Patogenez

SHL patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, çalışmalar, hemen hemen bütün vakaların, serin / treonin kinaz BRAF'de (bir RAF izoformu) bir V600E aktive edici mutasyon ile ilişkili olduğunu ve bunun da SHL' de BRAF sinyalini içerdiğini ortaya koymaktadır. Refrakter SHL' ye sahip bir hastada BRAF inhibitörü tedavisine yanıtın olması, bu fikir doğrultusunda, onkogenik BRAF sinyalizasyonunun SHL çoğalmasını ve hayatta kalmayı arttırdığı tanımlanmıştır[14].

Iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma, Epstein-Barr virüsü, organik kimyasallar, ağaç işleme ve çiftçilik SHL'nin olası nedenleri olarak sözü geçmektedir[15].

SHL nadiren ailelerde görülen nadir bir lenfoproliferatif bozukluktur. Genetik olarak belirlenen nedensel faktörler aydınlatılmamıştır. Aile üyelerinin aynı HLA haplotipini paylaştıkları bir dizi ailesel vakalar tarif edilmiştir. Çoğu ailevi SHL vakasında tutarlı insan lökosit antijeni (HLA) bağlantısı kurulamamıştır. Çevresel faktörler (ağaç işleme veya çiftçilik) ailevi SHL vakalarında ilişkili faktörler olarak ilişkilendirilmiştir. Ailelerdeki SHL'nin rastgele paterni nedeni ile olması muhtemel değildir, ancak şimdiye kadar HLA ile ilişkili veya çevresel etken faktörleri kesin olarak suçlamak için yeterli veri yoktur. SHL'ye sahip aile bireylerinde hastalık için spesifik olarak farklı haplotipler bildirilmiştir: A1 / 3 B8 / 149 tipi; A1 B78 tipi; A3 / 9 B7 Cw610 tipi; A3 B3 / 7 DR2 / 7 tipi; A2 Tipi Bw4 / w62 (15) Cw1, DR4 / w53 DQ33; Ve tip A3 B7 veya A2, Bw4 / w6. Bu haplotipler genetik olarak yatkın bir hastalığı ima ederken, HLA'nin kendisinin SHL'nin patogenezindeki rolü kanıtlanamamıştır[16].

HLA haplotipi paylaşımı sadece ailelerde ve dolayısıyla SCL'li aile üyeleri arasında tamamen Mendel kanunu bazında beklenebilir[16].

Bununla birlikte, onkogenlerin aktivasyonu ile birlikte kromozom bölgelerinin hedeflenmesi için yatkınlığa neden olabilecek kazanılmış somatik mutasyonlar üzerine yeni genetik kavramlar da göz önüne alınmalıdır. Ayrıca, çevresel faktörler SHL'nin ailevi kümelenmesinde bir teşvik edici ya da nedensel rol oynayabilir [17].

121 erkek SHL hastasında popülyasyon temelli vaka kontrollü bir çalışmada genel olarak çiftlik hayvanları, herbisitler, böcek öldürücü ilaçlar, mantar ilaçlarına maruz kalma ile yüksek olasılık oranı görülmüştür[17]

2.3.1.Morfolojik ve İmmünofenotipik Özellikleri

SHL'ye ismini veren hücreler, küçük lenfositlerin iki katına kadar değişen büyüklükte olabilirler. Çekirdek santral veya eksantrik yerleşimli ve genellikle yuvarlak olup, oval veya nadiren kıvrıntılıdır. Kromatin yapısı retiküler veya ağsı olup nukleolus belirsizdir. Sitoplazma soluk mavi-gri renktedir. Sitoplazmadan çevreye doğru düzensiz, ince, tüy benzeri uzantılar görülür[18].

In vitro saçlı hücreler sıklıkla zayıf fagositik aktivite göstermektedirler, bu küçük parçacıkların veya mikroorganizmaların yenmesi suretiyle denenmiştir. Bu hücreler ayrıca sıklıkla tartrat dayanıklı asit fosfataz (TRAP) ve IgG'nin Fc kısmı için reseptörlere sahiptir. Buna karşın, diğer kanıtlar saçlı hücre lösemisinin çoğunlukla monositlerden ziyade B lenfositlerinden kaynaklandığını şiddetle önermektedir. Bu kanıt esas olarak saçlı hücreli hastalardan elde edilen hücreler üzerinde yüzey immünoglobülini gösteren çalışmalardan gelir[19].

SHL, geç, aktive edilmiş bellek B hücresinden kaynaklandığı öngörülmüyor. SHL'deki malign hücre, preplazma hücresi veya post germinal merkez bellek B hücresi gibi B hücresi gelişiminin geç bir aşamasındaki bir hücre için tutarlı olan aşağıdaki özelliklere sahiptir[20]

1. Klonal immünoglobulin hafif ve ağır zincir gen yeniden düzenlenmesi ve monoklonal yüzey immünoglobulin ekspresyonu [21]

2. SHL'de malign hücreler pan B hücre yüzey antijenlerini (CD19, CD20 ve CD22) ve bir erken plazma hücresi belirteçini (PCA-1) eksprese eder. CD10 veya CD21 gibi B hücresi gelişiminin daha önceki evrelerinin belirteçlerini eksprese etmezler.

3. Malign hücreler CD11c (monosit ve nötrofiller), CD25 (aktive T hücreleri) ve CD103 (intraepitelyal T hücreleri) gibi B hücrelerinde yaygın olmayan yüzey antijenlerini de ekspres ederler.

4. Klonal karyotipik anormallikler hastaların yaklaşık üçte ikisinde bulunur. Kromozom 5'in anormallikleri hastaların yaklaşık % 40 mevcut olup, Kromozom 5'deki anormallikler en sık trizomi 5, perisentrik inversiyonlar ve 5q13 bandı içeren interstisyel delesyonlar şeklinde görülür.

BRAF, hücre çoğalması ve sağkalımını artıran RAS / RAF / MEK / MAPK sinyal yolağında rol oynayan serin-treonin kinaz ailesinin bir üyesidir. BRAF V600E diğer tümörlerde (Malign melanom, tiroid papiller CA, Colon AdenoCA gibi) onkojenik olduğu için, SHL'de bu genetik lezyon üzerinde daha fazla analiz yapılmıştır. RAF'ın BRAF izoformunun (BRAF V600E) aktive edici bir nokta mutasyonu SHL'nin patogenezi ile ilişkilendirilmiştir. İlk çalışmalar, bu mutasyonun

tüm SHL vakalarında bulunduğunu ileri sürerken, sonraki veriler SHL-v'da mevcut olmadığını göstermektedir. SHL-v'ı 2008'de DSÖ (WHO) sınıflandırmasında sınıflandırılmaz dalak B hücresi lenfoma veya lösemi kategorisine dahil edilmiştir[2].

2011 yılında Tiacci ve ark. tarafınca Sanger dizilimi kullanılarak SHL hastalarının tamamında BRAF proteininin (V600E) 600. pozisyondaki valin ile glutamik asitin yerine geçmesi tespit edildi, Bu mutasyon diğer B hücreli lenfoproliferatif hastalıklarda tespit edilmedi. Hematolojik malignitelerden, multipl miyeloma, kronik lenfositik lösemi, yaygın B hücreli lenfoma ve akut lenfoblastik lösemi dahil diğer lenfoid malignitelerde düşük frekanslı non-V600E mutasyonları da dahil olmak üzere çeşitli BRAF mutasyonları bildirilmiştir[22].

SHL'de BRAF V600E mutasyonun tespit edilmesi, splenik marjinal zon lenfoma (SMZL), diferense olunmayan splenik lenfoma / lösemi ve B hücreli kronik lenfoproliferatif hastalıkları gibi SHL'yi taklit eden hastalıklardan ayırıcı tanı için son derece önemlidir[23].

İmmünofenotipik olarak tanımlanmış SHL-v ve IGHV4-34 immüoglobülin düzenlenmesini eksprese eden klasik SHL (SHL-k) kötü prognoz ile ilgili olduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada SHL-v ve IGHV4-34 + SHL'lerin SHL-k'den farklı bir patogeneze sahip olduğu görülmüştür. BRAF mutasyonları yüksek pozitif olan SHL-k farklı olarak SHL-v ve / veya IGHV4-34 + SHL olan vakalarda BRAF mutasyonu saptanmamıştır. [24].

Sanger dizilimi ile klonal heterozigot mutasyonunu güvenilir şekilde saptanması için alınan örnekte \geq % 30 lösemi hücrelerinin olması gerektirir. Bu nedenle, çoğu hastanın kanlarında tipik olarak bulunan nadir SHL hücreleri, rutin teşhis konumuna uymayan zahmetli bir prosedür olan hücre ayırma yoluyla saflaştırılmalıdır. Yapılan kısa çaplı bir çalışmada HRMA'ye (yüksek çözünürlüklü erime analizi) dayalı PCR'la BRAF mutasyonunu saptanması için \geq % 10 lösemik hücrelerin var olması gerekirken, Agroz jel temelli AS-PCR (Allel spesifik PCR) testi ile $<$ % 10 SCL hücrelerinin bulunduğu tüm kan örneklerinde BRAF-V600E mutasyonu tespit edilmiştir[25].

26 hastadan elde edilen saflaştırılmış SHL hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada, SHL hücrelerinin BRAF inhibitörü olan vemurafenib'e maruz kalması, mutasyona uğramış BRAF'ın sinyali sonrasında yer alan kinazlar olan (BRAF-MEK-ERK sinyal yolağı üzre) MEK ve ERK aktivasyonunun keskin şekilde azalmasına, hem de siklin D1 de dahil olmak üzere BRAF-MEK-ERK sinyal yolağı tarafından regüle edilen genlerin ekspresyonunun azaltılmasına neden olmuştur[26].

MAP2K1, BRAF'ın doğrudan efektörü olan ve MAPK yolundaki ERK1 / 2'nin doğrudan yukarı akış yönündeki çift özgüllük kinazı MEK1'i kodlar. Malign melanom, yumurtalık karsinoması, kolorektal karsinom ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri dahil olmak üzere birçok kanserde, gelişimsel bozukluk olan kalp-yüz-deri (KYD) sendromunda MAP2K1 mutasyonları nadiren tespit edilmiştir ve son zamanlarda adı geçen mutasyonun var olması BRAF MAP2K1V600E hedefli tedaviye bir direnç biçimi olarak ortaya çıkmıştır. SHL-v ve IgHV4-34 eksprese eden SHL-k'de MAP2K1 mutasyonu oldukça yüksek prevalansta bulunmuştur. SMZL'nin bir örneği hariç, herhangi bir hematolojik malignitede mutasyonlar bildirilmemiş ve hiçbir zaman herhangi bir kanserde bu sıklığa yaklaşan bir insidans görülmemiştir[27].

2.3.2. SHL'de Patogenetik Mekanizmalar

SHL'de kemik iliğinde saçlı hücreler rastgele dağılmış fibroblastoid hücrelerle birlikte bulunur ve fibroblastlar retikülin lifleri ile çevrilidir. Kollajen lifleri ile yakın bir ilişki içinde bulunan bu fibroblastoid hücreler, matris üreten hücrelerdir ve retikülin ve kollajenin sentezinden sorumludurlar. Bu, SHL'deki fibroblastoid hücrelerin, kemik iliği mikro ortamındaki belirteçlere maruz kaldıklarını ve bu hücrelerin çoğalmasını arttırmadan diferansiyasyon ve olgunlaşmaya neden olduğunu göstermektedir. Bu tür belirteçlerden biri, güçlü bir fibrojenik sitokin olarak bilinen ve proliferasyon ve ESM sentezi için fibroblastlara değişken etkiler uygulayan TGF-β'dir. Düşük konsantrasyonlarda, TGF-β fibroblast çoğalmasını uyarırken, yüksek konsantrasyonlarda fibroblast sayısını arttırmadan farklılaşmayı ve kollajen sentezini indükler. TGF-β'nin fibrojenik özelliği, sadece aşırı ESM protein üretiminin indüklenmesinden değil aynı zamanda ESM bozulma enzimlerin sentezinin inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Memelilerde TGF-β,

TGF- β 1, - β 2 ve - β 3 olmak üzere üç izoformda bulunur ve TGF- β 1, fibrozda en çok rol oynar. TGF- β 1 SHL'de yüksek oranda eksprese edildiğini ve doğrudan SHL'de kemik iliği retikülünün fibroz patogenezinde yer aldığını göstermektedir[28].

SHL'deki hücre, fibronektini üretir ve toplar, bazik fibroblast büyüme faktörleri (bFGF, FGF-2), transforme edici büyüme faktörü-beta1 (TGF-beta1) ve tümör nekroz faktörü (TNF) -alfa gibi birkaç sitokin üretir. İlk üçü, karakteristik olarak SHL'de görülen kemik iliği fibrozundan sorumlu olabilirken, TNF-alfa, kemik iliğini bastırma ve dolayısıyla pansitopeniden sorumlu olabilmektedir[28-32].

Ayrıca, bFGF'nin, periferik kan mononükleer hücrelerin kladrininin inhibitör ve apoptozu indükleyici etkilerinden koruduğu gösterilmiştir ve SHL'li bazı hastalarda bu ajana karşı direnci açıklayabilir[30].

SHL, ANXA1 geninin aşırı ekspresyonu (annexin A1) de dahil olmak üzere diğer B hücreli lenfomalarından farklı bir gen ekspresyon profiline sahiptir [33].

ANXA1'in immünohistokimyasal olarak saptanması, SHL teşhisi için basit, ucuz, çok duyarlı ve spesifik (% 100) bir testtir. 500 adet B hücreli lenfoma örneği üzerinde yapılan bir çalışmada, sadece SHL'li hastalardan elde edilenlerde ANXA1 geni pozitif boyanmış, SHL'den ayırt edilmesi genellikle zor olan SHL-v ve SMZL'li hastalardan alınan örneklerde ANXA1 geninde boyanma olmamıştır [34].

Başka bir çalışmada, ANXA1 boyaması, 19 SHL hastanın 14'ünde (% 74) mevcutken, ancak SHL-v'li sekiz hastanın hiçbirinde mevcut değilmiş [3].

Ek mutasyonların BRAFV600E mutant SHL hücrelerinde edinilip edinilmeyeceği bilinmemektedir ve bu da pürin analogları gibi SHL'li hastalara sıklıkla uygulanan terapilere karşı direnç kazanılmasına neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, 81 SHL hastasının 13'ünde (% 16) hücre döngüsü inhibitörü CDKN1B'deki (p27)tekrarlayan somatik mutasyonlar belirlenmiş ve BRAFV600E mutasyonları ile birlikte mevcutmuş. CDKN1B, SHL'de değişen hücre döngüsü düzenlemesine ve / veya SHL'de yaşlanmaya yol açan ikinci en yaygın mutasyona uğramış gendir ve bu nedenle SHL'nin patogenezinde erken bir rol oynadığına inanılmaktadır. Hücre döngüsü regülasyonunu ve yaşlanmayı etkileyen faktörlere

ek olarak, CDKN1B, BRAFV600E'ye bağı olarak düzenlenen ve SHL'de yüksek oranlarda eksprese olan siklin D1'in bilinen bir rakibidir[35].

2.4. Klinik Özellikleri

2.4.1. Semptom ve Bulguları

SHL tanılı çoğu hasta zayıflık, kolay yorgunluk, değışken şiddette enfeksiyonlar ve / veya gingival kanama, ekimoz, epistaksis veya menoraji gibi hemorajik bulgular dahil çeşitli rahatsızlıktan yakınırılar. Mevcut semptom ve bulgular splenomegali veya sitopeni (örneğin, anemi, trombositopeni, nötropeni, monositopeni) ile ilişkilidir. Bu semptomların kombinasyonları sık görülür. SHL klinisyene çeşitli şekillerde sunabilir[36].

Splenomegali en belirgin bulgudur. Hastaların yaklaşık %80-90'da mevcuttur, masif (Dalak kenarı vakaların %25'inde sol kostal marjininden 8 cm daha fazla uzanır) olabilir. Ancak hastaların sadece ¼'i semptomatik olmaktadır. Splenomegali nedeniyle abdominal dolgunluk veya rahatsızlık ile karşımıza çıkmaktadır. Spontan dalak rüptürü meydana gelebilir ve bu tıbbi bir acil durum oluşturur. Hepatomegali hastaların % 20'inde, % 10'inde ise lenfadenopati görülmektedir. Nadiren periferik adenopati görülür. İnvaziv olmayan görüntülemelerin ortaya çıkması, başlangıçta bilinenden daha fazla hastada intra abdominal lenf nodu genişlemesi olduğunu ortaya koymuştur. Bir raporda lenfadenopatinin genel sağ kalımla korele olduğu ileri sürülse de, intra-abdominal lenfadenopati sıklığı ve önemi kapsamlı bir şekilde tanımlanmamıştır[1, 36].

Hastaların ¼'de yorgunluk, halsizlik ve kilo kaybı gibi sistemik şikayetlerle doktora başvuruyor. Genellikle ateş veya gece terlemesinden şikayet etmezler. Eğer ateş mevcutsa, muhtemelen üstüste binen bir enfeksiyonun göstergesidir[1, 36].

Diğer bir çeyrek hasta ya ciddi trombositopeniye sekonder olarak morarma ve kanama ya da granülositopeni ve monositopeni'ye ikincil olarak gelişen yaşamı tehdit edebilen tekrarlayan enfeksiyonlarla başvuruyor[1].

Geriye kalan yaklaşık 1/4 'i genellikle asemptomatiktir ve rastgele veya başka bir nedenle değerlendirilme esnasında splenomegali veya sitopeni saptanmaktadır[1].

Ara sıra görülen hastalarda vaskülit, genellikle PAN veya kutanöz LSV veya diğer otoimmün hastalıklar (örneğin: orak hücreli anemi) bulunur. PAN genellikle SHL teşhisi konulduktan sonra, splenomegali ve infeksiyon sonrası görülürken, LSV ise SHL'de tanı öncesinde, çoğu zaman infeksiyonla beraber görülmektedir[37, 38].

Seyrek görülen hastalar kemik ağrısını tanımlar veya görüntülemelerde kemik lezyonları bulunur. Bir vakada splenomegali ve sitopeni bulguları olmamasına rağmen bel ağrısı nedeni ile yapılan görüntülemelerde kemik lezyonu saptanması üzerine histopatolojik olarak ekstramedüller SHL saptanmış [39].

Sekonder lenfoid malignite de dahil olmak üzere sekonder bir malignite gelişme riski artışı ile ilgili çelişkili raporlar mevcuttur[1].

Nadir görülen bulgular yumuşak doku infiltrasyonu, vaskülitik deri döküntüsü, assit ve plevral efüzyonu içerir[36].

2.4.2. Laboratuvar Bulguları

SHL'li hastaların % 60- 80'i pansitopeni, % 20 -35 hematokrit, toplam beyaz kan hücresi sayısı genellikle 4000 / μ L'nin altında ve trombosit sayısı 20.000 - 100.000 / μ L aralığında bulunur. Monositopeni ve nötropeni sık görülür. LDH genellikle normaldir. SHL'deki başlıca laboratuvar anormalliklerinin yaklaşık görülme yüzdesi aşağıdaki Tablo 2,1'de gösterilmiştir[1, 15, 36].

Tablo 2,1. SHL'de laboratuvar anormallikler ve oranları

Laboratuvar göstergesi	Yüzdesi (%)
Anemi	85
Trombositopeni	80
Nötropeni	80
Monositopeni	80
Azotemi	30
Anormal karaciğer fonksiyon testleri	20
Hiper gammaglobulinemi	20
Lökositoz (kan beyaz küre sayısı > 10,000 / μ L)	10-20

2.5. Patolojik Özellikleri

Histolojik olarak, periferik kan dışında tümör hücreleri sıklıkla kemik iliği ve dalakta görülür ve karaciğer ve lenf nodlarında daha az rastlanır.

2.5.1. Periferik Kan

SHL'de periferik kanın tutulumu yaygındır. Dolaşan saçlı hücreler, genel beyaz kan hücresi sayımının %20'sini veya daha azını oluşturur. Hastaların yaklaşık % 90'ından Romanowsky boyalı periferik kan filmlerinde tanımlanabilir. Bununla birlikte, lökositoz ile başvuran hastaların %10'unda, SHL hücre dolaşımdaki baskın beyaz kan hücresidir. Hastaların çok küçük bir yüzdesi beyaz küre sayısı > 200.000 / mikrol'le belirgin lökositoz ile kendini gösterir. SHL'de malign hücre, genellikle olgun bir lenfosit boyutunun bir ila iki misli olan mononükleer bir hücredir, Çekirdek genellikle eksantrik pozisyondadır, ancak merkezi de olabilir. Çekirdek en sık ovoiddir, ancak yuvarlak, bükülmüş veya at nalı şeklinde de olabilir. Kromatin paterni, retiküler veya ağ benzeri bir görünümde, çekirdekçik belirsizdir veya yoktur. Sitoplazmanın miktarı değişken olup, soluk maviden mavimsi gri renkte, genellikle bol miktarda bulunur ve ara sıra kabarık (fluffy) şeklinde tanımlanır. Sitoplazmik kontur, çoğunlukla, faz kontrast mikroskopisinde en iyi görülen, projeksiyonlar inceyken hücrenin "saçlı" bir görünüm kazandığını gösteren çeşitli projeksiyonlarla belirsizdir. Projeksiyonlar kalın olduklarında sitoplazma konturu kıvrılmış (ruffled) şekil alır[40].

Saçlı projeksiyonları elektron mikroskopunda ve özellikle taramalı elektron mikroskopik incelenmede kolaylıkla gözlemlenir[41].

2.5.2. Kemik İliği

Kİ, SHL'ye bağlı kemik iliği fibrozisinden ve "saçlı" hücre sınırının birbirine geçmesi nedeni ile genellikle aspire edilememektedir (dry tap). Bu nedenle genellikle tanı periferik kan ve kemik iliğinden alınan trefin biyopsilerinin analizine dayanır. Kİ tutulumu değişkendir ve histolojik görüntüsü geniş bir spektrumunu sergiler. Çoğu hastada kemik iliği hiperselülerdir ve saçlı hücre infiltrasyonu diffüz veya interstisyel olabilir. Diğer düşük dereceli B hücreli lenfoproliferatif hastalıkların aksine, kemik iliği infiltrasyonunun nodüler şekilleri nadiren görülür. Diffüz tutulum olan

hastalarda, Kİ'nin geniş alanları saçlı hücreler tarafından tamamen etkilenebilir. Kemik iliği tutulumu ortalama olarak %85 olduğu görülmüştür. Kemik iliği lokal olarak tutulduğunda, yağ ve hematopoietik elementlerin bir kısmı korunabilir. İnfiltrasyon rastgele yerleşebilir ve paratrabeküler alanları içerebilir. Saçlı hücre çekirdeği, hücrenin bol miktarda sitoplazması nedeniyle birbirinden geniş ölçüde ayrılır. Biyopside ve doku örneklerinde bir halo veya "sahanda yumurta" görünümü verir. Mast hücreleri (doku bazofilleri) sayısız olabilir. Saçlı hücreler, kemik iliğinin mikrovasküler yapısını bozarak psödosinüs görünümünü gösterebilen kırmızı kan hücrelerinin ekstrasvazyonuna neden olabilir. Ekstravaze kırmızı hücreler sıklıkla görülür ve dalakta gözlenenlere benzer şekilde kan gölleri de bulunabilir. Saçlı hücreler fibronektini üretir ve salgırlar ve fibronektinin perisellüler birikimiyle sonuçlanır. Bu aynı zamanda lenfoid hücrelerin geniş aralıklarla görünmesine katkıda bulunabilir. SHL'nin Kİ fibrozu, saçlı hücreler tarafından bir fibronektin matrisinin sentezi ve birikiminin nedeni ile oluşur. Tüm SHL hastalarında görülen Kİ retikülin liflerinde artışın en muhtemel nedeni perisellüler fibronektindir ve genellikle bu hastalıkta gözlenen karakteristik "try tap" görünümünün suçlusudur. Tüm bunlarla birlikte, Kİ'nin SHL ile tutulmasının rutin boyamalarla tanımlanması zor olabilir ve genellikle, CD20 gibi B hücresi ile ilişkili antijenler için kesitlerin İHK boyaması ile tahmin edilir[3].

SHL hastaların %10 -20'i hiposellüler Kİ sergilemektedir. Hiposellülarite, yalnız yağ hücrelerinin etrafına infiltrasiya olan az sayıda saçlı hücrelerden ibaret ve kemik iliğinde aplaziyaya yol açacak kadar derin olabilir[42, 43].

Saçlı hücrelerin kemik infiltrasyonu özellikle alışılmadık bir durumdur, ancak ortaya çıktığı zaman torakal veya lomber omurga, femur boynu veya femur başında ağırlı litik veya karışık blastik / litik kemik lezyonlarına neden olabilir. Nadir görülen geç başlangıçlı osteopetrozis hastaları haricinde erişkinlerde diffüz osteoskleroz genellikle alta yatan neoplazmlarla ilişkilidir. Prostat ve meme kanserinden metastazlar ve ileri primer miyelofibroz önemli nedenlerdendir. SHL ile ilişkili osteoskleroz nadirdir ve bugüne kadar sadece dört hastada bildirilmiştir. Kİ trefin biyopsininin retikülin boyanması hemen hemen daima retikülin liflerinde belirgin bir artışa sahiptir. Bazı durumlarda, retikülin lifleri tek tek saçlı hücreleri çevreliyormuş gibi görünür ve komşu, daha normal görülen Kİ dokusuna kadar uzanabilir. Splenomegali ve periferik kanda tanı

koyduracak kadar saçlı hücreler yoksa osteoskleroz nedeni ile KI de tanısal değerini kaybediyor. İNF ve pürin analogları ile tedavi sonrası osteosklerozda gerileme olduğu görülmüştür[44-46].

Osteoprotegerin idiopatik miyelofibrozisde ilik stromal ve osteosklerotik metastazlara yol açan neoplastik hücrelerin her ikisinde de salgılanması rapor edilmiştir. Son yayınlanan SHL osteoskleroz vakasında Osteoklastin inhibitörü olarak bilinen osteoprotegeri, osteosklerozu açıklayabilecek derecede yüksek görülmüştür. SHL’de osteosklerozisin nedeninin osteoprotegerin ile ilişkili olabileceği tahmin ediliyor[46].

Neredeyse tüm vakalarda dalağın histolojik incelenmesinde tümör infiltrasyonu gösterilmiştir. Diğer endikasyonlar için karaciğer biyopsilerinin elde edildiği ender durumlarda, hepatik sinüzoidlerin fokal tutulumu olağandışı değildir, ancak hepatomegali nadir olarak görülür. Genellikle lenf düğümlerinde tutulum görülmemektedir

2.5.3. Dalak

Dalak, neredeyse tüm SHL hastalarında kırmızı pulpanın diffüz genişlemesi ve beyaz pulpanın atrofisi ile belirgin büyüme göstermektedir. Kırmızı kan hücresi gölleri olarak adlandırılan hemorrajik alanların da dalağın genişlenmesinde katkısı vardır. Kırmızı pulpanın kordonları ve sinüsleri tümör hücreleri tarafından infiltre edilir. Normal sinüzoidal astar hücrelerinin kaybı ve saçlı hücreler tarafınca psödosinüsidal yapının oluşması nedeni ile kordon-sinüs mimarisinin bütünlüğü bozulmaktadır. Bol miktarda açık sitoplazmalı ve hücre sınırı iç içe geçmiş monoton polülyasyonlu orta-ölçülü hücrelerin tümöral infilyasyonu “sahanda yumurta” görünümü verirler.

2.5.4. Karaciğer

Eğer karaciğer tutulumu varsa, genellikle hafiftir ve sinüzoidlerle sınırlıdır.

2.5.5. Lenf Nodları

Her ne kadar nadir olsa da ilerlemiş SHL hastalarında lenf nodlarının infiltrasyonu görülebilir. Lenf nodu tutulumu genellikle retroperitoneal ve abdominal lenf nodu ile sınırlıdır, nadiren periferik lenf nodu tutulumu da görülebilir. Tümör hücreleri interfollikül ve parakortikal bölgeleri değişik şekilde içerir ve

çevresindeki yağ dokusuna kadar uzanabilir. Sinüsler genellikle tutulmamış ve folliküler yapılar korunmuştur[40].

2.6. Sitokimyasal Bulgular

Saçlı hücre, asit fosfataz izoenzimi 5'i eksprese eder. Bu izoenzim, saçlı hücrenin tartarik asit ile tedavisine direnç kazandırır ve dolayısıyla esas itibariyle tüm SHL vakaları, bir dereceye kadar sitokimyasal olarak TRAP eksprese ederler. Tarihsel olarak, periferik kan filmleri, kemik iliği aspiratı veya preparatı örneklerinde TRAP aktivitesinin gösterilmesi SHL tanısını doğrulamak için rutin olarak kullanılmıştır. TRAP ekspresyonu SHL için patognomonik değilse de, TRAP'ın parlak sitokimyasal ekspresyonu neredeyse SHL'ye özeldir. Bununla birlikte, TRAP teknik açıdan zor bir sitokimyasal boyadır ve SHL için hassas olsa da, akım sitometrisi kadar spesifik değildir. TRAP'ın immünohistokimyasal olarak saptanması uygulanabilir, ancak daha az spesifiktir, Antijenin sınırlı ekspresyonundan kaynaklanan yanlış negatifler de bir başka problemdir. TRAP değişik derecede SHL- v de eksprese olabilir[40].

2.7. İmmünofenotip

Saçlı hücreler olgun bir B hücresi fenotipi gösterir ve tipik olarak bir veya daha fazla ağır zincir (esasen IgG3 IgG1, daha az olarak IgG2, IgA1 ve IgA2) ve monotipik hafif zincirler eksprese etmektedir. Olguların yaklaşık % 40'ında tümör hücresi yüzeyinde çok sayıda immünooglobülin izotipi bulunmaktadır. Saçlı hücreler, CD19, CD20, CD22 ve CD25 dahil olmak üzere pan-B hücre antijenlerini şiddetle eksprese eder ve genellikle CD5, CD10, CD21 ve CD23 ekspresyonuna sahip değildir. Saçlı hücreler karakteristik olarak CD11c, CD103, CD123 (parlak) ve siklin D1 (genellikle zayıf) eksprese ederler [3, 9, 40, 47].

Bir çoğunluk (% 74) başka hiçbir B hücresi lenfoma alt tipinde eksprese olmayan annexin A1'i eksprese olmaktadır. Bununla birlikte, anneksin A1 aynı zamanda miyeloid hücreler ve bazı T hücreleri tarafından da eksprese olabilmesi nedeni ile bir B hücresi antijeni için boyama ile birlikte yorumlanmalıdır[3, 33, 34].

HML-1(CD103)- İntraepitelyal T hücreleri ve primer bağırsak ve kutanöz T hücreli lenfomalar için en belirgin işaretleyici monoklonal antikordur. HML-1 (CD103)'in T hücresi soylarıyla sınırlı olmadığı ve HML-1 antijeninin hem T hem

de B hücresi neoplazmalarının küçük bir alt kümesinde eksprese edildiği görülmüştür. Mukozal lenfosit antijen olarak bilinen CD103, SHL için hassas bir göstergedir. CD103 integrin ailesinin bir üyesidir ve mukoza ile ilişkili T hücreleri ve bazı aktive lenfositleri üzerinde bulunur. CD103'ün varlığı, diğer pan-B hücre belirteçleri ile birlikte eksprese edildiğinde, SHL'yi yüksek oranda düşündürmektedir[48, 49].

Saçlı hücreler ayrıca, miyelomonositik hücrelerle ilişkili bir işaretleyici olan CD11c'yi ve interlökin-2 reseptörünün alfa zincirini, yani CD25'i kuvvetle eksprese ederler. Soluble İL-2 nin seviyesi SHL'nin klinik durumunun şiddeti ve histopatolojik derecesi ile ilişkili bulunmuştur[47, 50].

Anti-CD20 (L26) ve DBA.44 (IgM sınıfının B hücresi ile ilişkili monoklonal antikorudur) de dahil olmak üzere B hücresi ile ilişkili immunboyamalar rutin şekilde işlenmiş doku kesitlerinde saçlı hücrelerle eksprese olunurlar. Bu antikorlar SHL'ye spesifik olmasa da, B hücre proliferasyon süresinin kanıtlanmasında, SHL tanısının doğrulanmasında, tedavi öncesi ve tedavi sonrası kemik iliği yoğunluğunun tahmin edilmesinde, tanısı belirsiz hastalarda tanı konulması ve tedavi sonrası erken relapsın öngörmesinde kullanılabilir[51-53].

2.8. Genetik Özellikler

Birçok genetik anormallik tanımlanmış olsa da bu anormalliklerin hiçbiri SHL'nin tanı ölçütlerine henüz dahil edilmemiştir. BRAF ve MAP2K1 mutasyonları hakkında yukarıda ayrıntılı anlatılmıştır.

İmmüoglobulin değişken bölge genlerinin analizi vakaların çoğunda (>85%) somatik mutasyonları göstermiştir. Diğer lenfoid neoplazilerin aksine, SHL tümör hücreleri sıklıkla çoklu klonal ilişkili immüoglobülin izotiplerini birlikte eksprese ederler.

SHL hastaları genellikle IgHV mutasyonu eksprese ederken, çok azında IgHV mutasyonu olmaz. Yapılan geniş çaplı çok merkezli bir çalışmada IgHV mutasyonu olmayan SHL hastalarında kladribin tedavisine ciddi başarısızlık görülmüştür. Kladribinden fayda sağlanamayan hastalarda İGHV mutasyonunun olmaması masif splenomegali, lökositoz ve P53 disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuş. P53

disfonksiyonun tedavi başarısızlığının nedenleri arasında olabileceği düşünülmektedir[54].

2.9. Tanı Öncesi Değerlendirme

Belirgin şikayetleri üzerine veya rastgele sitopeni ve/veya splenomegali saptanan her hasta SHL açısından değerlendirilmelidir. Başlangıçta periferik kanda ve kemik iliği incelenmesi zamanı çok sayıda mononükleer hücrelerin varlığı ve bu hücrelere saçlı veya kabarık bir görünüm veren sitoplazmik projeksiyonların varlığı ile şüphelenmelidir. Kemik iliğinin trefin biyopsisi ve akım sitometrisi ile immunofenotiplendirme için kemik iliği aspiratı gerektirir. Diffüz fibrozis nedeni ile kemik iliği aspiratı genellikle alınamaz(dry tap). Splenektomi genellikle gerekli değildir, ancak masif splenomegali ile başvuran hastalarda tanısız olabilir[43, 55].

2.10. Tanı

SHL'nin tanısı genellikle kemik iliği biyopsisi ve aspiratın akım sitometrisi ile immünfenotiplenmesi ile birlikte konulur. Saçlı hücreler CD103, CD11c ve CD25 ile beraber pan-B hücre antijenlerinin (CD19, CD20, CD22) ekspresyonunu gösterir. Annexin A1'in B hücrelerinde ekspresyonu spesifiktir, ancak SHL tanısı için sensitif değildir. Bazen, SHL, atipik bir immünofenotip göstererek, CD5 ve CD10 gibi ekspres belirteçlerine sahip olabilir. Bu anormal fenotipler genellikle teşhis güçlüğü yaratmaz, SHL'nin karakteristik morfolojisi ve kemik iliği infiltrasyon patterni gibi diğer özellikleri onu mantle hücreli lenfoma, kronik lenfositik lösemi gibi diğer CD5 pozitif tümörlerden ve foliküler lenfoma gibi CD10 pozitif tümörlerden ayırt ettirir[56].

2.11. Ayırıcı Tanısı

SHL de splenomegalinin varlığı, onu splenomegali yapan nedenlerden ayırıcı tanısının yapılmasını gerektirir. Splenomegali yapan genel nedenler Tablo 2,2'de gösterilmiştir [57].

Tablo 2,2. Splenomegali Yapan Genel nedenler ve Oranları

Nedenler	Yüzdesi
Karaciğer hastalıkları	%33
Hematolojik maligniteler	%27
İnfeksiyon hastalıklar	%23
Konjesyon veya inhibabi hastalıklar	%8
Primer dalak hastalıklar	%4
Diğerleri hastalıklar veya idiyomatik	%5

Massif splenomegali – Dalağın alt kenarının pelvis içinde olması veya orta hattın sağ alt ya da sağ üst karın kadrantlarına geçmesine denir. Massif splenomegali nedenleri Tablo 2,3’de gösterilmiştir[57].

Tablo 2,3. Massif Splenomegali Yapan Nedenler

Kronik miyeloid lösemi
Miyelofibrozis, primer veya sekonder polisitemi vera veya esansiyel trombositoz
Gaucher hastalığı
Lenfoma, Saçlı hücreli lösemi
Kala-azar (viseral leishmaniasis)
Tropikal splenomegali sendromu olarak da adlandırılan hiperreaktif sıtma splenomegali sendromu
Beta talasemi major veya ağır beta talasemi intermedia
Mycobacterium avium kompleksi ile AIDS

Saçlı hücreli lösemisinin ayırıcı tanısı splenomegali ile ilişkili, kronik lenfositik lösemi, prolinfositik lösemi, splenik marjinal zon lenfoma (villöz lenfositleri olan splenik lenfoma veya SMZL'nin lösemik formu), SHL-v ve mantle hücreli lenfoma gibi diğer küçük B hücreli lenfoproliferatif hastalıklar dahildir. Bu hastalıklar genellikle morfolojik ve immunofenotik özelliklerine dayanılarak ayırtedilebilir[3, 40, 58, 59].

SHL'den ayırıcı tanıya giren en önemli hastalıklardan aşağıda bahsedilecektir.

2.11.1 SHL-variant

SHL vakalarının% 10'unu oluşturur. 30 yıldan fazladır tanınan SHL-v daha önce SHL'nin bir alt türü olduğu düşünülen nadir bir kronik B hücresi lenfoproliferatif bozukluğudur, ancak şu anda biyolojik olarak SHL'den farklı olan ayrı bir varlık olarak düşünülmektedir. SHL-v hücrelerin morfolojisi, klasik SHL ile prolinfositik lösemiler arasında bir ara form olarak bildirilmiştir. SHL'den farklı olarak, SHL-v tipik olarak belirgin çekirdekçiklere, daha çok çekirdek heterokromatine ve daha az kemik iliği infiltrasyonuna sahiptir. Bu durum genellikle SHL'de görülen nötropeni, monositopeni, anemi ve trombositopeni olmaksızın aşırı lökositoz ile ilişkilidir. SHL'den farklı olarak "dry tap" şekilli kemik iliği yapısı görülmemektedir. SHL ve SHL-v, immünofenotipe dayanarak birbirinden en iyi şekilde ayırt edilir. Hem SHL, hem de SHL-v, yüzey immünooglobülin, FMC7, CD20, CD22, CD11c ve CD103'ü eksprese eder. Tipik olarak CD123 ve CD25'in parlak eksprese eden SHL'den farklı olarak, SHL-v CD25'i eksprese etmez ve genellikle CD123 ile bulanık veya negatif boyanır. Buna ek olarak, annexin A1, SHL vakalarının yaklaşık %75'inde eksprese edilirken, SHL-v'de evrensel olarak negatiftir. SHL-v'de TRAP genellikle negatiftir. Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda SHL-v'in BRAF mutasyonlarına sahip olmadığını göstermektedir[59, 60].

Klasik SHL'nin pürin analogları pentostatin ve kladribin uygulaması ile yüksek TY ve genel yanıt oranlarının aksine, SHL-v'li hastalarda yanıt, hastaların yaklaşık

% 50'sinde kısmi yanıtlarla sınırlıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda IgVH4-34+ 'liği sadece SHL-v hastalarında bildirilmiş ve kötü tedavi yanıtının esas nedenlerinden biri olarak kabul görülmüştü. Klasik SHL hastaların bazıları interferon ve pürin analoglarına kötü yanıt göstermektedir. Son yapılan çalışmalarda IgVH4-34 + ekspresyonunun sadece SHL-v ile sınırlı kalmadığını ve klasik SHL hastaların bir kısmında da VH4-34+ ekspresyonu gösterilmiştir. IgVH4-34 + klasik SHL hastalarında tanıda daha yüksek beyaz küre hücre sayısı, tanıdan sonra daha düşük yanıt oranı, başlangıç kladribin tedavisinden sonra progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranları daha kısa olduğu görülmüştür. IgVH4-34 + SHL-k önemli bir durumdur. Bu, kısmen önceden açıklanan SHL-v ile örtüşüyor. Başlangıç tek ajanlı kladribin tedavisine yanıt en düşük seviyededir. Bu hastalar, antikora bağlı tedavi de dahil olmak üzere alternatif yaklaşımlar için düşünülmelidir[60].

2.11.2. Splenik Marjinal Zon Lenfoma

SMZL, splenomegali, periferik lökositöz ve sitopenilerle karakterize, splenik B lenfositlerinin seyrek malignitesi olup medyan yaşı > 50 yaş civarındır. SMZL dalağın en sık görülen primer malignitesi olup dalağı ilgilendiren tüm lenfomaların yaklaşık % 10'unu temsil eder. Hastalık seyri genellikle sessiz izlenip, pek çok hasta 10 yıl ötesinde hayatta kalırken, bazı hastalar daha agresif bir hastalık ve 1 ila 2 yıl arasında hayatta kalma ile kendini gösterir. Hafif vakalarda bekle ve gör prensibi yürütülür. Bununla birlikte hastalığın agresifliği veya refrakterlik riskini önceden tahmin etmek güç olduğundan, splenektomi ve anti-CD20 antikoru (rituksimab) gibi anti-B lenfosit biyolojik ajanları, ilk sıradaki yaygın terapötik yaklaşımdır. Refrakter olgular daha sonra alkilleyici ajanlar veya pürin analogları gibi daha toksik kemoterapilerle tedavi edilebilir. Hem SMZL, hem de SHL splenomegali ve dolaşımdaki lenfositlerin sitoplazmik projeksiyonlarla ortaya çıkabilir. SHL'deki lenfositler genelde hücrenin tüm çevresine doğru uzanan uzun sitoplazmik projeksiyonlarına sahipken, SMZL hücreleri genellikle kısa polar villuslara sahiptirler, ancak zayıf slayt preparatlar ile maskelenebilir. Hem SHL, hem de SMZL tipik olarak pan B hücre antijenlerini (CD20, CD22) eksprese eder. CD103 ekspresyonu SHL'de bulunur, ancak SMZL'de bulunmaz. SMZL'da annexin A1 negatif iken, SHL'de çoğunlukla pozitiftir. CD123 ve CD25, tipik olarak SHL'de parlak şekilde eksprese edilir ve SMZL'de değişken olarak eksprese edilir. SHL'deki

dalak tutulumu tipik olarak kırmızı pulpa ile sınırlıdır, buna karşılık, SMZL'de hem kırmızı, hem de beyaz pulpa tutulmuş olur ve marjinal zonlar bol, soluk sitoplazmalı hücrelerin genişlenmesi nedeni ile genellikle belirgindir. SHL'da diffüz intersitiasal tutulum olurken, SMZL'da kemik tutulumu mevcutsa genellikle nodülerdir ve bazen marjinal zonlarla çevrili reaktif görünümlü follikülleri içerir. CD103, CD11c ve CD25 çoğunlukla SHL'de eksprese olunurken, SMZL'da boyanma göstermezler. Zor durumlarda en olası tanıyı belirlemek için kemik iliği, dalak ve hiler lenf nodlarının patolojik değerlendirmesi yapılabilir. SMZL genetik açıdan farklıdır. BRAF mutasyonları yoktur ya da çok seyrek görülürken, NOTCH2 gibi SHL'de mutasyona uğramamış diğer genlerdeki mutasyonlar sıktır. NOTCH ailesi membran reseptör proteinlerindedir, çeşitli embriyonik ve erişkin dokulardaki hücre akibetinin belirlenmesine ve farklılaşmasına aracılık etmek için önemlidir. NOTCH2 mutasyonları SMZL hastalarında advers klinik sonuçlar (relaps, histolojik transformasyon ve / veya ölüm) ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar, NOTCH2 mutasyonlarının SMZL patogeneğinde ve ilerlemesinde rol oynadığını ve zayıf bir prognoz ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir ([40, 61].

2.11.3. Kronik Lenfositik Lösemi

Hem SHL, hem de KLL splenomegali ve dolaşımda malign lenfoid hücrelerle birlikte görülebilir. Tipik SHL hücreleriyle karşılaştırıldığında, KLL hücreleri genellikle düzenli, pürüzsüz bir sitoplazmatik kontura sahiptir. KLL'de anormal B hücresi, SHL'de nadiren eksprese edilen bir antijen olan, CD5 ile genellikle pozitif boyanır. Aksine, KLL hücresi, genellikle SHL'de eksprese edilen bir antijen olan CD103 ile negatif boyanır. Vakaların çoğunda KLL'deki splenik tutulum hem kırmızı, hem de beyaz pulpa folliküllerin yok edilmesi ile dağılmış infiltrasyonunu gösterirken, SHL'de ise baskın olarak kırmızı pulpa tutulumu olur[40].

2.11.4. Prolenfositik Lösemi

Hem SHL, hem de PLL splenomegali ve dolaşımda malign lenfoid hücrelerle birlikte görülebilir. SHL'de malign hücreler genellikle periferik kanda küçük sayılarla bulunur. PLL'de, prolenfositlerin karakteristik morfolojisiyle, beyaz kan hücre sayımında belirgin yükselme vardır. Tipik SHL hücreleriyle karşılaştırıldığında, prolinfositler, sitoplazmik projeksiyonu olmayan ve biraz, immatür -görünümlü nükleer kromatin, belirgin bir çekirdekcik ve orta ölçülü

sitoplazması olan daha büyük hücrelerdir. Parlak yüzey immünoglobülin antikorları ve parlak CD20'ye yanı sıra diğer B hücresi antijenlerini de (CD19, CD22, CD79a, FMC7) ekspres eder. CD5 ve CD23 ekspresyonu genellikle ya zayıf ya da mevcut değildir. CD11c, CD103, CD10, CD25 ve siklin D1 ekspres etmez, Annexin A1'i ekspres etmez[40].

2.11.5. Mantle Hücreli Lenfoma

MHL, splenomegali ve periferik kan tutulumu ile kendini gösterebilir ve değişik morfolojik görünümlere sahiptir. Bununla birlikte, kabarık ya da saçlı sitoplazmatik projeksiyonlar MHL'nın bir özelliği değildir ve SHL'den kolaylıkla ayırdedilebilen bir immünofenotipe (CD5 +, Cyclin D1 +, CD25-, CD103-, anneksin A1-) sahiptir[40].

2.11.6. Splenik diffüz kırmızı pulp küçük B hücreli lenfoma

Splenik diffüz kırmızı pulpa küçük B hücreli lenfoma DSÖ(WHO) sınıflandırma sisteminde geçici bir antitedir. Kemik iliği, periferik kan ve splenik kırmızı pulpada küçük monomorf B lenfositleri tarafından yaygın olarak villöz projeksiyonlarla diffüz infiltrasyon ile karakterize nadir görülen bir varlıktır. SHL'nin aksine, bu tümör hücreleri tipik olarak annexin A1, CD25, CD103, CD123 ve CD11c için negatiftir[40].

2.11.7. Aplastik Anemi

Bazen, SHL'li hastaların kemik iliği biyopsisi, aplastik anemi bulunan hastalardaki gibi olabilir. Bu gibi durumlarda, özellikle granülositik nesilde olmakla hematopoietik element kaybıyla birlikte hiposellülarite gösterilir. CD20 gibi bir B hücresi antijeni için immün boyama, anormal bir B hücre infiltratını tanımlayacaktır. SHL tanısı IHK boyamalar kullanılarak teyit edilebilir [62].

Splenomegali ve kemik iliği hastalığı bulunan küçük B hücreli lenfomaların immünohistokimyasal profilleri Tablo 2,4'de gösterilmiştir [40].

Tablo 2,4. Küçük B-hücreli Lenfoproliferatif Hastalıkların IHK Profilleri

	CD5	siklin D1	Sox11	CD 23	CD25	IgD	TRAP	ANX A1	CD10 3	CD11 c
SHL	-	+	+/-	-	+	-	+	+	+	+
DKPL	-	-	saptan mamış	-	-	-	-	-	-	-/+
SHL-v	-	-	saptan mamış	-	-	-	+/-	-	+	+
KLL/S LL	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-/+
SMZL	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
MHL	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-

2.12. SHL'nin Tedavisi

SHL'nin doğal geçmişi, sık ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden enfeksiyonları içerir. Etkili tedavinin gelişmesinden önce, birkaç yıl takip edilen hastalarda görülen enfeksiyon insidansı % 60 gibi yüksekti. Enfeksiyon hastalarda asıl ölüm nedeni olarak görülüyordu. SHL'li hastaların bağışıklık sistemi üzerine yapılan çalışmalar, derin nötropeni ve monositopeni de içeren çeşitli potansiyel nedenleri tespit etmiştir. Buna ek olarak, kemoterapi ve splenektomi de dahil olmak üzere tedavi, bağışıklık sistemini daha da tehlikeye atmakta. Yeni tedavilerin başarısı SHL'li hastalarında enfeksiyon sıklığını ve ciddiyetini değiştirmiştir. Bununla birlikte, tedavinin ilk aşamasında enfeksiyon riski yüksektir ve insidansı % 30 ila 50 arasında değişmektedir. Tedavi ile birlikte büyüme faktörleri ile riskin iyileştirilmesine yönelik girişimler başarılı olmamıştır. Hastaların çoğunda başarılı tedavi, nötrofil sayısının normalleştirilmesine ve enfeksiyonların şiddet ve sıklığında belirgin azalmaya neden olur[63].

SHL tanılı 233 hasta, 16 yıl süresince izlem çalışmasında tedavinin başlangıcında hemoglobin değeri <10 gr / dL ve/veya trombosit sayısı <100,000 / μ L olan kişilerle hemoglobin değeri >10 gr / dL ve/veya trombosit sayısı >100,000 / μ L olan kişilerle karşılaştırılmış. Hasta bir pürin analığı ile tedavi edilmiş ve tedaviden sonra birinci kolda anlamlı ölçüde daha kısa medyan nüksüz sağkalım görülmüştür (sırasıyla 9 yıl ve >20 yıl).[64].

2.12.1. Tedavi Endikasyonları

SHL'de çoğu hasta asemptomatiktir ve tanı sonrası tedavi edilmeden önce aylar veya yıllar boyunca gözlemlenebilir. Erken tedavide net bir avantaj yoktur, tedavi ancak hastada aşağıdaki sorunlardan bir veya daha fazlası varsa endikedir[1].

1) Önemli sitopeniler: Tedavi gerektiren tipik periferik kan sayımları, tekrarlanan infeksiyonlarla mutlak nötrofil sayısının $<1000 / \mu\text{L}$, hemoglobin konsantrasyonu $<11,0 \text{ g / dL}$ olan semptomatik anemi veya $<100,000 / \mu\text{L}$ trombosit sayısına bağlı kanaması içerir[1].

2) Semptomatik splenomegali (yaygın) veya semptomatik adenopati (nadir).

3) Konstitüsyonel semptomlar (örneğin, ateş, gece terlemesi, yorgunluk, kilo kaybı).

2.12.2. Birinci Basamak Tedavi

Splenektomi, interferon ve sitotoksik kemoterapi de dahil olmak üzere semptomatik SHL'li hastalar için bir takım tedavi seçenekleri mevcuttur. Yüksek tedavi başarısından dolayı ilk tedavi ajanı olarak pürin analogları olan kladribin ve pentostatin splenektami ve İNF- α 'ya tercih edilir. Uygulamanın kolaylığı nedeniyle, tek bir kladribin siklusu tercih edilen seçenek olabilir[65].

2.12.3. Pürin Analogları

Pürin analogları pentostatin (2'-deoksikoforisin, 2'-DCF) ve kladribin (2-klorodeoksiadenosin, 2-CdA) doğal olarak lenfositleri hedef alır ve dinlenme ve bölünen hücreler için sitotoksiktir. SHL hastalarında her iki ilaçla da SHL hastalarının büyük çoğunluğunda (%80-90) dayanıklı TY'a ulaşılır. Hem tedavi edilmemiş, hem de daha önce tedavi edilen hastalarda ve büyük veya minimal tümör yükü olanlarda, bu iki ajanla eşit oranda yüksek dayanıklı TY elde edilmiştir. Bu nedenlerle, bu ajanlar SHL'li tüm hastalar için tercih edilen tedaviler olarak ortaya çıkmıştır. Diğer büyük pürin analogu olan fludarabin ile tedavi edilen SHL'li geniş bir hasta serisi bulunmamaktadır. Her ne kadar pürin analogları ile yüksek TY görülse de, yaklaşık %40'da MRH'ı görülmüştür, tedaviden 3-4 yıl sonra hastaların %25-35'de nüks görülmüştür. İlk raporlar, pürin analoglarının rituksimab gibi monoklonal antikolarla güvenli bir şekilde kombine edilebileceğini (eşzamanlı veya pürin analogları ile tedaviden sonra 4-8 hafta, haftalık rituximab) ve bunun

sonucunda, TY oranları kısmi artırmakla ve MRH'ı azaltarak nüks oranını azaltmakla yüksek yanıt oranlarına ulaşılması ileri sürmektedir[66-68].

Kladribin - Kladribin (2-CdA), daha önce tedavi edilmemiş SHL'li çoğu hastada tercih edilen başlangıç tedavisidir. Pentostatin'den farklı olarak kladribin klorlaşmış pürin halka yapısı nedeniyle adenozin deaminaz(ADA) tarafından deaminasyona dirençlidir. Bunun yerine, kladribin, deoksisitidin kinaz (DCK) tarafından lenfositotoksik formuna fosforile edilir. Lenfositler yüksek seviyelerde DCK'ye sahiptir ve oluşan fosforile kladribin, 2-klorodeoksiadenosin trifosfat, hem bölünen hem de bölünmeyen lenfositler için sitotoksiktir. Bölünen hücrelerde, kladribin DNA sentezini ribonükleotid redüktazı inhibe ederek ve DNA'ya katılmak için ATP ile yarışarak bozmaktadır[69].

Standart rejim yedi günlük sürekli intravenöz infüzyon programıdır (0.10 mg / kg/gün). Kladribinin alternatif verilme yolları ve tedavi protokülleri; 0.14 mg/kg/gün 5 gün-2saatlik infüzyon, haftalık 2 saatlik infüzyon, subkütan ve oral uygulama şeklindedir[70-74].

Yapılan kısa çaplı bir çalışmada haftalık, 6 hafta intravenöz kladribin uygulamasının standart rejime karşı toksik ve infeksiyon yan etkisi daha avantajlı görünse de, daha sonra yapılan büyükçaplı çalışmalarda bu avantaj görülmemiştir[75-77].

Oral, subkutan ve intravenöz kladribin uygulaması sonrası kan biyoyararlılığının değerlendirildiği bir çalışmada, subkutan ve intravenöz uygulama arasında fark bulunmamış, oral uygulama için 2 kat fazla ilaç dozu gerektiği görülmüştür[78].

Subkütan ve standart intravenöz kladribin uygulanması karşılaştırması yapılan bir çalışmada her iki uygulaması sonrası eşit yarar görülmüştür[79].

Kladribin'in ilk kez 1990'da SHL için etkili olduğu bildirildi. Oniki hastaya tek bir kladribin siklusu (yedi gün süreyle sürekli infüzyon ile 0,1 mg / kg/gün dozunda) ile tedavi edildi, tedaviden 8 hafta sonra 11 hastada tam bir patolojik remisyon sağlandı. Ortalama 16 aylık takip sonrasında hiçbir hastada nüks

görülmedi. Hiçbir hasta kemoterapiya bağlı ilaç sitotoksitesi(bulantı, kusma, alopesi veya diğer konstatisyonel semptomlar) yaşanmadı[70].

SHL'deki en büyük kladribin tedavisi serisi, Ulusal Kanser Enstitüsü'nden C grubu protokol mekanizması ile değerlendirilebilir 861 hastaya ilişkin sonuç verileridir. TY oranı %50 ve diğer raporlardan çok daha azdı. Dört yıllık hastalıksız sağkalım oranı %84'tü. Ama diğer lenfoproliferatif hastalıklar açısından detaylı patoloji inceleme yapılmamıştı[80].

Kladribinle (7 gün x 0,1 mg / kg/gün sürekli infüzyon) yapılan en büyük tek kurum deneyimi, daha önce tedavi edilen veya tedavi edilmemiş 349 hastadan oluşmaktadır. TY ve KY oranları sırasıyla %91 ve %7 olmuştur. Dört yılda genel hayatta kalma oranı % 96. TY ve KY elde edilen hastalar için nüks oranları sırasıyla %16 ve % 54 olmuştur. İlk tedaviden sona remisyona girip, sonradan nükseden 53 hastaya kladribin ile yeniden tedavi edilmiş, bunların %62 TY ve %26'de KY alınmıştır[72].

Kladribin ile tedavi edilen ve ortalama 251 ay takip edilen 88 genç erişkin SHL hastası (≤40 yaş) ile yapılan geniş kapsamlı takip çalışmasında ,%88 TY ile ortalama TY süresi 57 ay (7 ila 246 ay), KY % 12 ile ortalama 20 aylık yanıt süresi (dağılım 7-108 ay) sağlanmış. Yanıt süresinde büyük farklılıklar vardı ve yanıt derecesi (kısmi veya eksiksiz) hariç, çalışma uzun veya kısa yanıt süresi ile ilişkili klinik veya patolojik özellikleri tanımlayamamıştır. Tedaviden MRH ile ilgili veriler mevcut değildi. İlginç olarak, bu genç erişkin popülyasyonundaki ortalama yanıt süresi, aynı merkezden yaş sınırlaması olmayan bir nüfusta ortalama yanıt süresine göre daha kısa olmuştur (sırasıyla 57 ve 98 ay)[81].

Yapılan diğer çalışmalarda, kladribin ile tedavi edilen SHL'li hastalarda minimal toksisite ile beraber, %76-80 TY ve % 7-24 KY elde edilmiş, hastaların çoğunda uzun süreli hastalıksız sağkalım, 24-30. ayda %14- 20 ve 9.7 yılda %36 nüks görülmüştür. Progresyonsuz sağkalım ve dört yıllık genel sağkalım sırasıyla %72-84 ve %86-96 olmuştur. İki seride 12 yıldan sonra genel sağkalım %79 - 87 olduğu tespit edilmiş[82-85].

Ateş, dolaşan saçlı hücrelerin ve nötrofillerin sayısında hızlı bir gerileme ile beraber, kladribin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık % 40'ında ortaya çıkar. Bazı serilerde, tedaviden 16 ay sonra tek bir dermatomal herpes zoster vakası haricinde viral, mantar veya başka fırsatçı infeksiyonlar gözlenmemiştir. Kanıtlanmış infeksiyon nadiren bulunur, bu nedenle ateş yükseliğinin saçlı hücrelerden salınan sitokinlere bağlı olabileceği düşünülmektedir[86].

Kladribin kaynaklı ateş ile nötropeni arasındaki ilişkiyi araştırmak için, kladribin, 7 gün boyunca sürekli infuzyon ile 0,1 mg / kg / gün dozunda verilmiş. G-CSF (Filgrastim) , -3, -2 ve -1 günlerinde subkutan olarak 5 µ / kg / gün dozunda ve ardından mutlak nötrofil sayımı (PMNL) $\geq 2 \times 10^9 / L$ olana kadar kladribin tedavisi tamamlandıktan sonra tekrar 2 gün üst üste uygulanmış. G-CSF ile yapılan tedavi, tek başına kladribin ile tedavi edilen diğer protoküllerle karşılaştırıldığında, nötropeni süresini kısaltır. Bununla birlikte, ateşli hastaların insidansı, ateşli gün sayısı veya antibiyotik tedavisi verilme edilme değişmemiş[86].

Pentostatin - Pentostatin, SHL'de yüksek remisyona neden olan ilk ilaçtır[87] Tüm lenfoid hücrelerde bulunan pürin metabolizmasında hassas bir enzim olan adenozin deaminazın (ADA) irreverzible bir inhibitörüdür. Deoksiadenozin trifosfat metabolitleri, pentostatin ile tedavi edildikten sonra saçlı hücreler içinde birikir ve sitotoksiteden sorumlu olduğu düşünülmektedir. SHL tedavisi için onaylanan pentostatin dozu, maksimum cevaba kadar her iki haftada bir 4 mg / m² dir[88].

Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu (ECOG) tarafınca yapılan çalışmada, SHL'li 50 hasta pentostatinle (5 mg / m² intravenöz iki ardışık gün, iki haftada bir maksimum yanıt verene kadar) tedavi edilmiş. Genel yanıt oranı ve TY oranı sırasıyla %84 ve %64 iken, hastaların çoğunluğu altı ay içinde maksimum cevaba ulaşmış. Toksik etki orta derecede; dört hastada mide bulantısı, kusma, cilt döküntüsü ve konjunktivit ve önemli nörolojik toksisite mevcutmuş. Hastaların %70'da ciddi nötropeni görülmüş, ama tedavi sonunda genel mortalitenin sadece % 6'sı infeksiyona bağlanmıştır[89].

Diğer araştırmacılar tarafınca daha düşük bir pentostatin dozu denenmiş ve azalmış toksisite ile beraber benzer sonuçlar vermiştir. Bir çalışmada hastalar her 2 haftada bir 4 mg / m² intravenöz dozunda pentostatin ile tedavi edilmiş. Nadir

infeksiyon durumu görülmüş ve tedaviye bağlı ölüm olmamış. 23 hastanın 20'sinde (%87) TY alınmıştır. CD4 + hücreler tedavi sonrasında belirgin, ancak geçici olarak düşmüş, iki yıllık takip sonrasında fırsatçı infeksiyon veya ikinci malignite görülmemiştir[79, 90].

Bir başka seride, her sekiz haftada bir tekrarlanan ve üç ardışık haftada bir 4 mg / m² intravenöz pentostatin tedavisi değerlendirilmiş. İki tedavi periyodunun tamamlanmasının ardından 28 hastanın 25'inde (% 89) tam remisyon sağlanmış. Geçici nötropeni, sadece ilk siklus sırasında ortaya çıkmış ve 12 hastada ateş ve / veya infeksiyon gelişmiştir. Hastalıkla bağlı ölüm olmamış[90].

Pentostatin ve IFN- α 'ya bağlı etkinliği değerlendirilen, prospektif gruplararası, rastgele seçilmiş bir çalışmada SHL tanılı 313 hastaya pentostatin (altı ay boyunca iki haftada bir her iki haftada bir 4 mg/kg, intavenöz) veya IFN- α (subkutan üç milyon ünite, haftada üç kez) uygulanmış. Pentostatin tedavisine bağlı, doğrulanmış yüksek TY oranları (% 76'ya karşılık % 11) ve doğrulanmış tam veya kısmi oranları (% 79'e karşı % 38) görülmüş. Pentostatin ile TY elde eden hastaların tahmini genel ve nüksüz sağkalım oranları sırasıyla %87 ve %76 olmuştur. Pentostatin ile TY'ı öngören faktörler; Yüksek hemogloblin konsantrasyonu, genç yaş ve minimal splenomegali veya splenomegalinin olmaması olmuştur. Dokuz yıldan uzun süren bir takipte, pentostatin ile tedavi edilen hastaların %83'ü halen hayattayken, TY'a ulaşanların sadece % 18'i nüksetmiş. 40 ölümün sadece 2'si SHL ile ilişkiliymiş. Normal nüfuz mortalite oranı ile kıyaslandığında önemli bir fark yokmuş[5, 91].

Pürin analog seçimi -Önceden tedavi edilen veya tedavi edilmemiş SHL'li hastaların ekseriyeti ya pentostatin, ya da tek bir kladribin döngüsü ile uzun süreli iyileşme sağlanıyor. İlk tedavi olarak kladribin veya pentostatin ile tedavi edilen ortalama 16 yıllık bir süre boyunca izlenen 233 hastalık bir çalışmada, sırasıyla, toplam yanıt oranları (%96'ya karşı %100), TY oranları (%76'ya karşı %82) ve 10 yıllık sağkalım oranları (% 96'ya karşı %100) ile benzer bulunmuş. Her iki ajanla TY elde eden hastalar, sadece KY elde edenlere göre anlamlı derecede daha uzun medyan hastaliksız sağkalım göstermişlerdir(5,5 yıla karşı 14 yıl)[5, 66].

Hem pentostatin, hem de kladribin ile bu sonuçlar mükemmel olmasına rağmen, tek bir kladridin siklusu kullanım kolaylığı ve toksisitelerin kısmen azlığı nedeni ile avantajlı görülmektedir. Bununla birlikte, bu ajanlardan birinin veya diğerinin sekonder malignite riskinin daha düşük olup olmadığı açık değildir.

Purin analoglarının yan etkileri- Hem pentostatin, hem de kladribin uzamış immüsupresyon yapmaktadır. Pentostatin tedavisine bağlı toplam lenfosit sayısında azalma görülmüştür. B lenfositleri veya NK hücrelerinde azalma da olmuş, ama T lenfositlerinde daha belirgin azalma görülmüştür. Pentostatin kesildikten sonra, CD4 + ve CD8+ hücrelerinin mutlak sayıları, en az altı ay boyunca 200 hücre / μ L'den daha sayılarının düzelmesi için medyan zaman pentostatin ile 54 ay ve kladribin ile 40 ay olmuştur[84, 92-94].

Ciddi ve uzamış immüsupresyon olmasına rağmen, pürin analog tedavinin eşzamanlı glukokortikoid maruziyeti ile ilişkili olmaması durumunda, arada bir herpes zoster vakası dışındaki fırsatçı infeksiyonlar nadirdir. Glukokortikoidler ayrı bir endikasyon için verilirse, pneumocystis carinii pnömonisine karşı profilaksi akılcı olabilir[92].

2.12.4. İnterferon- α

SHL tedavisinde ilk kez 1984'te 7 hastaya İNF- α tedavisi uygulanmış, 3 hastada TY, 4 hasta KY alınmış, remisyon süresi 6-10 ay olarak bildirilmiş. Sonrakı yapılan çalışmalarda zamanla hastaların tedaviyi iyi tolere ettiği, ancak TY'ın nadiren ortaya çıktığı açıklandı. İNF- α tedavisinin uzun süre devam edilmeli olduğu, tedavi kesildikten sonra hızlı relaps geliştiği ve bazı hastalarda tedaviye rağmen progresyon olduğu bildirildi[95, 96].

SHL, karakteristik monositopeni ile ilgili granülosit koloni uyarıcı faktör, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör, IL -3 ve IL-6 gibi sitokinlerin üretiminde bir yetersizlik içerebilir. İNF- α tedavisi ile bu ürünlerin düzene girmesi, artması olabilir. IFN- α , SHL'de hücre içi IL-6'yı artırır ve SHL hastalarındaki periferik kan mononükleer hücrelerinden IL-6'nın salınmasını sağlar, ama artım sağlıklı gönüllülerde görülmemektedir. Böylece, IFN- α 'nın faydaları lösemik hücre popülyasyonu içinde hematopoitik büyüme faktörlerinin kısmi induksiyonun sonucunda olabilir[97].

IFN- α genellikle 12 ila 18 ay boyunca haftada üç kez subkutan yolla iki milyon ünite/ m² dozda uygulanır. Bu rejim, toplam yanıt oranı %75 ila %90 kadar yüksektir. Bununla birlikte, hastaların çoğunda kısmi remisyon sağlanıyor (tüm periferik kan sayımlarının normalleştirilmesi olarak tanımlanıyor). Tedavi kesildikten sonra nüks hem kısa süre sonra, hem de yüksek oranda görülmektedir. Farklı serilerde IFN- α tedavisinden sonra, tekrar INF- α tedavisi başlama gereken süre 6-25 ay arasında değişmektedir. Erken nüks riski, kemik iliğinde % 30'dan fazla saçlı hücre bulunan hastalarda veya tedavinin sonunda trombosit sayısı <160,000 / μ L olan hastalarda artmaktadır[95, 98].

Bir çalışmada CD5 antijenini eksprese eden SHL hastalar IFN- α 'ya kötü yanıt verdiyi görülmüş[99].

İlk tedavide haftada 3 defa 3 milyon ünite subkutan INF- α tedavisi ile yanıt alınan hastalara uzun süreli idame INF- α uygulamakla tedavi sonucu iyileştirilebilir. Bu raporda, hastaların %60'ı başlangıçtaki yanıtlarını beş yıl sürdürmüş, kabul edilemez nörolojik toksisite yüzünden % 9'u tedaviyi erken bırakmış ve sadece %13'ü tedaviye rağmen hastalığın ilerlemesi nedeniyle tedaviyi bırakmıştır[100].

SHL tanılı ve pansitopeni olan, başlangıçta hücre sayılarını arttırmak için IFN- α ile tedavi edilen hastalar, daha az enfeksiyon komplikasyonlarla daha sonraki purin analog tedaviyi tolere edebilir. Ama bu tedavi yaklaşımı rutin kullanıma girmedi[101].

IFN- α 'nın yaygın toksisiteleri grip benzeri semptomlar, iştahsızlık ve yorgunluk, mide bulantısı ve kusma, diyare, kuru cilt, periferik nöropatiler ve depresyon veya hafıza kaybı da dahil olmak üzere merkezi sinir sistemi işlev bozukluğunu içerir. Serum aminotransferaz yüksekliği, miyelosupresyon dışında en yaygın laboratuvar anormalliklerdir.

2.12.5. Splenektomi

1984' yılına kadar splenektomi SHL tedavisinde tek tedavi seçeneği idi. 1984'de INF- α tedavisi başladıktan ve özellikle 1986'dan sonra purin analogları kullanıldıktan sonra splenektomi tedavi seçeneği olarak nadir yapılmaktadır. Splenektomi patolojik remisyona neden olmamasına rağmen, hastaların yaklaşık

%40-70'inde periferik kan sayımı normale döner. Splenektomiye verilen yanıt, ortalama 20 ay boyunca sürdürülür, yaklaşık hastaların yarısı beş yıl içinde progrese olurken, 5 yıllık genel sağ kalım %60-70'dir[4, 102].

SHL'de splenektomi için olası endikasyonlar şunlardır:

- Semptomatik splenomegali (masif genişlenme, ağrı, enfarktüs, rüptür).
- Diğer tedavilerden sonra devam eden ciddi pansitopeni[103].
- Semptomatik gebelerde geçici bir önlem olarak (gebeliğin 2. trimesterinde)

2.12.6. Tedavi Sonrası Nükseden Hastalık

SHL'deki hücre proliferasyonunun büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından düzenlendiği, TNF - α ve İL-2 gibi TNF ve IL ailesinin serum düzeyleri, hastalık aktivitesini izlemek için hassas markerler olarak kullanılabilir[104].

Nükseden SHL'li sekiz hasta içeren retrospektif bir çalışmada, seri soluble IL-2 reseptör düzeylerinin iki katına çıkması, nütropeni başlangıcından 17 ay önce ve daha sonra klinik tekrarlama da belirlenmiştir[105].

Pürin analoglarının dikkat çekici aktivitesi tedavi sonrası kemik iliği biyopsilerinin incelenmesi TY olarak değerlendirilen hastaların bir kısmında MRH saptamasına yol açtı. Parafin gömülü biyopsilerde anti-CD20 ve DBA.44 antikolarını kullanan immünohistokimyevi yöntem MRH'ı tanımlamak için kullanılan bir tekniktir. Bu yöntemlerle bariz TY alınan hastaların %13 ila %53'ü gelecekteki nüksü tahmin edebilecek veya tahmin edemeyen MRH bulgularına sahip olduğu tespit edilmiştir[6, 51, 53, 106].

Bununla birlikte, PCR kullanan moleküler çalışmalar, bariz morfolojik remisyon veya hatta akım sitometri kullanılarak bariz moleküler remisyonda olan hastalarda hücrelerin malignite klonunun kalabileceğini öne sürmektedir[107-109].

Yapılan bir çalışmada standart kladribin tedavisini takiben rituksimab uygulanmış, SHL hastalarında MRH negatif durum elde edilmiş olsa da, bu stratejinin tek başına kladribine kıyasla uzun süreli hastalıksız sağkalıma yol açıp açmayacağı henüz bilinmiyor[110].

2.12.7. Dirençli veya Nükseden Hastalığın Tedavisi

Dirençli hastalık - Pürin analogları ile başlangıç tedavisine genel (TY+KY) ve TY oranları sırasıyla yaklaşık %96- 100 ve % 80'dir, yani hastaların %4'ü başlangıç tedaviye yanıt vermez ve %20'sinde sadece KY sağlanır. Bu hastalarda önerilen terapötik seçenek, başlangıçta seçilenlerden farklı bir purin analogunun kullanılmasıdır[64, 66, 82].

Diğer tedavi seçenekleri IFN- α , splenektomi veya malign hücredeki B hücresi belirleyicilerine yönelik mevcut monoklonal antikorlardan biri olabilir. Monoklonal antikorlar tedavileri hakkında aşağıda detaylı bilgi verilmiştir.

SHL-v tanılı hastaların çoğu splenektomi, interferon ve pürin analogları gibi standart tedaviye yanıt vermede yetersizdir. Tedavi verileri seyrek olmakla birlikte, SHL-v tanılı hastalar monoklonal antikorlarla tedavi için adaydır[60, 111].

Nükseden Hastalık - İlk tedaviden sonra önemli miktarda hasta nüks ettiği için, özellikle kısmi bir iyileşme gören hastalarda kurtarma tedavisi yaklaşımı geliştirilmesi önemlidir. Bir örnek olarak, uzun süreli bir çalışmada, başlangıçta sırasıyla kladribin veya pentostatin ile tedavi edilen hastalar için sırasıyla 10 yıllık nüks oranları sırasıyla %48 ve %42 görülmüştür. Nükseden hastalarda ikinci bir kladribin veya pentostatin döngüsüyle yapılan tedavi, hastaların %70'ine kadar ikinci bir TY'a yol açtığı görülmüş ve öneriler de bu tedavi yaklaşımıdır[64, 66, 81, 82].

Pürin analogları ile ikinci ve üçüncü sıra tedaviden sonra toplam yanıt oranları %97 ila%100 iken, komplikasyonsuz sağkalım sürelerinin yanı sıra TY oranları, her tedavi seyrinde giderek kısalır. Bir çalışmada, pürin analogları ile birinci, ikinci ve üçüncü basamak tedavi sonrası hastaliksız sağkalım süreleri sırasıyla >14 yıl, 7,5 ve 4. yıl olmuştur[66].

Dirençli veya nükseden hastalığı olan bazı hastalar, IFN- α ile tedaviye yanıt verirken, terapi kesildiğinde nüks sık görülmektedir[72].

2.12.8. Hedefe Yönelik Tedaviler

CD22, CD20 veya CD25'e karşı direkt monoklonal antikorlar dirençli veya tekrarlayan SHL tedavisinde değerlendirilmiştir. Bu ajanlar, pürin analogları ile tedaviye dirençli hastalarda bile oldukça aktif ve iyi tolere edilmiş görünmektedir.

Anti-CD20 antikoru (rituksimab)-Anti-CD20 antikoru rituksimab, nükseden / dirençli SHL hastalarında değerlendirilmiştir. En azından iki kladribin siklusuna rağmen başarısız olan bazı hastalarda yararlı olduğu görülmüş, ancak bu kullanım için henüz onaylanmamıştır. Rituksimab kullanımı klinik çalışmalarda karışık sonuçlar vermiştir. Bu çalışmaların tümünde ilaca bağlı toksisite çok az olmuştur.

2003'de kladribin tedavisine sonrası relaps gelişen 24 hastalık faz –II çalışmasında hastalara 4 hafta süre zarfında, haftalık 375 mg/m² dozunda rituximab tedavisi verilmiş. %13 TY, %13 KY alınmış. Medyan 14,6 aylık izlemde, yanıt alınan 2 hastada nüks gelişmiştir[112].

Birkaç küçük çaplı çalışmalarda nükseden ve dirençli SHL hastalarına değişik protokoller üzere 4-12 haftalık rituximab tedavisi uygulanmış, genel yanıt oranları %64-100, TY oranları %53-92 ve %70 gibi yüksek moleküler yanıt oranları bildirilmiştir[7, 64, 108, 113].

Retrospektif bir çalışmada, pentostatin veya kladribinin, ikinci basamak tedavisi olarak rituksimab ile eş zamanlı veya ardışık olarak kombine tedavide değerlendirilmiş. Değerlendirilen 8 hastanın 7'si tedaviye TY vermiş. Medyan 29 aylık bir izlemde, sadece bir hastada tekrarlayan hastalık gelişti. Tahmini 2 yıllık nüks oranı %20 olarak belirtilmiş[114].

Bir başka relaps ve refrakter SHL tanılı 15 hastanın eşzamanlı fludarabin artı rituximab kullanıldığı retrospektif bir çalışmada, hastaların hepsi bu tedaviye yanıt verdiyi görülmüş. Üç hastada MRH negatifliği sağlanmış. Medyan 35 aylık takipten sonra 14 hasta progresyonsuz kalırken, biri hasta hastalık ilerlemesi nedeni ile ölmüş. Beş yıllık progresyonsuz ve genel sağkalım sırasıyla % 89 ve % 83 olmuştur. Fludarabin artı rituximab nükseden / dirençli SHL için güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği gibi gözükse de, fludarabin'in rituksimab tedavisine ilave fayda sağladığı açık değildir[115].

Anti-CD22 antikoru (BL22)-Psödomonas eksotoksin (PE38) ile bağlantılı rekombinant anti- CD22 antikorunun (BL22) çalışmaları daha önce tedavi edilen SHL'li hastalarda yüksek yanıt oranları göstermiştir. Bu konuda ilk çalışma 2001'de kladribin tedavisine dirençli 16 hastaya anti-CD22(BL22) uygulanmış. 11 hastada

TY, 2 hastada KY alınırken, 3 hasta yanıtız olmuştur. Yanıtız olan 3 hastaya ya düşük doz ilaç verilmiş veya toksini nötrale eden antikorlara sahip olduğu saptanmış. TY alınan 11 hastanın 2'sinde MRH saptanmıştır. Medyan 16 aylık takipte TY alınan hastalardan 3'ünde hastalık nükssetmiş, tekrarı anti-CD22(B22) uygulanmış, her 3'ünde de tekrar TY alınmıştır. 16 hastanın 2'sinde ciddi fakat tamamen reversible HÜS gelişmiş, ama hiç birinde plazma değişimi ihtiyacı olmamıştır[116].

Sitopeni nedeniyle tedavi gerektiren nükseden / dirençli SHL tanılı 36 hasta ile yapılan bir faz II çalışmasında, bir tedavi döngüsünden sonra TY ve genel yanıt sırasıyla %25 ve % 50 ve yeniden tedavi sonrası %47 ve %72 oranında elde edilmiştir. Masif splenomegalisi olmayan veya önceden splenektomi yapılmayan hastalarda TY ve genel yanıt en yüksekt saptanmış (sırasıyla% 64 ve% 95) ve daha önce splenektomi yapılanlarda veya masif splenomegalisi olanlarda sırasıyla %21 ve %36 olmuştur[116].

Anti-CD(BL22)'nin toksisitelerine, reversible HUS, sitokin salınım sendromu (ateş, hipotansiyon, miyalji veya artralji), geçici hipoalbuminemi, yükselmiş aminotransferaz seviyeleri ve bazı hastalarda yeniden tedaviyi önleyen nötrale edici antikorların varlığı dahildir[116].

Rutin olarak kullanılabilir olduğunda, anti -CD 22(BL22), nükseden ya da purine analogları ile tedaviye dirençli olan hastalar için muhtemelen tedavi seçeneği haline gelecektir.

Anti-CD25 antikor (LMB-2)-Kladribin ve IFN- α ile tedavi başarısızlığı geçiren SHL'li hastalarda, psödomonas eksotoksin (PE38)- formuna bağlanmış Anti-Tac bir rekombinant anti-CD25 antikor (LMB-2), henüz sadece faz I çalışmalarında kullanılmış. Bu çalışmalarda periferik kandaki malign hücrelerin maksimum oranda (% 98 ila % 99,8) azalması görölmüş. Hastaların bir kısmında transaminaz yükselmesi, ateş, ishal ve kardiyomiyomapi gibi ilaç toksitesi görölmüş, ama bu toksisitelerin çoğu geri dönüşümlü olmuştur[116, 117].

BRAF inhibisyonu (vemurafenib)-Vemurafenib, metastatik veya rezeke edilemeyen melanoma tedavisinde kullanılan ve etkinliği görölmüş mutant BRAF'daki kinaz alanının güçlü bir inhibitörüdür. SHL'de farklı serilerde %75-100

arasında BRAF mutasyonunun saptanması, dirençli/nükseden SHL hastalarında BRAF inhibitörlerinin kullanması için çalışmaların yapılmasına neden olmuştur. İlk çalışmalarda, vemurafenib SHL'de BRAF mutant olanlarda etkinlik gösterdi[26].

İki, fazlı II, çok merkezli çalışmada, purin analogları ile tedaviye yanıt vermeyen ya da tedaviye direnç gösteren SHL'li hastalarda vemurafenib'in (günde iki kez 960 mg) etkinliğini değerlendirmiştir[8].

- İlk merkez, İtalya'daki 28 hastanın çalışmasında medyan sekiz haftalık tedavi sonrasında genel yanıt oranı yüzde 96'dır (% 35 TY). Medyan 23 aylık izlemin ardından, TY'lı hastalar medyan nüksüz ve tedavi gerektirmeyen sağkalımları sırasıyla 19 ve 25 aydır. KY verenlerin medyan nüksüz ve tedavi gerektirmeyen sağkalım süreleri sırasıyla 6 ve 18 aydır.

- İkinci merkez, ABD'de yapılan araştırmada, 26 hastanın tamamında medyan 12 hafta sonra yanıt (%42'de TY) gösterilmiş. Bir yılda progresyonsuz ve genel sağkalım oranı sırasıyla %73 ve %91 olmuştur.

İlaca bağlı toksisite çoğu hastada hafif (evre 1-2) düzeydeymiş. En sık rastlanan toksisiteler; Kızarıklık, fotosensitivite, artralji / artrit, ateş ve karaciğer ve pankreatik enzimlerde yükselmelerdir. Sekonder kutanöz tümörler % 14 oranında gelişmiş ve hepsine eksizyon uygulanmıştır.

2.12.9. Tedaviye Yanıt Kriterleri ve Değerlendirilmesi

Fransız hematoloji cemiyeti tarafınca oluşturulan yanıt kriterleri en güncel ve kabul görülen kriterdir.[10]

Aşağıdaki kesin yanıt olarak değerlendirilmelidir:

- Pentostatin için, tedavinin sonunda, 8-10 siklusedan sonra
- Kladrinin için, tedavinin bitiminden 3-6 ay sonra.

TY aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

- Hemoglobin > 12 g / dL, trombosit sayısı > 150.000 / μ L, nötrofiller > 1.500 / μ L olacak şekilde kan sayımının düzelmesi ve dolaşımdaki saçlı hücrelerin yokluğu.

- Splenomegali regresyonu

- IHK analizleri (CD20, CD72) de dahil olmak üzere kemik iliği biyopsisinde saçlı hücrelerin bulunmaması.

Kemik iliği biyopsisi yokluğunda, çok iyi yanıt aşağıdaki gibi tanımlanır:

- Kan sayımlarının düzelmesi (hemoglobin > 12 g / dL, trombosit > 150.000/μL, nötrofiller > 1.500 / μL ve dolaşımda saçlı hücrelerin yokluğu ve
- Splenomegalinin regresyonu

KY, kalitesiz bir hematolojik yanıt olarak tanımlanır:

- Sebat eden splenomegali ve sitopeninin olması veya
- Periferik kan yayması incelemesinde dolaşan saçlı hücrelerin varlığı

KY vakalarında, tedavi yaklaşımı istenen amaca bağlıdır. Yaşam kalitesi öncelik taşıyorsa (yaşlılık, komorbidite), her 6 ayda bir düzenli hematolojik izleme (klinik muayene ve tam kan sayımı) önerilmelidir.

Yanıt kalitesi aranıyorsa (genç hasta), TY'a ulaşılması arzu edilir. TY, IHK ve ideal olarak, kan ve / veya kemik iliğinde akım sitometrisi ile saptanamayan MRH dahil olmak üzere negatif bir kemik iliği biyopsisi olarak tanımlanmalıdır. Bununla birlikte, tespit edilebilir MRD'nin nüks riskleri ve prognoz üzerindeki etkisi bilinmemektedir. TY'ın yokluğunda, ya aynı pürin analogu ile ya da kladribin ve rituksimab kombinasyonu ile yeni bir tedavi önerilmektedir.

2.13. Sekonder Malignite

SHL tedavisi sonrası ikinci malignite riskiyle ilgili çelişkili veriler vardır.

SHL'li 117 hastayı içeren bir çalışmada 36 hastada çoğunlukla nonhematolojik olan toplamda 44 ikinci bir malignite görülmüştür[118].

Kladribin ile tedavi edilen SHL'li 358 hastada % 8 oranında ikinci malignite ve sadece bir tanesinde hematolojik malignite kaydedilmiştir[72].

SHL tanılı 3104 hastadan, özel bir programda 16 popülyasyona dayalı kayıtlara ilişkin veriler toplanmış. Genel popülyasyonla karşılaştırıldığında, özellikle Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma ve tiroid kanseri için istatistiksel olarak ikinci kanser insidansının arttığını göstermiştir. Tüm ikinci kanserlerin kümülatif

olasılığı, SHL tanısını takiben 25 yılda % 32 olmuştur. 1000 SHL hastasında yılda 3,4 kanser fazla (yani, 34 / 10,000) görülebileceği tahmin edilmektedir[119].

2.14. Prognoz

SHL hastaların prognozu, yeni ajanların tedavi stratejilerine dahil edilmesi nedeni ile son otuz yılda gelişmiştir. Bu, en iyi şekilde, 1973 ve 2008 yılları arasında SHL tanısı konulan 3300'ün üzerinde hasta ‘’ Surveillance Epidemiology and End Results’’(SEER) veri tabanı üzere analiz edilmiştir. Bu zaman süresinde, yaşa göre ayarlanmış ölüm riski % 85 oranında azalmış, en büyük gelişme, genel popülyasyondan biraz daha düşük hayatta kalma oranına sahip olan genç hastalarda görülmüştür. Yaşlılık ve Afrika kökenli etnik olmak, yüksek mortalitenin bağımsız öngördürücüleri olduğu tespit edilmiş[120].

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

2003 -2016 tarihleri arasında Hacettepe Üniversite Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda saçlı hücreli lösemi tanısıyla izlenen bütün hastalar Bilim Dalı ve Hastane elektronik veritabanları ve dosya arşivinden tarandı. Hastalarının kimlik ve tanı bilgilerine prospektif olarak tutulan elektronik bölüm kayıtlarından ulaşıldı. Gerektiğinde olguların detaylı klinik ve laboratuvar bilgilerine hastanenin elektronik hasta kayıt veri tabanından ulaşıldı.

Çalışmaya 37'si klasik ve 1'i varyant SHL tanısı alan toplamda 38 hasta dâhil edildi. 4 hastanın başvuru tarihi bilinmemesi nedeni ile 34 hastanın izlem süresi hesaplandı. Hastalardan 4 tanesi dışında hepsinin takip süresinde tedavi aldığı görüldü. Ortanca sağkalım süresine henüz ulaşılamadı. Ortalama sağkalım süresi ve 5 yıllık sağkalım oranı hesaplandı.

Tedavi sonrası yanıt değerlendirmesi Modifiye Fransız kriterlerine göre yapıldı.

Tam remisyon şu şekilde tanımlandı (aşağıdakıların her 3'ü olmalıdır):

- Hemoglobini >12 g/dL, trombosit >150.000/μL, nötrofil >1.500/μL olması ve dolaşımdaki saçlı hücrelerin bulunmaması
- Splenomegali regresyonunun olması
- Kemik iliği biyopsisinde saçlı hücrelerin bulunmaması.

Kemik iliği sonucunda tama yakın hastalık tutulumu regrese olduysa, kan sayımın düzelmesi ve splenomegali regresyonuna bakılmaksızın kısmi yanıt olarak kabul edildi.

Kemik iliği sonucuna ve/ veya splenomegali yanıtına bakılmayan hastalarda kan sayımında aşağıdaki değerleri karşılamak düzeyde düzelme varsa, hematolojik düzelme olarak kabul edildi.

- Hemoglobinde >2 gr/dL artış ve/veya
- Trombosit 20.000/μL artış veya trombosit ≤20.000/μL iken >20.000/μL olması ve/veya
- Nötrofil >500/μL veya nötrofil ≤500/μL iken >500/μL olması

Eğer Kemik iliği sonucunda hastalık tutulumu devam ediyorsa ve kemik iliği alınmayan hastalarda kan sayımında düzelme ve splenomegalide regresyon yoksa tedaviye yanıtız olarak kabul edildi.

Bu kriterlere uymayan veya tedavi sonucu yanıt değeriendirilemeyen hastalarda tedavi yanıtı değeriendirilemedi olarak kabul edildi.

3.2. SHL'de Uygulanan Tedaviler

Hastaların aldıkları tedaviler, birinci, ikinci ve üçüncü basamak tedavi şeklinde değeriendirildi. Birinci basamakta dört hastaya tedavi vermeden izlenmiş, otuz dört hastaya ise kladribin, INF- α , splenektomi ve rituximab tedavileri uygulanmıştı. İkinci ve üçüncü basamakta, özellikle yanıtız ve nükseden hastalığı olan sırasıyla on ve iki hastaya tedavi verildiği görüldü.

3.3. İstatistik Analiz

Hasta kayıtları ve istatistiksel analizler için SPSS v18 (SPSS Inc. Chicago, Ill., ABD) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel değeriendirmeler ve sağkalım analizleri yapıldı. Sağkalım analizi için Kaplan Meier yöntemi kullanıldı. Tanıdan eks olma tarihine kadar olan süre dikkate alındı. Son kontrol tarihinde halen hayatta olan hastalar o tarihte sansürlendi.

Çalışma için HÜTF Yerel Etik Kurul'undan onay alındı (Etik Kurul tarihi: 11.10.16 kayıt numarası: GO 16/634)

4. SONUÇLAR

4.1. Tanımlayıcı Özellikleri, Klinik ve Laboratuvar Sonuçları

Çalışmaya 37'si klasik SHL ve 1'i SHL-v olmak üzere 38 hasta dâhil edildi. Bu hastalara ait tanımlayıcı özellikler, eşlik eden komorbiditeler, önemli başvuru şikayetleri ve tanıdaki laboratuvar değerleri Tablo 4,1'de gösterilmektedir.

Tablo 4,1.SHL'nin Tanımlayıcı Özellikleri, Eşlik Eden Komorbiditeleri, Önemli Başvuru Şikayetleri ve Tanıdaki Laboratuvar Değerleri

Sayı (kadın/erkek)	38 (30/8)
Varyant hastalık tipi (sayı/toplam)	1/38
Yaş (ortanca, min-maks)	49,5(30-70)
İzlem süresi (ortanca, min-maks)	35 ay (8,7-171)
Komorbiditeler	
Diabetes mellitus	3/38
Hipertansiyon	8/38
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	1/38
Koroner arter hastalığı	1/38
Başka maligniteler	3/38
HBsAg	1/38
Anti-HBc	4/38
Anti-HCV	0/38
Tüberküloz	4/38
Tanıdaki yakınmalar (%)	
Karında şişkinlik-erken doyma	14.7
Halsizlik	97.1
Ateş	35.3
İslatan terleme	38.2
Zayıflama	29.4
Kanama-morarma	20.6
Tekrarlayan infeksiyon	5.9
Tanıda laboratuvar değerleri	
Hemoglobin (g/dl) (ortanca, min-maks)	11.2 (6,0-15,7)
Lökosit (/ μ L) (ortanca, min-maks)	3.100 (200-17900)
Trombosit (/ μ L) (ortanca, min-maks)	76.000 (11.600-260.000)
LDH (U/L) (ortanca, min-maks)	299 (146-590)
B-2 MG(μ g/L) (ortanca, min-maks)	2124 (1042-4655)
Kreatinin (mg/dL) (ortanca, min-maks)	0.86 (0,4-1,3)
Üre (mg/dL) (ortanca, min-maks)	14.9 (5,6-31,0)
Ürik asit (mg/dL) (ortanca, min-maks)	4.82 (1,9-7,5)
ALT (U/L) (ortanca, min-maks)	15 (1,5-88)
ALP (U/L) (ortanca, min-maks)	78 (38-307)
Muayene ve görüntüleme ile LAP tespiti (%)	37.1
Dalak boyutu (cm) (ortanca, min-maks)	170 (110-300)

4.2. Tedavi Sonuçları ve Sağkalm

Başlangıç tedavisi 2-CdA, INF- α , splenektomi, rituximab idi. Dört hastaya tedavi verilmeden izleme alınmıştı. Başlangıç tedavisi olarak verilen 2-CDA'ya %37

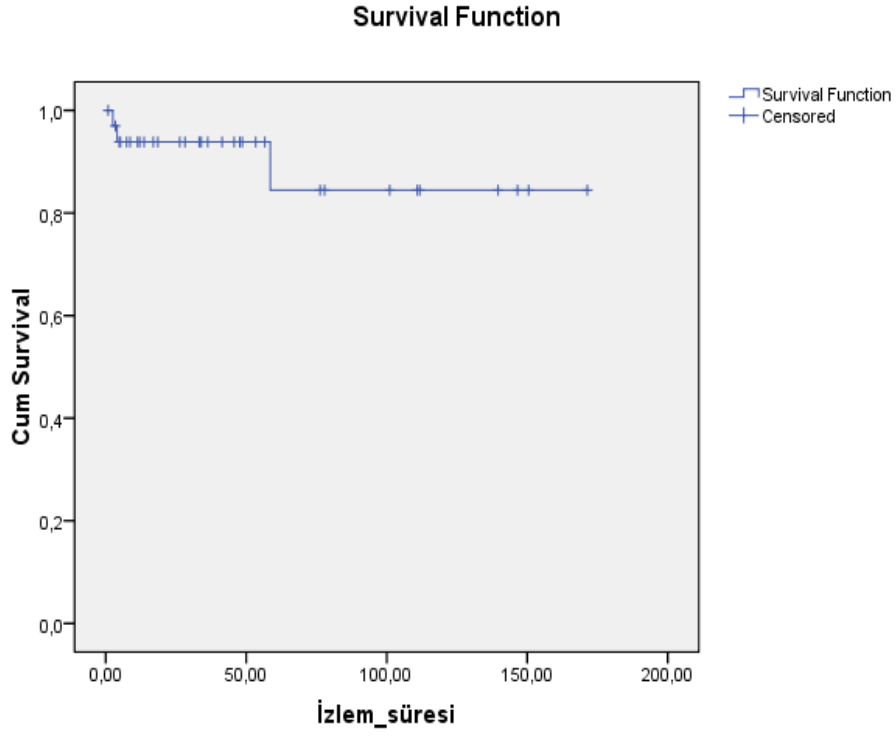
TY, %14,8 kısmi yanıt sağlandı. Dokuz hastada (%33) kontrol kemik iliği yapılmadığı için tedavi sonrası remisyon durumu değerlendirilemedi. Bunların hepsinde kan değerlerinde anlamlı bir düzelme vardı ve yanıt hematolojik düzelme olarak kabul edildi. Bir hastada (%3) tedaviye yanıt alınmadı. 3 hastanın (%11) ya tedavi sonrası takibi olmadığı için, ya da diğer kategorilerine uymadığı için değerlendirilemedi olarak kabul edildi. 2. Basamak ve 3. Basamak tedaviler sırasıyla on ve iki hastada gerekli görülmüştü. Tedavi detayları Tablo 4,2’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Saçlı Hücreli Lösemide Tedaviler ve Sonuçları

	Tedavi yöntemi	Σ	Tam yanıt	Kısmi yanıt	Hemogramda düzelme (kontrol ilik yapılmadığı için remisyon durumu belli değil)	Yanıtızsız	Değerlendirilemedi
1.Basamak tedavi	Kladribin	27	10	4	9	1	3
	INF- α	3		1	1		1
	Splenektomi	2			2		
	Rituximab	2					2
	İzlem	4					
2.Basamak tedavi	Kladribin	5	4		1		
	INF- α	2	1		1		
	Splenektomi	3			2	1	
	Rituximab						
3. Basamak tedavi	Kladribin						
	INF- α						
	Splenektomi						
	Rituximab	2		1		1	

Ortanca sağkalım süresine henüz ulaşamadı. Ortalama sağkalım süresi 150 ay (%95 güven aralığı 126–174) idi. 5 yıllık sağkalım %84,5 olarak hesaplandı. Şekil 5’de özetlenmiştir.

Şekil 4,1. Saçlı hücreli lösemide total sağkalım



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda merkezimizde 2003–2016 yılları arasında tanı alan SHL-k ve SHL-v hastaları değerlendirildi. SHL'nin klinik belirtileri, tanısı, tedavileri, tedaviye yanıt oranları ve sağkalım oranını hastanemizde tanı alan hastalar üzerinde değerlendirdik.

Hastanemizde elektron veritabanında mevcut olan SHL hastaların bilgilerine ulaşıldı. 2003'den sonra tanı alan hastalar çalışmaya dâhil edilmesi nedeni ile hastaların tedavisinde genellikle kladribin kullanıldığı görüldü. Kladribin dışı birinci basamak tedavisi uygulanan hasta sayısı az olması nedeni ile kladribinle diğer ilaçlar arasında karşılaştırma yapılamadı. İkinci ve üçüncü basamakta tedavi alan hasta sayısı çok azdı (sırasıyla 10 ve 2).

Birinci basamakta 27 hastaya (%71) kladribin kullanıldığı görüldü. Kladribin kullanma protokolü 7 gün x 0,1 mg/kg/gün şeklindeydi. Kladribin tedavisi sonrası 10 hastada (%37) TY ve 4 hastada (%14.8) KY alındığı görüldü. Birinci basamakta kladribin tedavisi sonrasında dokuz hastada (%33.3) kontrol kemik iliği alınmadığı için bu hastalarda yanıt değerlendirmesi tam kan sayımına göre yapıldı. Bunların hepsinde kan değerlerinde anlamlı bir düzelme vardı ve yanıt hematolojik düzelme olarak kabul edildi. Bir hastada (%3.7) tedaviye yanıt alınmadı. Üç hastanın (%11.1) ya tedavi sonrası takibi olmadığı, ya da diğer yanıt kategorilere uymadığı için değerlendirilemedi olarak kabul edildi. 27 hastanın 23'sinde yanıt olduğu görüldü (genel yanıt oranı %85).

Ortalama 35 aylık izlem süresinde ortanca sağ kalımına henüz ulaşamadı Ortalama sağkalım süresi 150 ay (%95 güven aralığı 126–174) idi. 5 yıllık sağkalım %84,5 olarak hesaplandı.

Tallman ve ark. tarafınca yapılan kladribinle tedavi edilen 50 hastanın değerlendirildiği çalışmada, toplam yanıt oranı % 98 (%80 TY ve % 18 KY) olduğu görüldü. 24 aylık medyan izlemde 7 hasta (% 14) nüksetmiş. 4 yıllık izlemde hastalarda progresyonsuz sağkalım %72, TY alınan % 83 olarak bulunmuştur. 4 yılda genel sağkalım oranı % 86 olmuştur[121].

Hoffman ve ark. tarafınca yapılan kladribin ile tedavi edilen 49 hastanın değerlendirildiği çalışmada, hastaların tümü tedaviye yanıt vermiş (% 76 TY ve % 24 KY), 55 ayda nüksüz sağkalım %80, genel sağkalım% 95 olmuştur[71].

Çalışmamızda TY yanıt oranının düşük olduğu görüldü. Bunun nedeni muhtemelen kontrol kemik iliğinin alınmamasıdır. Bu nedenle daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırılması yapılamadı. Bununla birlikte, genel yanıt oranı yüksekti (%96) . Bu daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında anlamlı bulundu.

İkinci basamakta 5 hastaya kladribin verildiği görüldü. Bu hastalardan 4'ünde (%80) TY ve 1'inde (%20) hematoloji düzelme alınırken , genel yanıt oranı %100'dü.

Pürin analogları ile başlangıç tedavisine genel (TY+KY) ve TY oranları sırasıyla yaklaşık %96- 100 ve % 80'dir, yani hastaların %4'ü başlangıç tedaviye yanıt vermez ve %20'sinde sadece KY sağlanır. Dirençli hastalıkta önerilen terapötik seçenek, başlangıçta seçilenlerden farklı bir purin analogunun kullanılmasıdır[64, 66, 82].

İlk tedaviden sonra önemli miktarda hasta nüksettiği için, özellikle kısmi bir iyileşme gören hastalarda kurtarma tedavisi yaklaşımı geliştirilmesi önemlidir. Bir örnek olarak, uzun süreli bir çalışmada, başlangıçta sırasıyla kladribin veya pentostatin ile tedavi edilen hastalar için sırasıyla 10 yıllık nüks oranları sırasıyla %48 ve %42 görülmüştür. Nükseden hastalarda ikinci bir kladribin veya pentostatin döngüsüyle yapılan tedavi, hastaların %70'ine kadar ikinci bir TY'a yol açtığı görülmüş ve öneriler de bu tedavi yaklaşımıdır[64, 66, 81, 82].

Pürin analogları ile ikinci ve üçüncü basamak tedaviden sonra toplam yanıt oranları %97 ila %100 iken, komplikasyonsuz sağkalım sürelerinin yanı sıra TY oranları, her tedavi seyrinde giderek kısalmıştır. Else ve ark. tarafınca yapılan çalışmada, pürin analogları ile birinci, ikinci ve üçüncü basamak tedavi sonrası hastaliksız sağkalım süreleri sırasıyla >14 yıl, 7.5 ve 4. yıl olmuştur[66].

Anti-CD20 antikoru olan rituksimab, nükseden / dirençli SHL hastalarında daha önce çok sayılı çalışmada değerlendirilmiştir. En azından iki kladribin siklusuna rağmen başarısız olan bazı hastalarda yararlı olduğu görülmüş, ancak bu kullanım

için henüz onaylanmamıştır. Rituksimab kullanımı klinik çalışmalarda karışık sonuçlar vermiştir.

Nieva ve ark. tarafınca yapılan kladribin tedavisi sonrası relaps gelişen 24 hastalık faz –II çalışmada hastalara 4 hafta süre zarfında, haftalık 375 mg/m² dozunda rituximab tedavisi verilmiş. %13 TY, %13 KY alınmış. Medyan 14,6 aylık izlemde, yanıt alınan 2 hastada nüks gelişmiştir[112].

Birkaç küçük çaplı çalışmalarda nükseden ve dirençli SHL’li hastalarına değişik protokoller üzere 4-12 haftalık rituximab tedavisi uygulanmış, genel yanıt oranları %64-100, TY oranları %53-92 ve %70 gibi yüksek moleküler yanıt oranları bildirilmiştir[7, 64, 108, 113].

Else M ve ark. tarafınca yapılan retrospektif bir çalışmada, pentostatin veya kladribinin, ikinci basamak tedavisi olarak rituksimab ile eş zamanlı veya ardışık olarak kombine tedavide değerlendirilmiş. Değerlendirilen 8 hastanın 7’si tedaviye TY vermiş. Medyan 29 aylık bir izlemde, sadece bir hastada tekrarlayan hastalık gelişmiş. Tahmini 2 yıllık nüks oranı %20 olarak belirtilmiş[114].

Çalışmamızda SHL tedavisinde anti-CD20 (rituximab) tedavisi dışında hedefe yönelik tedaviler olarak monoklonal antikoları ile tedavi alan hasta yoktu. İzlem süresinde sadece 4 hastaya rituximab tedavisi verilmişti. Bu hastalardan biri SHL-v tanısı alan hastaydı ve rituximab tedavisine de yanıtız oldu. İki hastada tedavi değerlendirilemedi. Sadece 1 hastada kısmi yanıt alındı. Çalışmamızda rituximab tedavisi alan hasta sayısı az olması nedeni ile diğer çalışmalarda karşılaştırma yapılamaz.

Sonuç olarak, SHL tedavisinde birinci basamak tedavide kladribinle yüksek yanıt oranları görülmekte. Hem birinci basamakta hem de diğer tedavilerle yanıt alınamayan, nükseden hastalıkta kladribinle yüksek başarıya ulaşılmaktadır. İster genel sağ kalım oranları, isterse 5 yıllık sağ kalım oranları yüksek olmaktadır.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamız sadece Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde yürütülen tek merkezli, retrospektif ve az sayıda hasta ile yürütülen bir çalışmadır. Retrospektif çalışmalara ait kısıtlılıklar bu çalışma için de söz konusudur. İzlem süresinde bazı verilere ulaşamadığımız için istatistik olarak anlamlı yanıt oranlarına hesaplanamadı.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalında 2003–2016 yılları arasında tanı alan 37 SHL-k ve 1 SHL-v hastası dahil edilmiştir. Hastaların aldıkları tedaviler 3 basamak üzere değerlendirildi. Birinci ve ikinci basamakta kullanılan 2-CDA'ya yanıt değerlendirmesi hesaplandı. Ortanca 35 aylık takip süresinde ortalama sağkalım süresi ve 5 yıllık sağkalım oranı araştırılmıştı.
- Birinci ve ikinci basamakta kullanılan 2-CDA'ya genel yanıt oranı (sırasıyla %85 ve %100) ve anlamlı 5 yıllık sağkalım(%84,5) olduğu görüldü.
- Birinci basamakta kullanılan 2-CDA sonrası hastaların önemli bir kısmında kontrol kemik iliği olmadığından, TY oranı düşük (% 37) saptandı ve bu nedenle anlamlı bulunmadı. İkinci basamakta kullanılan 2-CDA'ya %80 TY sağlandı.
- Birimimiz dahil olmak üzere ülkemizdeki hematoloji kliniklerinin saçlı hücreli lösemi tanı ve tedavisindeki deneyimi artmaktadır. Güncel bilgiler ışığında, modern tıbbın önerdiği destekleyici tedavi hizmetleri ülkemizde uygulanmaya çalışılmaktadır. Dirençli ve tedaviye yanıtız hastalara yeni hedefe yönelik tedaviler geliştirilmektedir. Ülkemiz genelinde hastalıkların sağkalım oranlarını saptamak, diğer ülkelerle ülkemizin sağlık koşullarını objektif şekilde karşılaştırmaya olanak sağlayacaktır. Bunun neticesinde tıp eğitimimiz, sağlık sistemimiz ve sağlık konusunda yürütülen politikalar sorgulanarak ülkemizdeki sağlık hizmetlerinin bir üst seviyeye çıkmasına olanak doğacaktır.

KAYNAKLAR

1. Grever, M.R., *How I treat hairy cell leukemia*. Blood, 2010. **115**(1): p. 21-28.
2. Tiacci, E., et al., *BRAF mutations in hairy-cell leukemia*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(24): p. 2305-2315.
3. Shao, H., et al., *Distinguishing hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: development and validation of diagnostic criteria*. Leukemia research, 2013. **37**(4): p. 401-409.
4. Jansen, J. and J. Hermans, *Splenectomy in hairy cell leukemia: a retrospective multicenter analysis*. Cancer, 1981. **47**(8): p. 2066-2076.
5. Dearden, C., et al., *Long-term follow-up of patients with hairy cell leukaemia after treatment with pentostatin or cladribine*. British journal of haematology, 1999. **106**(2): p. 515-519.
6. Sigal, D.S., et al., *Very long-term eradication of minimal residual disease in patients with hairy cell leukemia following a single course of cladribine*. Blood, 2010: p. blood-2009-10-251645.
7. Thomas, D.A., et al., *Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia*. Blood, 2003. **102**(12): p. 3906-3911.
8. Tiacci, E., et al., *Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory hairy-cell leukemia*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(18): p. 1733-1747.
9. Forconi, F., et al., *Tumor cells of hairy cell leukemia express multiple clonally related immunoglobulin isotypes via RNA splicing*. Blood, 2001. **98**(4): p. 1174-1181.
10. Cornet, E., et al., *Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia*. Annals of hematology, 2014. **93**(12): p. 1977-1983.
11. Cannon, T., et al., *Hairy cell leukemia: current concepts*. Cancer investigation, 2008. **26**(8): p. 860-865.
12. Smith, A., et al., *Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network*. British journal of cancer, 2011. **105**(11): p. 1684-1692.
13. Dores, G.M., et al., *Hairy cell leukaemia: a heterogeneous disease?* British journal of haematology, 2008. **142**(1): p. 45-51.
14. Dietrich, S., et al., *BRAF inhibition in refractory hairy-cell leukemia*. New England Journal of Medicine, 2012. **366**(21): p. 2038-2040.
15. Oleske, D., et al., *A case-control inquiry into the etiology of hairy cell leukemia*. American journal of epidemiology, 1985. **121**(5): p. 675-683.
16. Colovic, M.D., G.M. Jankovic, and P.H. Wiernik, *Hairy cell leukemia in first cousins and review of the literature*. European journal of haematology, 2001. **67**(3): p. 185-188.
17. Wylin, R.F., et al., *Hairy cell leukemia in three siblings: An apparent HLA-linked disease*. Cancer, 1982. **49**(3): p. 538-542.
18. Nordström, M., *Occupational exposures, animal exposure and smoking as risk factors for hairy cell leukaemia evaluated in a case-control study*. British Journal of Cancer, 1998. **77**(11): p. 2048.
19. Cleary, M.L., et al., *Immunoglobulin gene rearrangements in hairy cell leukemia*. Blood, 1984. **64**(1): p. 99-104.
20. Miranda, R.N., et al., *Somatic mutation analysis of IgH variable regions reveals that tumor cells of most parafollicular (monocytoid) B-cell lymphoma, splenic marginal zone B-cell lymphoma, and some hairy cell leukemia are composed of memory B lymphocytes*. Human pathology, 1999. **30**(3): p. 306-312.

21. Arons, E., et al., *Evidence of canonical somatic hypermutation in hairy cell leukemia*. Blood, 2011. **117**(18): p. 4844-4851.
22. Boyd, E.M., et al., *High resolution melting analysis for detection of BRAF exon 15 mutations in hairy cell leukaemia and other lymphoid malignancies*. British journal of haematology, 2011. **155**(5): p. 609-612.
23. Arcaini, L., et al., *The BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia and other mature B-cell neoplasms*. Blood, 2012. **119**(1): p. 188-191.
24. Xi, L., et al., *Both variant and IGHV4-34-expressing hairy cell leukemia lack the BRAF V600E mutation*. Blood, 2012. **119**(14): p. 3330-3332.
25. Tiacci, E., et al., *Simple genetic diagnosis of hairy cell leukemia by sensitive detection of the BRAF-V600E mutation*. Blood, 2012. **119**(1): p. 192-195.
26. Pettirossi, V., et al., *BRAF inhibitors reverse the unique molecular signature and phenotype of hairy cell leukemia and exert potent antileukemic activity*. Blood, 2015. **125**(8): p. 1207-1216.
27. Waterfall, J.J., et al., *High prevalence of MAP2K1 mutations in variant and IGHV4-34-expressing hairy-cell leukemias*. Nature genetics, 2014. **46**(1): p. 8-10.
28. Shehata, M., et al., *TGF- β 1 induces bone marrow reticulin fibrosis in hairy cell leukemia*. The Journal of clinical investigation, 2004. **113**(5): p. 676-685.
29. Burthem, J. and J. Cawley, *The bone marrow fibrosis of hairy-cell leukemia is caused by the synthesis and assembly of a fibronectin matrix by the hairy cells*. Blood, 1994. **83**(2): p. 497-504.
30. Gruber, G., et al., *Basic fibroblast growth factor is expressed by CD19/CD11c-positive cells in hairy cell leukemia*. Blood, 1999. **94**(3): p. 1077-1085.
31. Lindemann, A., et al., *High-level secretion of tumor necrosis factor-alpha contributes to hematopoietic failure in hairy cell leukemia [see comments]*. Blood, 1989. **73**(4): p. 880-884.
32. Eigler, A., et al., *The hairy cell leukemia cell line Eskol spontaneously synthesizes tumor necrosis factor- α and nitric oxide*. Leukemia research, 1998. **22**(6): p. 501-507.
33. Basso, K., et al., *Gene expression profiling of hairy cell leukemia reveals a phenotype related to memory B cells with altered expression of chemokine and adhesion receptors*. Journal of Experimental Medicine, 2004. **199**(1): p. 59-68.
34. Falini, B., et al., *Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1)*. The Lancet, 2004. **363**(9424): p. 1869-1871.
35. Dietrich, S., et al., *Recurrent CDKN1B (p27) mutations in hairy cell leukemia*. Blood, 2015. **126**(8): p. 1005-1008.
36. Golomb, H.M., D. Catovsky, and D.W. Golde, *Hairy Cell Leukemia A Clinical Review Based on 71 Cases*. Annals of Internal Medicine, 1978. **89**(5_Part_1): p. 677-683.
37. Hasler, P., H. Kistler, and H. Gerber. *Vasculitides in hairy cell leukemia*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1995. Elsevier.
38. Westbrook, C.A. and D.W. Golde, *Autoimmune disease in hairy-cell leukaemia: clinical syndromes and treatment*. British journal of haematology, 1985. **61**(2): p. 349-356.
39. Rosen, D.S., et al., *Extranodal hairy cell leukemia presenting in the lumbar spine: case report*. Journal of Neurosurgery: Spine, 2008. **9**(4): p. 374-376.
40. Summers, T.A. and E.S. Jaffe, *Hairy cell leukemia diagnostic criteria and differential diagnosis*. Leukemia & lymphoma, 2011. **52**(sup2): p. 6-10.

41. Golomb, H., R. Braylan, and A. Polliack, 'Hairy'cell leukaemia (*Leukaemic reticuloendotheliosis*): a scanning electron microscopic study of eight cases. *British journal of haematology*, 1975. **29**(3): p. 455-460.
42. Burke, J.S., *The value of the bone-marrow biopsy in the diagnosis of hairy cell leukemia*. *American journal of clinical pathology*, 1978. **70**(6): p. 876-884.
43. Lee, W.M. and J.H. Beckstead, *Hairy cell leukemia with bone marrow hypoplasia*. *Cancer*, 1982. **50**(10): p. 2207-2210.
44. VanderMolen, L.A., et al., *Diffuse osteosclerosis in hairy cell leukemia*. *Blood*, 1989. **74**(6): p. 2066-2069.
45. Verhoef, G., et al., *Regression of diffuse osteosclerosis in hairy cell leukaemia after treatment with interferon*. *British journal of haematology*, 1990. **76**(1): p. 150-151.
46. Leung, R., et al., *Diffuse osteosclerosis complicating hairy cell leukemia*. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. **28**(13): p. e203-e204.
47. Robbins, B., et al., *Diagnostic application of two-color flow cytometry in 161 cases of hairy cell leukemia*. *Blood*, 1993. **82**(4): p. 1277-1287.
48. Möller, P., B. Mielke, and G. Moldenhauer, *Monoclonal antibody HML-1, a marker for intraepithelial T cells and lymphomas derived thereof, also recognizes hairy cell leukemia and some B-cell lymphomas*. *The American journal of pathology*, 1990. **136**(3): p. 509.
49. Cornfield, D.B., et al., *The diagnosis of hairy cell leukemia can be established by flow cytometric analysis of peripheral blood, even in patients with low levels of circulating malignant cells*. *American journal of hematology*, 2001. **67**(4): p. 223-226.
50. Barak, V., et al., *Serum soluble interleukin-2 receptor levels are associated with clinical disease status and histopathological grade in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia*. *Leukemia & lymphoma*, 1992. **7**(5-6): p. 431-438.
51. Ellison, D.J., et al., *Immunomorphologic analysis of bone marrow biopsies after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine for hairy cell leukemia*. *Blood*, 1994. **84**(12): p. 4310-4315.
52. Helene, H., et al., *Hairy cell leukemia: diagnosis of bone marrow involvement in paraffin-embedded sections with monoclonal antibody DBA. 44*. *American journal of clinical pathology*, 1992. **98**(1): p. 26-33.
53. Wheaton, S., et al., *Minimal residual disease may predict bone marrow relapse in patients with hairy cell leukemia treated with 2-chlorodeoxyadenosine*. *Blood*, 1996. **87**(4): p. 1556-1560.
54. Forconi, F., et al., *Hairy cell leukemias with unmutated IGHV genes define the minor subset refractory to single-agent cladribine and with more aggressive behavior*. *Blood*, 2009. **114**(21): p. 4696-4702.
55. Pangalis, G., et al., *Hairy cell leukemia: bone marrow changes following splenectomy and alpha-interferon therapy*. *Leukemia*, 1987. **1**(4): p. 343-346.
56. Swerdlow, S.H., et al., *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*. *Blood*, 2016. **127**(20): p. 2375-2390.
57. O'Reilly, R.A., *Splenomegaly in 2,505 patients at a large university medical center from 1913 to 1995. 1963 to 1995: 449 patients*. *Western journal of medicine*, 1998. **169**(2): p. 88.
58. Matutes, E., et al., *The immunophenotype of splenic lymphoma with villous lymphocytes and its relevance to the differential diagnosis with other B-cell disorders*. *Blood*, 1994. **83**(6): p. 1558-1562.

59. Sainati, L., et al., *A variant form of hairy cell leukemia resistant to alpha-interferon: clinical and phenotypic characteristics of 17 patients*. Blood, 1990. **76**(1): p. 157-162.
60. Arons, E., et al., *VH4-34+ hairy cell leukemia, a new variant with poor prognosis despite standard therapy*. Blood, 2009. **114**(21): p. 4687-4695.
61. Kiel, M.J., et al., *Whole-genome sequencing identifies recurrent somatic NOTCH2 mutations in splenic marginal zone lymphoma*. Journal of Experimental Medicine, 2012: p. jem. 20120910.
62. Marsh, J.C., et al., *Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia*. British journal of haematology, 2009. **147**(1): p. 43-70.
63. Kraut, E., *Infectious complications in hairy cell leukemia*. Leukemia & lymphoma, 2011. **52**(sup2): p. 50-52.
64. Else, M., et al., *Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis*. British journal of haematology, 2009. **145**(6): p. 733-740.
65. Mahlmann, S., *Literatur zu Kapitel 6: Haarzell-Leukämie*. Blood Rev, 2002. **16**: p. 255-262.
66. Else, M., et al., *Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs*. Cancer, 2005. **104**(11): p. 2442-2448.
67. Jones, G., et al., *Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant*. British journal of haematology, 2012. **156**(2): p. 186-195.
68. Ravandi, F., et al., *Phase 2 study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia*. Blood, 2011. **118**(14): p. 3818-3823.
69. Sigal, D.S., et al., *Beyond hairy cell: the activity of cladribine in other hematologic malignancies*. Blood, 2010. **116**(16): p. 2884-2896.
70. Piro, L.D., et al., *Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine*. New England Journal of Medicine, 1990. **322**(16): p. 1117-1121.
71. Hoffman, M.A., et al., *Treatment of hairy-cell leukemia with cladribine: response, toxicity, and long-term follow-up*. Journal of Clinical Oncology, 1997. **15**(3): p. 1138-1142.
72. Goodman, G.R., et al., *Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine*. Journal of Clinical Oncology, 2003. **21**(5): p. 891-896.
73. Liliemark, J., et al., *A limited sampling strategy for estimation of the cladribine plasma area under the concentration versus time curve after intermittent iv infusion, sc injection, and oral administration*. Cancer chemotherapy and pharmacology, 1996. **38**(6): p. 536-540.
74. Saven, A., et al., *Pharmacokinetic study of oral and bolus intravenous 2-chlorodeoxyadenosine in patients with malignancy*. Journal of clinical oncology, 1996. **14**(3): p. 978-983.
75. Robak, T., et al., *2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in 2-hour versus 24-hour intravenous infusion in the treatment of patients with hairy cell leukemia*. Leukemia & lymphoma, 1996. **22**(1-2): p. 107-111.
76. Lauria, F., et al., *Weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy-cell leukemia is effective and reduces infectious complications*. Haematologica, 1999. **84**(1): p. 22-25.
77. Robak, T., et al., *Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial*. Blood, 2007. **109**(9): p. 3672-3675.

78. Liliemark, J., et al., *On the bioavailability of oral and subcutaneous 2-chloro-2'-deoxyadenosine in humans: alternative routes of administration*. Journal of Clinical Oncology, 1992. **10**(10): p. 1514-1518.
79. Juliusson, G., et al., *Subcutaneous injections of 2-chlorodeoxyadenosine for symptomatic hairy cell leukemia*. Journal of clinical oncology, 1995. **13**(4): p. 989-995.
80. Cheson, B.D., et al., *Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine via the Group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: a report of 979 patients*. Journal of Clinical Oncology, 1998. **16**(9): p. 3007-3015.
81. Rosenberg, J.D., et al., *Clinical characteristics and long-term outcome of young hairy cell leukemia patients treated with cladribine: a single-institution series*. Blood, 2014. **123**(2): p. 177-183.
82. Chadha, P., et al., *Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience*. Blood, 2005. **106**(1): p. 241-246.
83. Piro, L., D. Ellison, and A. Saven, *The Scripps Clinic experience with 2-chlorodeoxyadenosine in the treatment of hairy cell leukemia*. Leukemia & lymphoma, 1993. **14**: p. 121-125.
84. Seymour, J.F., et al., *2-chlorodeoxyadenosine induces durable remissions and prolonged suppression of CD4+ lymphocyte counts in patients with hairy cell leukemia*. Blood, 1994. **83**(10): p. 2906-2911.
85. Jehn, U., et al., *An update: 12-year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine*. Leukemia, 2004. **18**(9): p. 1476-1481.
86. Saven, A., et al., *Filgrastim for cladribine-induced neutropenic fever in patients with hairy cell leukemia*. Blood, 1999. **93**(8): p. 2471-2477.
87. Johnston, J., et al., *The treatment of hairy-cell leukaemia with 2'-deoxycoformycin*. British journal of haematology, 1986. **63**(3): p. 525-534.
88. Seto, S., et al., *Mechanism of deoxyadenosine and 2-chlorodeoxyadenosine toxicity to nondividing human lymphocytes*. Journal of Clinical Investigation, 1985. **75**(2): p. 377.
89. Cassileth, P.A., et al., *Pentostatin induces durable remissions in hairy cell leukemia*. Journal of clinical oncology, 1991. **9**(2): p. 243-246.
90. Kraut, E.H., B. Bouroncle, and M.R. Grever, *Pentostatin in the treatment of advanced hairy cell leukemia*. Journal of Clinical Oncology, 1989. **7**(2): p. 168-172.
91. Grever, M., et al., *Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study*. Journal of Clinical Oncology, 1995. **13**(4): p. 974-982.
92. Juliusson, G. and J. Liliemark, *Rapid recovery from cytopenia in hairy cell leukemia after treatment with 2-chloro-2'-deoxyadenosine (CdA): relation to opportunistic infections*. Blood, 1992. **79**(4): p. 888-894.
93. Urba, W.J., et al., *Deoxycoformycin-induced immunosuppression in patients with hairy cell leukemia*. Blood, 1989. **73**(1): p. 38-46.
94. Seymour, J., M. Talpaz, and R. Kurzrock, *Response duration and recovery of CD4+ lymphocytes following deoxycoformycin in interferon- α -resistant hairy cell leukemia: 7-year follow-up*. Leukemia (08876924), 1997. **11**(1).
95. Ratain, M.J., et al., *Relapse after interferon alfa-2b therapy for hairy-cell leukemia: analysis of prognostic variables*. Journal of Clinical Oncology, 1988. **6**(11): p. 1714-1721.

96. Quesada, J.R., et al., *Alpha interferon for induction of remission in hairy-cell leukemia*. New England Journal of Medicine, 1984. **310**(1): p. 15-18.
97. Schwarzmeier, J.D., et al., *Inadequate production of hematopoietic growth factors in hairy cell leukemia: up-regulation of interleukin 6 by recombinant IFN- α in vitro*. Cancer research, 1996. **56**(20): p. 4679-4685.
98. Ratain, M.J., et al., *Durability of responses to interferon alfa-2b in advanced hairy cell leukemia*. Blood, 1987. **69**(3): p. 872-877.
99. Lauria, F., et al., *Reduced hematologic response to alpha-interferon therapy in patients with hairy cell leukemia showing a peculiar immunologic phenotype*. Cancer, 1990. **65**(10): p. 2233-2236.
100. Longo, D., et al., *Prolonged, continuous treatment of hairy cell leukemia patients with recombinant interferon-alpha 2a*. Blood, 1991. **78**(7): p. 1664-1671.
101. Habermann, T.M., et al., *Sequential administration of recombinant interferon alpha and deoxycoformycin in the treatment of hairy cell leukaemia*. British journal of haematology, 1992. **80**(4): p. 466-471.
102. Golomb, H.M. and J.W. Vardiman, *Response to splenectomy in 65 patients with hairy cell leukemia: an evaluation of spleen weight and bone marrow involvement*. Blood, 1983. **61**(2): p. 349-352.
103. Wanko, S.O. and C. de Castro, *Hairy cell leukemia: an elusive but treatable disease*. The oncologist, 2006. **11**(7): p. 780-789.
104. Barak, V., B. Nisman, and A. Polliack, *The tumor necrosis factor family and correlation with disease activity and response to treatment in hairy cell leukemia*. European journal of haematology, 1999. **62**(2): p. 71-75.
105. Arun, B., et al., *Elevations in serum soluble interleukin-2 receptor levels predict relapse in patients with hairy cell leukemia*. The cancer journal from Scientific American, 1999. **6**(1): p. 21-24.
106. Matutes, E., et al., *The significance of minimal residual disease in hairy cell leukaemia treated with deoxycoformycin: a long-term follow-up study*. British journal of haematology, 1997. **98**(2): p. 375-383.
107. Filleul, B., et al., *A single course of 2-chloro-deoxyadenosine does not eradicate leukemic cells in hairy cell leukemia patients in complete remission*. Leukemia, 1994. **8**(7): p. 1153-1156.
108. Cervetti, G., et al., *Rituximab as treatment for minimal residual disease in hairy cell leukaemia*. European journal of haematology, 2004. **73**(6): p. 412-417.
109. Arons, E., et al., *Minimal residual disease in hairy cell leukemia patients assessed by clone-specific polymerase chain reaction*. Clinical Cancer Research, 2006. **12**(9): p. 2804-2811.
110. Ravandi, F., et al., *Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia*. Blood, 2006. **107**(12): p. 4658-4662.
111. Kreitman, R.J., et al., *Cladribine with immediate rituximab for the treatment of patients with variant hairy cell leukemia*. Clinical Cancer Research, 2013. **19**(24): p. 6873-6881.
112. Nieva, J., K. Bethel, and A. Saven, *Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukemia*. Blood, 2003. **102**(3): p. 810-813.
113. Hagberg, H. and L. Lundholm, *Rituximab, a chimaeric anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of hairy cell leukaemia*. British journal of haematology, 2001. **115**(3): p. 609-611.
114. Else, M., et al., *The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent/refractory hairy cell leukemia*. Cancer, 2007. **110**(10): p. 2240-2247.

115. Gerrie, A.S., L.N. Zypchen, and J.M. Connors, *Fludarabine and rituximab for relapsed or refractory hairy cell leukemia*. *Blood*, 2012. **119**(9): p. 1988-1991.
116. Kreitman, R.J., et al., *Efficacy of the anti-CD22 recombinant immunotoxin BL22 in chemotherapy-resistant hairy-cell leukemia*. *New England Journal of Medicine*, 2001. **345**(4): p. 241-247.
117. Kreitman, R.J., et al., *Phase I trial of recombinant immunotoxin anti-Tac (Fv)-PE38 (LMB-2) in patients with hematologic malignancies*. *Journal of Clinical Oncology*, 2000. **18**(8): p. 1622-1636.
118. Au, W.Y., et al., *Second malignancies in patients with hairy cell leukemia in British Columbia: a 20-year experience*. *Blood*, 1998. **92**(4): p. 1160-1164.
119. Hisada, M., et al., *Second cancer incidence and cause-specific mortality among 3104 patients with hairy cell leukemia: a population-based study*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2007. **99**(3): p. 215-222.
120. Chandran, R., et al., *Improved survival in hairy cell leukaemia over three decades: a SEER database analysis of prognostic factors*. *British journal of haematology*, 2013. **163**(3): p. 407-409.
121. Tallman, M.S., et al., *Relapse of hairy cell leukemia after 2-chlorodeoxyadenosine: long-term follow-up of the Northwestern University experience*. *Blood*, 1996. **88**(6): p. 1954-1959.

Ekler

Ek1. Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -1021

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 11 EKİM 2016 SALI
Toplantı No : 2016/20
Proje No : GO 16/634 (Değerlendirme Tarihi : 11.10.2016)
Karar No : GO 16/634- 17

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK' ın sorumlu araştırmacı olduğu ve Sarvan AĞAMURADOV' un uzmanlık tezi olan, GO 16/634 kayıt numaralı ve "Klinik Pratikte Saçlı Hücreli Lösemi" başlıklı proje önerisi araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|--|--|
| 1. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |