



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ HASTALARININ RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mirmehdi Mehtiyev

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2022



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ HASTALARININ RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mirmehdi Mehtiyev

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Rıdvan Ali

BURSA – 2022

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	ii
Şekiller Listesi.....	iii
Tablolar Listesi.....	iv
Özet.....	v
İngilizce Özet.....	vii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	37
Bulgular.....	38
Tartışma ve Sonuç.....	49
Kaynaklar.....	54
Teşekkür.....	71
Özgeçmiş.....	72

KISALTMALAR

- ADCC:** Antikor Bağımlı Hücrel Sitotoksisite
BCL-2: B hücreli lenfoma 2
BCR: B hücreli reseptör
BTK: Bruton kinaz
FCR: Fludarabin, Siklofosamid, Rituximab
FISH: Floresan İn situ Hibridizasyon
IGVH: Immunglobulin Ağır Zincir Değişken Bölge
KLL: Kronik Lenfositik Lösemi
LDH: Laktat Dehidrogenaz
LDT: Lenfosit ikileme zamanı
MBL: Monoklonal B Lenfositoz
MCL-1: Myeloid Hücre Lösemi
M-KLL: Igvh mutasyonu olan KLL
NF-KB: Nükleer Faktör kappa B
OIHA: Otoimmün Hemolitik Anemi
OS: Genel sağkalım
PFS: Progresyonsuz sağkalım
PI3K: Fosfotidilinozitol 3 Kinaz
SIG: Yüzeyel immünglobulin
SLL: Küçük Lenfositik Lenfoma
SYK: Dalak tirozin kinaz
TCL-1A: T hücreli lösemi/lenfoma protein 1a
TCR: T hücre reseptörü
TTFT: İlk seçim tedaviye kadar geçen süre
UM-KLL: Igvh mutasyonu olmayan KLL
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
ZAP 70: Zeta ilişkili protein 70

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: KLL hastalarının periferik kan yayması görüntüsü

Şekil-2: KLL hastalarının periferik kan yayması görüntüsü

Şekil 3: Tedavi alan ve almayan grupta sağ kalım durumu

Şekil 4: Cinsiyet ve sağ kalım ilişkisi

Şekil 5: Rai evreleme skoru ve sağ kalım arasında ilişki

Şekil 6: Binet evreleme skoru ve sağ kalım arasında ilişki

Şekil 7: Yaş ve sağ kalım arasında ilişki

TABLolar LİSTESİ

Tablo-1: Modifiye Rai ve Rai evreleme sisteminin karşılaştırılması

Tablo-2: KLL Binet evrelemesi

Tablo 3: Hastaların demografik verileri

Tablo 4: Tanı anı klinik durum

Tablo 5: Tanı Anı Laboratuvar Değerleri

Tablo 6: Tanı anı evreleme (Rai/Binet)

Tablo 7: Tanı anı genetik durum

Tablo 8: P53- Richter tranformasyonu arasındaki ilişki

Tablo 9: Beta2- Richter tranformasyonu arasındaki ilişki

Tablo 10: LDH- Richter tranformasyonu arasındaki ilişki

Tablo 11: Splenomegali-kemik iliği Tutulumu arasındaki ilişki

Tablo 12: Tedavi alma durumları

Tablo 13: Tedavi alanlarda tedavi başlama endikasyonları

Tablo 14: Tedavi durumu-Sağ kalım ilişkisi

Tablo 15: Cinsiyet-Sağ kalım ilişkisi

Tablo 16: Tanı anı evreleme (Rai/Binet Sağ kalım ilişkisi)

Tablo 17: Yaş-Sağ kalım ilişkisi

ÖZET

Giriş-amaç: Kronik lenfositik lösemi (KLL), batı ülkelerinde en sık görülen lösemi çeşididir. Yaşlılık dönemi hastalığı olup ve oldukça değişken bir klinik seyir göstermektedir. Çoğu hasta tanı anında asemptomatiktir. Hastalığın ilerlemesi ile olgular palpabl lenfadenomegali ve splenomegali ile prezente olurlar. Yeni hedefe yönelik ajanların kullanıma girmesiyle KLL hastalarının genel sağ kalımında ciddi artış izlenmektedir. Çalışmamızda hastanemizde takip ve tedavi edilmiş KLL tanılı hastalarının klinik özelliklerini, prognostik faktörlerini, kemik iliği morfolojisini, genetik incelemesini, tedaviye yanıtlarını saptayarak ulusal ve uluslararası literatüre katkıda bulunmayı ve günlük pratiğimizde düzeltilebilecek alanlarımızı saptamayı hedefledik.

Gereç-yöntem: Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde 1 Ocak 2010 – 1 Ocak 2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı poliklinik ve kliniğinde kayıtlı KLL tanısı ile takip ve tedavi edilen 217 hastanın hastane bilgi sisteminde olan dosyalarından elde edilen verilerin retrospektif değerlendirilmesi ile yapıldı. Hastaların demografik, etiyolojik özellikler, risk faktörleri, başvuru ve laboratuvar bulguları (hemogram, Idh, beta-2 mikroglobulin), teşhis ve tedavi özellikleri değerlendirildi. Hastaların farklı kemoterapi median genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) değerleri hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 217 hastanın %55,8'i erkek (n:121) erkek, %44,2'si (n:62) kadın olup, tanı anı medyan yaş 62 dir. Çalışmaya katılan hastaların tanı anı klinik durumu incelendiğinde 167 hastada başvuru anında klinik semptomu yoktu, hastaları % 9,2'inde (n:20) yaygın lenfadenomegali, %1,4'de (n:3) ateş, % 2,3'de (n:5) bakteriyel enfeksiyon, %1,8'inde (n:4) otoimmün hemolitik anemi (OIHA) ve %7,8'inde (n:17) halsizlik tespit edildi.

Olgular Rai evrelemesistemine göre incelendiğinde, 217 hastanın %7,4'ü (n:16) evre 0, %75,6'sı (n:164) evre 1, %10,1'i (n:22) evre 2, %3,2'si

(n:7) evre 3, %3,7'si (n:8) evre 4 olarak saptanmıştır. Binet evreleme sistemine göre incelendiğinde de, 217 hastanın %83,9'u (n:182) evre A, %10,1'i (n:22) evre B, %6'sı (n:13) evre C olarak saptanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların tanı anı medyan laboratuvar değerleri incelendiğinde Hg değeri 13,10 g/dl, lökosit 26100 mm³, trombosit 197700 mm³, lenfosit 20400 mm³, Ldh değeri 193 U/L, sedimantasyon 10,5 mm/h, beta-2 mikroglobulin 2,6 mg/L olarak belirlenmiştir.

Genetik incelemeye bakıldığında hastaların %4,6'da (n:10) p53 pozitif, %57,1'de (n:124) p53 negatif olduğu saptanmıştır. Hastaların başlangıçtaki 13q delesyonuna bakıldığında %7,4'de (n:16) 13q delesyonu pozitif, %28,1'de (n:61) 13q delesyonu negatif olarak gözlenmiştir. Başlangıçtaki 11q delesyonuna bakıldığında hastaların %10,6'da (n:23) 11q delesyonu negatif olarak saptanmıştır. Hiçbir hastada 11q delesyon pozitifliği saptanmamıştır.

Sonuç: KLL hastalarının uzun süreli takip ve tedavi incelemelerinde elde edilen bilgiler ışığında KLL hastalarının başlangıçta Rai ve Binet evreleri, prognostik faktörler, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile yapılan genetik analizler ve klinik durumları göz önüne alınmalı, tedavi gerekliliği açısından değerlendirilmeli ve hastaya en uygun tedavi belirlenmelidir. Çalışmamız Güney Marmara Bölgesi özellikleri ile hastaneye başvuru, genel sağ kalım, tedavi başlama endikasyonları, tedavi ile ilişkili sağ kalım değerleri açısından ulusal ve uluslararası literatüre katkı sağlayabilme özenliğinde olduğu kanaatini oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi, Genel Sağ kalım, Tedavi

SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTARY LEUKEMIA

Introduction: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common leukemia in western countries. It occurs in elderly patients and has a highly variable clinical course. Most patients are asymptomatic at diagnosis. Some cases are characterized by palpable lymphadenopathies and/or splenomegaly requiring further investigation. Different prognostic markers are used. With the introduction of new targeted agents, the overall survival of patients with CLL has increased significantly. With this study, we aimed to shed light on physicians who conduct research in this direction and encounter patients in our country by determining the clinical features, prognostic factors, bone marrow morphology, genetic analysis, and response to treatment of patients diagnosed with CLL who were followed up and treated in our hospital.

Material-method: A retrospective evaluation of the data obtained from the patient files in the hospital information system of 217 patients with a diagnosis of Uludağ University adult Hematology BD CLL between January 1, 2010 and January 1, 2020 at Uludağ University Health Application and Research Center was performed. Demographic, etiological features, risk factors, admission and laboratory findings (hemogram, Idh, beta-2 microglobulin), diagnosis and treatment characteristics of the patients were evaluated. Different chemotherapy median overall survival (OS) and progression free survival (PFS) values of the patients were calculated.

Results: 55.8% (n:121) of the 217 patients included in the study were male, 44.2% (n:62) were female. The median age was 62. 167 of all patients were asymptomatic, 9.2% (n:20) of the patients had lymphadenopathy, 1.4% (n:3) had fever, 2.3% (n:5) had bacterial infections,

1.8% (n:4) had autoimmune hemolytic anemia (AIHA) and 7.8% (n:17) had weakness.

Rai staging of the patients were assessed: 7.4% (n:16) were stage 0, 75.6% (n:164) were stage 1, 10.1% (n:22) were stage 2, 3.2% (n:7) were stage 3, 3.7% (n:8) were stage 4. Binet staging of the patients were assessed: 83.9% (n:182) were stage A, 10.1% (n:22) were stage B, 6% (n:13) were stage C.

When the median laboratory findings of the patients were assessed: hemoglobin level was detected 13.1 gr/dl, leucocyte level was detected 26100/mm³, thrombocyte level was detected 197700/mm³, lymphocyte level was detected 20400/mm³, Ldh level was detected 193 U/L, erythrocyte sedimentation rate was detected 10.5 mm/s, beta-2 microglobulin was detected 2.6 mg/L.

The genetic analyses of the patients were assessed: 4.6% (n:10) were p53 positive, 57.1% (n:124) were p53 negative. 13q deletion features of the patients were assessed: 7.4% (n:16) had 13q deletion, 28.1% (n:61) had no 13q deletion. 11q deletion features of the patients were assessed: 194 patients (%89.4) were not investigated of 11q deletion, 23 patients (%10.6) had no 11q deletion.

Conclusion: In the light of the information obtained in the long-term follow-up and treatment examinations of CLL patients, Rai and Binet stages, prognostic factors, genetic analyzes with FISH and clinical conditions should be considered and evaluated in terms of treatment necessity, and the choice of either targeted or conventional chemotherapy should be directed towards the patient. Appropriate chemoimmunotherapies should be started on time for our patients who can handle remission-targeted therapy.

Keywords: Chronic Lymphocytic Leukemia, Overall Survival, Treatment

1. GİRİŞ

Kronik lenfositik lösemi (KLL), batı ülkelerinde en sık görülen lösemi çeşididir. Hastalık tipik olarak yaşlı hastalarda ortaya çıkmakta ve oldukça değişken bir klinik seyir göstermektedir. Lösemik transformasyon, klonal B hücrelerinin apoptozunu bozan spesifik genomik değişiklikleri ile başlatılır (1).

Çoğu hasta tanı anında asemptomatiktir ve hastalık kişinin değişik nedenlerle sağlık kuruluşuna müracaatı sonrasında yapılan kan tetkiklerinde artmış lenfosit sayısının görülmesi veya lenfadenomegalinin veya splenomegalinin belirlenmesi sonucunda saptanabilmektedir. B semptomları olarak tanımlanan; enfeksiyöz bir neden olmadığı halde $38C^0$ üzerinde ateş, veya son 6 ay içinde %10 veya üzerinde kilo kaybı veya enfeksiyon kanıtı olmaksızın ≥ 2 hafta üzerinde baş gösteren $38C^0$ ateş, veya enfeksiyon kanıtı olmaksızın 1 aydan uzun süren gece terlemeleri nadiren mevcuttur. İleri evre hastalarda kemik iliği infiltrasyonuna bağlı olarak oluşan aneminin oluşturduğu yorgunluk ve fiziksel egzersiz intoleransı ile trombosit düşüklüğüne bağlı kanama bulguları ortaya çıkar (1,2).

KLL'de laboratuvar ve fizik muayene sonuçlarına dayanan basit ve kullanışlı olan Rai ve Binet isimleri ile bilinen evreleme sistemleri mevcuttur. KLL'nin tanısında ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme gerekliliği söz konusu değildir (3).

Bu çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında takipli olan KLL hastalarının demografik özelliklerini, klinik ve prognostik faktörlerini, tedaviye yanıt ve genel sağ kalım oranlarını retrospektif olarak değerlendirerek bölgemizdeki KLL hastalarının özelliklerini saptamayı ve elde edilen sonuçların klinik pratiğimize ve ulusal-uluslararası literatüre ışık tutmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Lenfositik Lösemi Tanımı ve Epidemiyoloji

Kronik lenfositik lösemi (KLL) gelişmiş ülkelerde en sık görülen lösemi türü olup insidansı 100000 de 5'tir. Median yaş 72, erkek kadın oranı 2:1'dir. KLL hücrelerin önce kemik iliğini ve ardından periferik kan, lenf bezleri ve dalağı infiltre etmesi ile karakterizedir. Hücrelerin büyük bir çoğunluğu B lenfosit ve küçük bir oranı da T lenfosit kökenlidir (4).

Son zamanlarda, KLL'de klonal B hücreleri üretme kapasitesinin hematopoietik kök hücre (HSC) aşamasında edinilebileceği bildirilmiştir, bu da KLL'deki birincil lökojenik olayın multipotent, kendi kendini yenileyen HSC'leri içerebileceğini düşündürmektedir (5,6). Lösemojenik transformasyon süreci giderek daha fazla anlaşılmaktadır. Büyük kohortlarda KLL'nin genomik yapısının yakın zamanda kapsamlı bir tanımı, hastalığın sıklıkla büyük miktarlarda kromozomal materyalin (örn. delesyon 13q, delesyon 11q, trizomi 12) kaybı veya eklenmesiyle başlatılabileceğini ve bunu daha sonra takip ettiğini göstermektedir (4).

2.2. Kronik Lenfositik Lösemi Etiyoloji

Kronik lenfositik lösemi için sınırlı sayıda risk faktörü tanımlanmıştır (4). Kronik lenfositik lösemi, hematolojik malignitelerin en güçlü kalıtsal yatkınlıklarından birine sahiptir. Kronik lenfositik lösemi geliştiren bireylerin yaklaşık %10'unda ailede hastalık öyküsü vardır. Çiftçilik, herbisit ve pestisit veya kimyasal ajanlara maruz kalma, güneş ışığından yeterince faydalanmama, uygun olmayan sağlık koşullarında yaşam öyküsü, hepatit C virüsüne ve artmış enfeksiyonlar maruz kalmanın KLL oluşumunda risk oluşturabileceği ileri sürülmektedir (4,5).

2.3. Kronik Lenfositik Lösemi Patogenezi

KLL'nin patogenezi, malign B lenfositlerinin klonal replikasyonuna yol açan iki aşamalı bir süreçtir. İlk adım antijenik stimülasyon ile genetik mutasyonlar ve sitogenetik anormallikler gibi birçok faktöre ikincil monoklonal B lenfositöz (MBL) hücrelerinin gelişmesidir. İkinci adım ise ek genetik anormallikler veya kemik iliği mikro çevresindeki değişiklikler nedeniyle B-hücresi klonuna daha fazla hareket yoluyla MBL'nin KLL'ye ilerlemesidir. B-hücresi antijen reseptörü (BCR) ekspresyonu, KLL'nin patogenezinde önemli bir adım olan antijenden bağımsız hücre otonom sinyalleşmesini indüklemektedir (5,6).

B lenfosit kökenli KLL'i hücreleri yüzey antijeni olarak CD5 pozitif olarak karakterizedir. CD5⁺ B hücreleri, MBL'ye yol açan mutasyonlar tarafından sürekli olarak aktive edilirken aynı zamanda genetik anormalliklerin artması, lenf düğümleri içinde neoplastik B hücrelerinin klonal bölünmesine neden olmaktadır. Artan B lenfositleri periferik kana geçerek lenfositözün olmasına yol açar. Neoplastik B hücreleri apoptosisten kaçarak zamanla lenf düğümleri ve splen içinde bölünmeye devam ederler. KLL en sık görülen anormal fizik muayene bulguları hastaların %50-90'ında görülen lenfadenopatidir. Servikal, supraklaviküler ve aksiller lenf nodları en sık etkilenen bölgelerdir (4,7). Splenomegali abdomen içinde anormal bir durum oluşturabilmekle birlikte aynı zamanda eritrositlerin ve trombositlerin sekestrasyonunu artırarak anemi ve trombositopeninin artmasına yol açabilmektedir. Neoplastik B hücreleri sonunda B semptomlarının da oluşmasına neden olurlar. Fonksiyonel B hücrelerinin eksikliği, humöral immüntenin yetersizliğine ve sık olarak enfeksiyonlara yakalanma riskinin artmasına neden olmaktadır (8-11).

B-hücresi reseptörü (BCR) kompleksi, yüzey immünoglobulin (slg) ve kovalent olmayan bir şekilde bağlı heterodimer CD79a/CD79b'nin bir birleşiminden yapılır (12). BCR'nin KLL hücreleri üzerinde uyarılması, hücre göçü, proliferasyon ve hayatta kalma dahil olmak üzere KLL hastalığının ilerlemesini destekleyen bir dizi biyolojik süreçte yer almıştır. KLL hücrelerinin

BCR bağlantısı ile uyarılması, CXCL12 ve CXCL13'e doğru kemotaksiyi artırır ve hücrel proliferasyonu destekler (12,15).

BCR'nin devreye girmesi ayrıca kaspaz aktivitesini inhibe ederek, BCL-2, MCL-1 gibi antiapoptotik proteinlerin ekspresyonunu artırarak, proapoptotik protein BIM'in fosforilasyonunu (deaktivasyonu) ve JAK2/STAT3'ün aktivasyonunu artırarak KLL hücrelerini apoptozdan kurtarmaktadır (16-18). BCR'nin hastalığın ilerlemesindeki önemine rağmen, normal B hücrelerine kıyasla KLL hücrelerinde ekspresyonu azalmaktadır. Bu gözlemi açıklamak için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Örneğin, KLL hücreleri üzerinde BCR'nin azaltılmış ifadesi, CD79b'yi kodlayan gendeki nokta mutasyonları, delesyonları ve eklemeleri ile ilişkilendirilmektedir. CD79a ve m-zincirinin hatalı glikosilasyonu ve katlanmasının da KLL hücrelerinde düşük BCR ekspresyonu ile ilişkisi bulunmuştur (19-21).

B hücrelerinin immüoglobulin ağır zincir (IGHV) genlerinin somatik hipermutasyonu, germinal merkezlerde meydana gelmektedir ve BCR'nin afinitesini ve antijen spesifikliğini tanımlamak için gereklidir. KLL hastalarının yaklaşık %45'i mutasyona uğramamış IGHV genlerine (UM-KLL) sahiptir, bu da bu B hücrelerinin somatik hipermutasyona uğramadığını göstermektedir. KLL hücreleri normal B hücrelerinden daha az yüzey immünglobulini (SIG) ifade etse de, UM-KLL, IGHV mutasyonlu (M-KLL) vakalara kıyasla SIG ekspresyonunun arttığını gösterir. Bu bulgu, UM-KLL'nin hem patojenitesini hem de prognozunu etkilemektedir (22-24). KLL hücrelerinin BCR'ye bağlı proliferasyonunun UM-KLL vakalarıyla sınırlı olduğu gösterilmiştir. Moleküler düzeyde, BCR uyarımı, UM-KLL hücrelerinde sinyal iletimi, transkripsiyon, hücre döngüsü düzenlemesi ve hücre iskeleti organizasyonunda yer alan genlerin upregülasyonunu indüklemektedir (13). M-KLL hücrelerinin aksine, UM-KLL hücreleri, adezyon proteinlerinin artan ekspresyonu ile karakterize edilir ve malign hücrelerin artan proliferatif sinyallerle karşılaştığı lenf düğümlerinde uzun süreli tutulmaya izin verir. Bu nedenle, IGHV mutasyon durumu, KLL'nin klinik seyrini belirlemek için yaygın olarak kullanılan güçlü bir prognostik belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır (25,26).

UM-KLL genellikle erken tedavi ihtiyacı ve kısa sağ kalım süreleri ile ilerleyici hastalık ile karakterize edilirken, M-KLL daha tipik olarak hastalığın sınırlı tedavi ihtiyacı ve uzun sağkalım süreleri olan tembel bir formu ile ilişkilidir. Yine de IGHV'nin özel kullanımının, mutasyon durumundan bağımsız olarak, olumlu veya kötü bir prognozla ilişkili olduğu bildirilmektedir (27,28).

KLL ilerlemesinin önemli bir itici gücü olarak, BCR sinyalini hedeflemek, hastalık için alternatif bir tedavi yolunu sağlayabilir. BCR sinyal iletimi için temel bir molekül olan Bruton tirozin kinazın (BTK) inhibisyonunun, BCR ve CD40 tarafından uyarılan KLL hücrelerinin mikro çevreye bağlı hayatta kalmasını ve proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (29).

Zeta zinciriyle ilişkili protein 70 (ZAP-70; moleküler ağırlık 70 kDa), başlangıçta T hücresi reseptörlerinin (TCR'ler) sinyal iletimine katıldığı açıklanan bir protein tirozin kinazdır. Normal B hücreleri ZAP-70 kullanmaz. Bunun yerine, BCR'lerin downstream sinyal iletimini yaymak için başka bir protein tirozin kinaz, dalak tirozin kinaz (SYK) kullanırlar. Ancak ZAP-70, SYK eksikliği olan B hücrelerinde SYK kaybını telafi edebilir ve BCR sinyalini geri yükleyebilir. Bazı KLL hücreleri anormal bir şekilde yüksek seviyelerde ZAP-70 ekspresyon eder ve bu ekspresyon, T hücrelerinde bulunanla karşılaştırılabilir (30,32).

ZAP-70 ve SYK arasındaki fonksiyonel örtüşme göz önüne alındığında, ZAP-70'in yüksek ekspresyonu, KLL hücrelerinin BCR sinyalleşmesi, göçü ve hayatta kalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu fikre uygun olarak, yüksek seviyelerde ZAP-70 ekspresyon eden KLL hücrelerinin, BCR sinyalleme konusunda daha yetenekli olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, ilginç bir şekilde, bunun daha sonra kinaz aktivitesinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. KLL göçü bağlamında, ZAP-70'in yüksek ifadesi, KLL hücrelerinin CXCL12, CCL19 ve CCL21 gibi göç sinyallerine tepkisini hassaslaştırmaktadır. Ek olarak, CCR7, CXCR4 ve CXCR5 gibi kemokin reseptörleri, yüksek seviyelerde ZAP-70 ekspresyon eden KLL hücrelerinde upregüle edilmektedir (33,34).

KLL hücre göçündeki rollerine ek olarak, ZAP-70'in tümör hücresi sağ kalımını olumlu etkilediği görülmektedir. ZAP-70'in BCR'nin downstream sinyal

iletimindeki anahtar rolü göz önüne alındığında, ZAP-70'in BCR'ye bağlı hayatta kalma sinyallerinin teslimi için önemli bir molekül olması muhtemeldir (35,36).

KLL biyolojisinde bildirilen rollerine ek olarak ZAP-70 yararlı bir prognostik belirteçtir. İlk olarak gen ekspresyon dizileri kullanılarak UM-KLL vakalarında diferansiyel olarak eksprese edildiği tespit edilmiştir. Daha ileri çalışmalar, ZAP-70'in IGHV mutasyon durumunun vekil bir belirteci olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bu belirteçler arasında önemli derecede uyumsuzluk bildirilmiştir ve ZAP-70, daha sık olarak kendi başına bağımsız bir prognostik belirteç olarak kabul edilmiştir. ZAP-70 KLL hastaları, erken tedavi ihtiyacı ve daha kısa sağ kalım süreleri ile hastalığın daha saldırgan bir formuna sahip olma eğilimindedir (37,38).

ZAP-70'in KLL'deki belirgin önemi, KLL tedavisi için çekici bir hedef haline getirmektedir. Hiç bir doğrudan ZAP-70 inhibitörü klinik deneylere girmemiş olsa da, bir dizi dolaylı yaklaşım önerilmektedir. Örneğin, yüksek ZAP-70 seviyelerini ifade eden KLL hücrelerinin, aktive edilmiş ısı şoku proteini 90'ı (HSP90) salgıladığı bulunmuştur. Tanespimisin (17-AAG) gibi HSP90 inhibitörleri kullanılarak aktive edilmiş HSP90'ın hedeflenmesi, ZAP-70'in bozulmasına ve KLL hücre apoptozunun indüklenmesine neden olabilmektedir (39).

2.3.1. CD38

CD38, hem enzim hem de reseptör görevi gören bir yüzey molekülüdür. Hücre dışı alanı, siklik ADP-riboz (ADPR) dâhil olmak üzere Ca^{+2} aktif metabolitlerin sentezine katılır ve ADPR ve reseptör işlevi, hücre içi sinyal yolunun aktivasyonunu düzenler. CD38 ekspresyonu, normal B-hücresi gelişimi sırasında düzenlenir. Örneğin, kemik iliği olgunlaşmamış B hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir, istirahat halindeki normal B hücrelerinde downregüle edilir ve terminal olarak farklılaşmış plazma hücrelerinde tekrar upregüle edilir. Hücrelerdeki bu heterojenite, fonksiyondaki değişkenlikle de ilişkilidir. CD38, olgunlaşmamış B hücrelerinde apoptozu indüklese de, olgun B hücrelerini lenf düğümlerinin germinal merkezinde apoptozdan kurtarmaktadır (40,41).

CD38, fonksiyonel olarak KLL hücre göçü ve proliferasyonu ile de ilişkilendirilmiştir. CD38'in, NLC'ler ve endotel üzerinde yüksek oranda eksprese edilen ligandı CD31 ile bağlanması, CXCL12'ye doğru kemotaksisi indüklemektedir. Buna karşılık, anatagonistik monoklonal antikor kullanılarak CD38 sinyalinin bloke edilmesi bu aktiviteyi azaltmaktadır. KLL hücrelerinin periferik kandan lenf düğümüne göçünü temsil eden bir modelde, yüksek CD38 ekspresyonunun, dolaşımda kalanlara kıyasla göç eden KLL hücreleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (41).

Lenf bezlerinin germinal merkezleri KLL proliferasyonunda yararlanılan en belirgin yerdir. CD38'in KLL hücreleri üzerindeki ekspresyonu germinal merkezlerde düzenlenir ve aktif ve bölünen KLL hücrelerini işaret etmekte veya CD38'in KLL proliferasyonu üzerindeki etkisini göstermektedir (42).

Bu bulgu doğrultusunda, CD38'in ligandı CD31 ile in vitro angajmanı, KLL hücrelerinde migrasyon ve proliferasyon yollarının aktivasyonuna yol açar. Benzer şekilde, KLL hücrelerinin CD31'i taklit eden anagonistik monoklonal antikor ile in vitro koinkübasyonu, KLL hücrelerinin çoğalmasına neden olur. Ayrıca, yüksek düzeyde bazal CD38 ekspresyonu olan KLL hücrelerinde proliferasyon daha fazladır (43).

Yukarıda özetlenmeye çalışıldığı gibi CD38, KLL hücrelerinin ilerlemesini destekleyen bir sinyal molekülüdür. CD38'in pozitifliği hastalığın prognozunu büyük ölçüde etkileyebilme kapasitesine sahiptir. Önceleri CD38, IGHV'nin mutasyon durumunun vekil belirteci olabileceği ileri sürülmüştü. Sonraki çalışmalar ise, CD38'in bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ve yüksek CD38 ekspresyonunun neredeyse ilerleyici bir KLL formunu tanımlayabileceği şeklindedir. Tedavi ve kısa sağ kalım süreleri bağlamında ise CD38'in düşük ekspresyonu, olumlu hastalık sonuçları ile ilişkili gibi görünmektedir (44).

2.3.2. NF-kB

Nükleer faktör-kB (NF-kB), çok çeşitli biyolojik süreçlerde yer alan çeşitli genlerin ekspresyonunu düzenleyen c-Rel, Rel B, p50, p52 ve Rel A (p65) dâhil olmak üzere genleri regüle eden bir grup transkripsiyonel faktördür.

NF-kB'nin aktivasyonu, apoptozu inhibe eder ve KLL hücreleri de dâhil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinin hayatta kalmasını indüklemektedir (45,47).

Normal B hücreleri ile karşılaştırıldığında, KLL hücreleri yapısal olarak aktif NF-kB seviyelerini barındırmaktadır. KLL hücrelerinde, NF-kB yolunun aktivasyonu tedavi direnci ile bağlantılıdır. Rel A'nın DNA'ya bağlanması, KLL hücrelerinde fludarabine direncinin arttığı görülmektedir (47). KLL'de NF-kB'nin yapıcı aktivasyonuna yol açan mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte, insan vasküler endotel hücreleri ile KLL hücrelerinin in vitro ortak kültürü ve KLL hücrelerinin lenf düğümlerine in vivo hedeflenmesinin, NF-kB yolunu önemli ölçüde aktive ettiği bildirilmiştir. Ayrıca, CD40 ve ligandı CD40L'nin bağlanması yanı sıra interlekin (IL) 4 ve IL-13 gibi sitokinlere maruz kalmanın, KLL hücrelerinde NF-kB yolunu arttırdığı saptanmıştır (48,49).

KLL hücrelerinde NF-kB'nin yüksek yapıcı aktivitesi, hastalığın agresif formunu oluşturmaktadır. Rel A'nın DNA'ya bağlanması, artan hastalık yükü ve daha kısa lenfosit ikiye katlanma süresi ile ilişkilendirilmiştir. Aktif NF-kB ve ileri evre KLL arasında güçlü bir paralellik bildirilmiş ve NF-kB'nin aktivitesinin bağımsız bir tahmin edici faktör olabileceği ileri sürülmüştür (47). NF-kB'nin KLL'nin patojenitesi ve prognozu üzerindeki anahtar etkisine dayanarak, çeşitli çalışmalar NF-kB'nin inhibisyonu yoluyla malign hücrelerin yok edilebileceğini bildirmektedir. Dehidroksi metil epoksi kuinomisin kullanılarak NF-kB aktivitesinin kimyasal inhibisyonu, KLL hücrelerinin yok edilmesini sağlayabilmektedir (50). Başka bir çalışma ise (51), deksametazonun NF-kB'nin işlevi üzerine etki ederek KLL hücrelerinde apoptozun ve fludarabine duyarlılığını arttığını göstermektedir.

2.3.3. Onkogen TCL-1A (T-hücresi lösemi/lenfoma proteini 1A)

Onkogen TCL-1A (T-hücresi lösemi/lenfoma proteini 1A) önceleri T-hücreli prolenfositik lösemide tanımlanmıştır. Daha sonra, Epstein-Barr virüsü ile enfekte B hücreli lenfoma, ataksi telenjektazi ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu ile ilişkili lenfoma gibi diğer hastalıklarda TCL-1'in aşırı ekspresyonu saptanmıştır (52). In vitro ve in vivo çalışmalar, TCL-1'in, apoptoz ve proliferasyon dahil olmak üzere çeşitli hücre sel süreçlerde yer alan farklı

proteinleri düzenleyen AKT kinazın aktivitesini arttırdığını göstermiştir. AKT'nin yüksek aktivitesi, farklı kanser türlerinde rapor edilmiştir (53).

TCL-1'in upstream ifadesi, hücrel proliferasyonu arttırmakta ve hücreleri apoptozdan kurtarmaktadır (54). KLL bağlamında, transgenik farelerin B hücrelerinde TCL-1'in aşırı ekspresyonu, KLL benzeri bir hastalığın gelişmesine yol açabileceğini fikrini geliştirmiştir (55). TCL-1'in NF- κ B'yi aktive ettiği ve KLL hücrelerinde A-T mutasyona uğramış protein (ATM) ile etkileşime girdiği de bildirilmektedir. Ayrıca, TCL-1'in yüksek düzeyi, gelişmiş BCR sinyalleşmesi ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (56). Keza TCL-1'in DNA metilasyonunu inhibe ettiği gösterilmiş ve yüksek TCL-1 ekspresyon eden KLL hücrelerinin, düşük TCL-1 ekspresyonu olan KLL hücrelerine göre daha az metillenmiş DNA barındırdığı tespit edilmiştir (57).

TCL-1 sadece KLL gelişimine katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda hastalığın olası klinik seyri tahmin etme yeteneği de sergileyebilmektedir. Artmış TCL-1 ekspresyonu ile UM-KLL, ZAP70, CD38 dâhil olmak üzere olumsuz prognostik belirteçler ile 11q ve 17p dâhil olmak üzere yüksek riskli kromozomal anormallikler arasında önemli bir ilişki söz konusu olduğu gösterilmiştir. TCL-1 daha erken tedavi ihtiyacının belirlenmesinde faydalı olabileceğini göstermekle birlikte tedavi etkinliğini belirlemede önemli olabileceği ileri sürülmektedir (58,59).

2.3.4. BCL-2

Proapoptotik ve antiapoptotik moleküller arasındaki denge, normal hücrelerin gelişimi için gereklidir. Buna karşılık, apoptoz disfonksiyonunun kanser de dâhil olmak üzere farklı hastalıklara katkıda bulunduğu gösterilmiştir (60). KLL hücreleri bağlamında, antiapoptotik protein olan apoptoz düzenleyici Bcl-2'nin (BCL-2) artan ekspresyonu, normal B hücreleri ile karşılaştırıldığında KLL hücrelerinin bir özelliğidir. BCL2 translokasyonu, BCL'nin aşırı ekspresyonunu açıklasa da, foliküler lenfoma ve KLL hücrelerinde BCL-2'nin artan ekspresyonun açıklanmasında yeterli olmaz (61). Farklı faktörlerin KLL hücrelerinde BCL-2 ekspresyonunun artmasına neden olduğu öne sürülmüştür. Örneğin, BCL2 transkriptlerini stabilize eden sitozolik nükleolin, BCL-2 ekspresyonu ile pozitif korelasyon göstermektedir. Ayrıca BCL-2'nin

antisens düzenleyicileri olan miR15a ve miR16-1'in KLL hücrelerinde BCL-2 ekspresyonu ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (62).

BCL-2, KLL hücrelerinin hayatta kalması üzerindeki büyük etkisinin yanı sıra, hastalıkta prognostik bir değere sahiptir. KLL hücrelerinde BCL-2'nin yüksek ekspresyonu, yüksek beyaz kan hücresi sayımı ve hızlı hastalık ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (63). Çalışmalar kısa genel sağ kalım ve kısa sürede konan tanıdan tedaviye kadar geçen zamana (TTFT) sahip hastalardan alınan KLL hücrelerinde BCL-2 ekspresyonunun arttığını göstermektedir (64). Ayrıca, BCL-2/BAX oranı ile genel sağ kalım ve TTFT arasında daha güçlü bir ilişki olduğunu görülmektedir (65). Keza başka çalışmalar da yüksek BCL-2/BAX oranının KLL hastalarında tedaviye kötü yanıtın göstergesi olabileceğini göstermektedir (66).

KLL'de kilit bir hayatta kalma molekülü olarak BCL-2'nin, çekici bir terapötik hedef olmasına sebep olmuştur. MiR15a ve MiR16-1 veya yapay antisens oligonükleotitlerinin kullanılması KLL hücrelerinde BCL-2 ekspresyonunu azalttığı ve apoptozu indüklediği, keza HA14-1 ve antimisin A gibi BCL-2 inhibitörlerinin, BCL-2 fonksiyonunu bozduğu ve KLL hücrelerinin ölümüne yol açtığı gösterilmiştir (65-67).

2.3.5. MCL-1 Proteini

KLL hücrelerinde bir başka önemli hayatta kalma molekülü indüklenmiş miyeloid lösemi hücre farklılaşması proteini olan Mcl-1'dir (67). KLL heterojeniteliğinin bir parçası olarak MCL-1, KLL hastalarında değişken ekspresyon düzeyleri sergiler (68). Stromal hücrelerin veya KLL hücreleri ile foliküler dendritik hücrelerin in vitro kokültürü, MCL-1'in sağlam ekspresyonunu indüklemektedir. Ek olarak, BCR downstream sinyali, AKT aktivasyonu ve CD44 stimülasyonunun MCL-1 ekspresyonunu önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (69,70).

KLL hücrelerinde MCL1'i hedeflemenin, kötü huylu hücreleri yok etme yöntemi olarak başarılı bir strateji olabilir. KLL hücrelerinde MCL-1 ekspresyonunu azaltmak için farklı yaklaşımlar uygulanmıştır. Küçük enterferans yapan RNA kullanılarak MCL-1 ekspresyonunun upregülasyonun, sürekli BCR sinyalinin varlığında bile KLL hücrelerinde apoptozu indüklediği

bildirilmiştir (71). Sorafenib kullanılarak MCL-1 transkriptlerinin translasyonunun hedeflenmesi, KLL hücrelerinde hücre ölümüne neden olmaktadır (72). Homoharringtonin veya AT-101 ile tedavi ile MCL-1'in ekspresyonunun azaldığı ve KLL hücrelerinin apoptozunun sağlandığı görülmektedir (73).

2.3.6. CD49d

İntegrin heterodimer $\alpha 4\beta 1$ 'in 4 alt birimi olan CD49d, KLL hücrelerinin göçü ve hayatta kalmasında rol oynayan bir yüzey molekülüdür KLL hücrelerinde eksprese edilen CD49d ile endotel hücreleri üzerindeki vasküler hücre yapışma molekülü (VCAM) arasındaki etkileşim gösterilmiştir, KLL'nin lenf düğümlerine yerleşmesi için elzemdir (74). KLL hücrelerinde, CD49d ekspresyonu, kemokin (CC motifi) ligand 3 (CCL3), CCL4 ve CXC kemokin reseptörü gibi KLL hücre göçüne dahil olan diğer moleküllerin ekspresyonu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (75).

CD49d'nin in vitro artan ekspresyonu, migrasyona maruz kalma eğiliminin yüksek olduğu KLL hücrelerinin bir özelliğidir ve CD49d'nin yüksek ekspresyonu, periferik kandan lenf düğümlerinde proliferatif bölmeye hareket eden KLL hücrelerini göstermektedir (76). CD49d'nin KLL hücreleri üzerindeki göç etkisine ek olarak, KLL hücrelerinin hayatta kalmasında rol oynar. CD49d'nin fibronektin ile bağlanması, kültürlenmiş KLL hücrelerinde spontan apoptozu inhibe eder ve BCL-2/BAX oranını ve BCL-XL ekspresyonunu yükselterek fludarabine direnç verir (77).

CD49d'nin KLL hücrelerinin göçü ve hayatta kalması üzerindeki önemli işlevi göz önüne alındığında, CD49D'nin KLL prognozunu belirlemede etkisi olabilir. KLL hücrelerinin yüzeyinde yüksek CD49d ekspresyonu, hastalığın CD38, ZAP-70 ve mutasyona uğramamış IGHV dahil olmak üzere alt prognostik belirteçleri ile ilişkilendirilmiştir (78). Yaklaşık 3000 KLL hastası üzerinde yapılmış olan çalışmada CD49d'nin genel sağ kalım için en güçlü akış sitometrisine dayalı prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir (79).

KLL hücrelerinin periferik kandan lenfoid dokulara göçü için önemli bir molekül olarak CD49d, KLL'de iyi bir terapötik hedef olarak kabul edilmiştir (80). İn vivo KLL göçüne benzeyen bir modelde, natalizumab ile CD49d'nin

bloke edilmesinin KLL göçünü önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir. CD49d'nin bir antikör ile bloke edilmesinin KLL göçünün inhibisyonu ile sonuçlandığı in vitro ve in vivo benzer sonuçlar rapor edilmiştir (80). Ex vivo analiz BTK inhibitörü ibrutinib ile tedavi edilen hastalardan elde edilen CLL hücrelerinin yüzdesi, ilacın kemokinler tarafından desteklenen CD49d'ye bağlı göçü azalttığını göstermiştir (81). In vitro deneyler, ibrutinib ve idelalisib ile tedavi edilen KLL hücrelerinde CD49d'nin azaldığını doğrulamıştır (82).

2.3.7. 4C-XC kemokin reseptörü tip 4 (CXCR4)

4C-XC kemokin reseptörü tip 4 (CXCR4), KLL hücrelerinin periferik kandan lenf düğümleri ve kemik iliği gibi tümör destekleyici mikro ortamlara göçünü etkiliyor gibi görünmektedir (83). Normal B hücrelerinin aksine, KLL hücreleri yüksek CXCR4 ekspresyona sahiptir ve KLL hücrelerinin daha aktif bir göçünü düşündürmektedir (84). In vitro, CXCR4'ün bir ligandı olan kemokin CXCL12, trans endotelial göçü indükler, ancak CXCR4'ün bloke edilmesi KLL göçünü azaltır (85). Benzer şekilde, CXCL12'nin, KLL hücrelerinin kemik iliğine kemotaksisini indüklediği ve bir monoklonal antikör ile CXCR4'ün bloke edilmesinde kemotaksis aktivitesinin inhibisyonunun sağlandığı gösterilmiştir. In vivo olarak artan CXCR4 ekspresyonu ve düşük CD5 ekspresyonu, lenf düğümlerine göç edecek KLL hücrelerini tanımlamaktadır. CXCR4'ün KLL hücreleri üzerindeki göç etkisine ek olarak, CXCL12'nin CXCR4 ile etkileşiminin spontan apoptozu inhibe ettiği gösterilmiştir (85). CXCR4 KLL'de de prognostik değere sahip olabileceği ve CXCR4'ün yüksek ekspresyonunun, KLL hücre sayısı ve ileri hastalık evresi ile ilişkili olabileceği görülmektedir (86). Ailevi KLL'de, yüksek CXCR4 ekspresyonu kısa hayatta kalma süresi ile ilişkiyi tanımlayabilme açısından önemli olabilir (87).

CXCR4'ün hedeflenmesi KLL göçünü inhibe ederek, malign hücreyi periferik kanda ilaca bağlı apoptozu daha duyarlı hale getirebilir. CXCR4 antagonistik antikoru T140'ın kullanılması, KLL hücrelerinin migrasyonunu inhibe ettiğini göstermektedir (87). CXCR4'ün TC14012 ve TN14003 gibi antagonistik antikörlerle bloke edilmesi, CXCL12'nin KLL hücreleri üzerindeki koruyucu etkisini ortadan kaldırdığını ve malign hücreleri fludarabine karşı yeniden duyarlı hale getirdiğini göstermektedir. Benzer şekilde, bir tirozin kinaz

inhibitörü olan dasatinib CXCR4 aşağı akış sinyalini bozarak, KLL hücrelerinin stromal hücrelere göçünün inhibisyonuna yol açabilmektedir (88). Plerixafor'un CXCR4/CXCL12 eksenini hedefleyen bir klinik denemesi, rituksimab verildiğinde hastaların %57'sinde objektif yanıtlar göstermiştir (89).

2.4. İmmünofenotipik özellikler

Hematolojik parametreleri ve periferik yaymanın değerlendirilmesi ile KLL ön tanısı konabilir. Ancak kesin tanı, immünofenotipik özelliklerin belirlenmesi ile konur.

Akım sitometrisi ile immünofenotiplendirmede B ve T lenfositlerinin farklılaşma antijenleri, yüzey immünglobulinleri ve κ veya λ hafif zincirleri saptanarak KLL tanısının kesinleşmesine olanak sağlandığı gibi, KLL benzeri diğer lenfoproliferatif hastalıkların ayırıcı tanısının yapılması mümkün olur (Tablo 1,2). İmmünofenotiplendirmede genellikle faydalı olan göstergeler; B hücre kökenli için: CD5, CD10, CD11c, CD19, CD20, CD22, CD23, CD25, CD38 ve CD 103 ve T hücre kökenli için: CD2, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD16, CD56, CD57, TCR'dir. Diğer yüzey farklılaşma göstergeleri ve sitoplazmik immünglobulin tetkiki de klinik uygulamada faydalı olabilir. B-KLL'li hastaların lenfositleri genellikle tam B hücre göstergelerini bulundurlar, ancak bir T hücre göstergesi olan CD5 B-KLL için tanısal değere sahiptir ve olguların hemen hemen hepsinde yüksek oranda belirlenir. B-KLL'de: yüzeyel immünglobulin (SIG) hafif düzeyde pozitif, CD22 ve FMC7 hafif düzeyde pozitif veya genellikle negatif, CD23 ekspresyonu ise olguların büyük bir çoğunluğunda pozitif tespit edilir. CD20 ekspresyonu B hücre kökenli diğer kronik lenfoproliferatif hastalıklara nazaran BKLL'de daha düşük düzeydedir. CD38 B-KLL olgularının ancak %38'inde pozitif saptanır. CD79b tipik olarak olguların %95'inde negatif olarak belirlenir. CD11c, CD103 ve CD25 KLL'de hafif düzeyde pozitif olabilir, ancak bu göstergelerin kuvvetli düzeyde mevcudiyeti karakteristik olarak tüylü hücreli lösemide (hairy cell lösemi) belirlenir (90).

KLL'nin diğer B-lenfoproliferatif bozukluklardan ayrımını kolaylaştırmak için, KLL'deki immünofenotipik belirteçlerin ekspresyon paternlerine dayalı uluslararası bir skorlama sistemi kurulmuştur. Bu sisteme göre, KLL'de 5 immünofenotipik belirteç değerlendirilir: SIG, CD5, CD23, FMC7 ve CD79b (veya CD22). Skor, CD5 (1 puan), CD23 (1 puan), düşük seviyeli yüzey Ig (1 puan) ve CD79b (veya CD22) (1 puan) veya FMC7 (1 puan) eksikliğine dayanmaktadır. 4 veya 5 puan alan vakalar KLL için tipik olarak kabul edilirken 3 veya daha az puanlar KLL için atipik olarak kabul edilir (91).

Özellikle ilgi çekici olan, KLL'de CD5'in anormal ifadesidir. CD5 normalde, kord kan hücreleri gibi erken ontogenezin T lenfositleri ve B hücrelerinin bir belirteçidir. Fare modellerinde, normal CD5+ B hücreleri, GC'nin çevresinde veya ikincil reaktif foliküllerin manto bölgelerinde lokalizedir ve dolaşımdaki B hücrelerinin fenotipik ve fonksiyonel özelliklerine sahiptir. CD5 molekülünün kesin fonksiyonel rolü bilinmemektedir. KLL'nin anormal antikor üretiminin bir sonucu olarak bu normal CD5+ B hücrelerinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Bu görüş, CD5 ekspresyonunun mitojenik stimülasyon ile B hücrelerinin yüzeyinde indüklenebileceği bulgularının ışığında daha az kabul görmüştür (92).

Ayrıca, post-GC hücrelerinin bir özelliği olan somatik olarak hipermutasyona uğramış bir IgVH geni ile farklı bir KLL alt tipinin tanımlanması, CD5 pozitif naif B hücrelerini daha az çekici bir aday yapar (93). KLL'nin yaklaşık %7 ila %20'si CD5 ekspresyonundan yoksundur (94). CD5 negatif KLL'li hastalar genellikle splenomegali, anemi ve lenf nodu tutulumu olmayan daha hafif bir hastalık formuna sahiptir ve bu nedenle olumlu bir prognoza sahip olma eğilimindedir (95). CD5 negatifliğinin yorumlanmasındaki öznellik, araştırmacılar arasında bu özel alt grubun klinik önemi konusunda fikir birliğinin olmamasına yol açmıştır.

KLL hücreleri tarafından CD23 ekspresyonu da ilgi çekicidir. CD23, IgE'nin düşük afiniteli bir reseptörü olarak işlev gören 45 kd'lik bir transmembran glikoproteinidir. Normal B hücrelerinde düşük seviyelerde eksprese edilir, ancak aktivasyon üzerine B hücrelerinde yüksek ekspresyon

görülür ve yine de neoplastik lenfositlerin uykuda olduğuna inanılan KLL'de karakteristik olarak eksprese edilir. KLL hastalarından alınan serumlarda yüksek seviyelerde çözünür CD23 bulunur ve bu durum hastalık aktivitesi ile doğrudan ilişkilidir (96,97).

FMC7, multimerik bir CD20 kompleksine bağlanan 105 kd'lik bir glikoproteindir. Normal ve malign B hücrelerinde CD20 ve FMC7 ekspresyonu arasında güçlü bir korelasyon vardır (98). FMC7 genellikle çoğu KLL vakasında eksprese edilmez, oysa diğer B hücre bozuklukları tutarlı bir şekilde FMC7'yi ifade eder. KLL vakalarının küçük bir kısmı FMC7 için pozitifdir, yine de bu vakalar ayrıca parlak CD20 ve SIG ekspresyonu ile atipik morfoloji gösterir. Klinik olarak FMC7-negatif vakalara kıyasla daha agresif bir seyir izlemektedir (99,100).

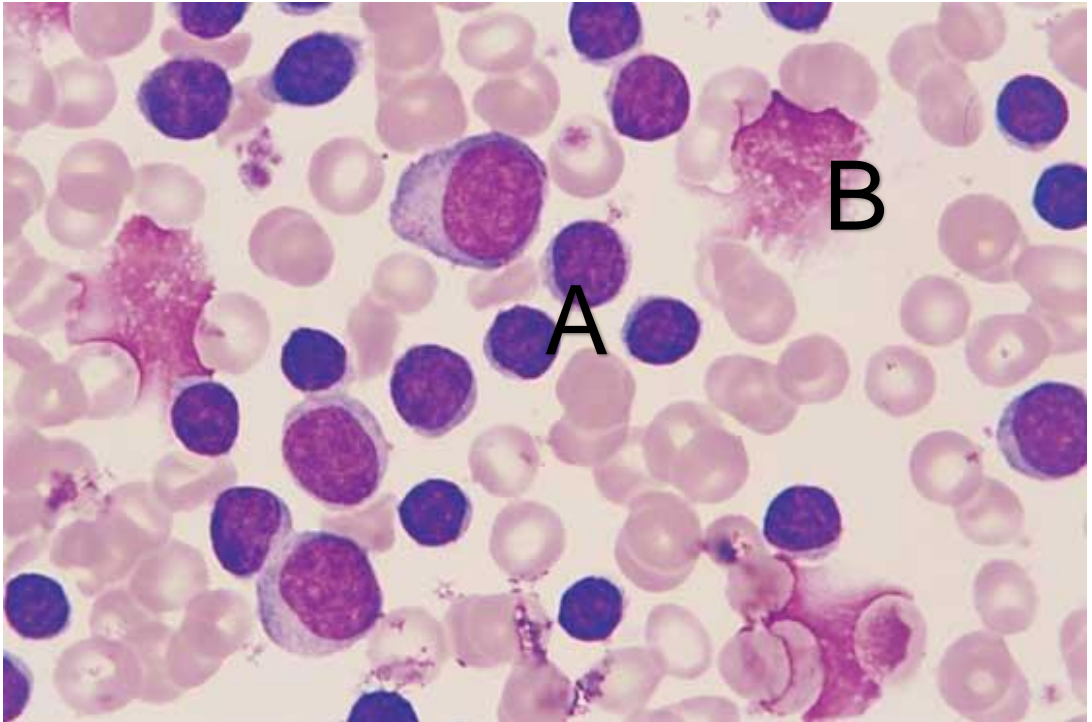
B29 olarak da bilinen CD79b, KLL vakalarında sürekli olarak negatif olan veya yetersiz eksprese edilen başka bir B-hücreci belirteçidir ve ekspresyon seviyesi, KLL'deki slg ekspresyonunun seviyesi ile doğrudan ilişkilidir. CD79a ile dimerizasyonu, B-hücreci reseptör kompleksinin birleştirilmesinde ve bunun yüzeydeki müteakip ifadesinde kritik öneme sahiptir (101). CD79b'nin ve dolayısıyla slg'nin eksikliği veya yetersiz ekspresyonu, KLL hastalarında B29 geninin kodlama dizilerinde, proteinin kesilmiş bir formunu üreten ve sırayla, slg'nin azaltılmış ekspresyonundan sorumlu olan mutasyonların gelişimine atfedilmiştir.

KLL'nin aksine, diğer B hücreli neoplazmaların çoğu CD79b pozitifdir. KLL'nin önemli bir negatif belirteci olarak tanısal faydası göz önüne alındığında, KLL'nin immünofenotiplenmesi için akış sitometrik antikor panellerine ve ayrıca minimal kalıntı hastalığın değerlendirilmesine dahil edilmiştir. Bununla birlikte, KLL vakalarının bir alt grubundaki neoplastik hücreler, literatürde KLL'de bildirilen CD79b ekspresyon sıklıkları ile %5 ile %27 arasında değişen CD79b ifade eder. Bununla birlikte, bunun önemine ilişkin kanıtlar sınırlıdır. Geçmişte CD79b ekspresyonunun atipik morfolojik özelliklerle ilişkili olduğu bildirilmiştir, ancak bu veriler tartışmalıdır çünkü diğer çalışmalar kendi bağımsız gözlemlerinde böyle bir ilişki bildirmemiştir (102).

2.5. Morfolojik özellikler

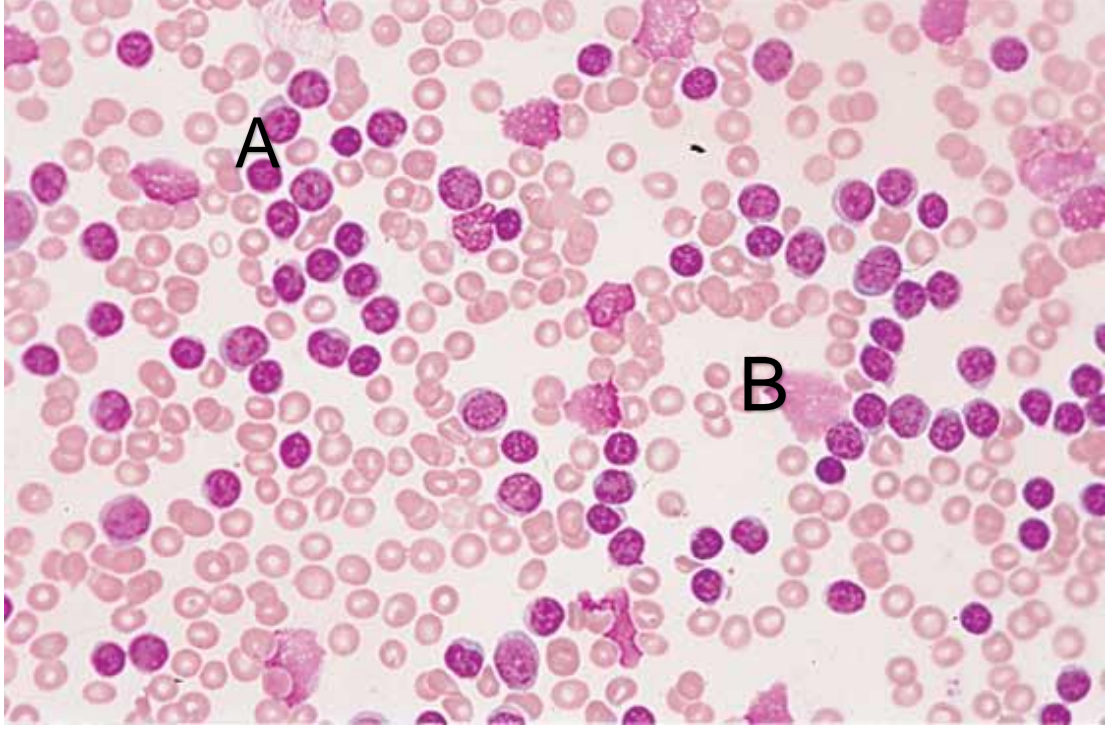
2.5.1. Periferik kan muayenesi

Periferik kan yayma preparatlarının değerlendirilmesinde küçük ebatlı tipik lenfosit infiltrasyonunun hâkim olduğu belirlenir. KLL vakalarının yaklaşık %6'sında mutlak lenfosit sayısı $5000/\mu\text{L}$ 'nin altında ve KLL'nin klinik belirtileri yoktur (103). Lenfositler küçüktür ve normal olgun lenfositlerden ayırt edilmesi zordur. Yetersiz agranüler sitoplazma ve nükleol içermeyen homojen olarak yoğun kromatin ile yüksek nükleer/sitoplazmik oranlara sahiptirler. Kan yaymasında lösemik hücreleri temsil eden çok sayıda hücre artıkları (smudge cells, basket cells) bulunur. KLL'li hastaların yaklaşık %15'i, KLL/PL olarak adlandırılan artan (>%10) dolaşımdaki prolenfosit (PL) ve lenfoplasmatik hücre nedeniyle periferik yaymada heterojenite görülebilir (104,105). KLL hastalarının periferik kan yayması görüntüleri Şekil-1 ve Şekil-2 de verilmiştir. (106).



Şekil-1: KLL hastalarının periferik kan yayması görüntüsü (106).

A:Olgun lenfosit, B: Ezilmiş lenfosit



Şekil-2: KLL hastalarının periferik kan yayması görüntüsü (106).

A:Olgun lenfosit, B: Lenfosit artefaktı

Prolenfositler, küçük lösemik lenfositlerden (9-10 μm) daha büyüktür ve daha fazla sitoplazmaya, daha az yoğun kromatine sahip yuvarlak bir çekirdeğe ve belirgin bir merkezi nükleolusa sahiptir. Alternatif olarak, aktif çoğalan lenfositlerin özelliklerini gösterebilirler: 1)Boyut olarak daha büyük olabilirler (2 kırmızı kan hücresinden daha büyük), 2)Abartılı nükleer düzensizliklere sahip olabilirler, bölünmüş veya katlanmış çekirdeklere sahip olabilirler (%15'ten fazla bölünmüş, "reider hücreleri"), 3)Açık kromatin, 1 -2 nükleol ve orta miktarda sitoplazmaya sahiptirler. İkinci özelliklere sahip vakalar, Fransız-Amerikan-İngiliz sınıflandırmasında karma tip KLL olarak adlandırılmıştır. KLL'nin lösemik lenfositlerinde çeşitli intrasitoplazmik inklüzyonlar bulunabilir ve bildirilen insidans %3 ila %18 arasında değişmektedir (107,108). Bunlara çubuk benzeri kristaller, vakuoller, Ig molekülleri ve filamentli kapanımlar dahildir (109). Mevcut görüş, KLL'nin normal ile normalden daha yüksek bir oranda çoğalan ve doğal bir apoptotik

kusura sahip görünmeyen bir klonal B lenfosit hastalığı olduğu yönündedir (110).

2.5.2. Kemik İliği

Kemik iliği aspirat yaymaları, kemik iliği diferansiyel sayımındaki tüm çekirdekli hücrelerin $\geq 30\%$ 'unda bir lenfositoz olduğunu ortaya koymaktadır. Tümör hücrelerinin medüller boşluk tutulumunun derecesinde, lenfositlerin yamalı infiltrasyonundan tüm medüller boşluğun yaygın tutulumuna kadar değişen bir çeşitlilik vardır.

KLL tarafından kemik iliği tutulumunun üç ana modeli nodüler, interstisyel ve diffüzdür. Bunlar izole modeller olarak ortaya çıkabilir, ancak daha sıklıkla bu tiplerin kombinasyonları meydana gelir (111). Nodüler patern, kemik iliği boşluğuna dağılmış ayrık, paratrabeküler olmayan küçük lenfosit kümeleri ile karakterize edilir. Kemik iliğindeki iyi huylu lenfoid kümelerin aksine, KLL'nin nodüler kümeleri daha az kompakttır ve çevreleyen alana sızan neoplastik lenfoid hücrelerle düzensiz sınırlara sahiptir. Psödofoliküler büyüme merkezleri olarak da bilinen proliferasyon merkezlerinin oluşumu yaygın tutulumlu olgularda görülebilir.

İnterstisyel paternde lenfositler, mimaride fazla bir bozulma olmaksızın normal hematopoietik elementlerle karıştırılır. Diffüz büyüme modelinde, neoplastik lenfoid hücreler, yağ hücreleri de dâhil olmak üzere tüm kemik iliği boşluğunun yerini alarak diffüz tabakalar halinde sızar. Nodüler ve interstisyel paternlere genellikle normal hematopoezin korunması eşlik eder. Diffüz modelde, kemik trabekülleri arasındaki tüm kemik iliği boşluğunun yerini küçük lenfositler alır. Kanıtlar, yaygın tutulum paterni olan hastaların, nodüler veya interstisyel büyüme paterni olanlara kıyasla önemli ölçüde daha kısa bir yaşam beklentisine sahip olduğunu göstermektedir (112). Kemik iliğinden ziyade lenf düğümlerinde daha sık görülen bir interfoliküler patern bildirilmiştir. Bu paternde, genellikle periferik manto bölgelerinden yoksun büyük paratrabeküler ve interstisyel reaktif germinal merkezler (GC'ler) görülür. Yaygın ve yaygın olmayan modeller, Z ile ilişkili protein 70 (ZAP-70) ekspresyonu ve Ig değişken ağır zincir mutasyon durumu ile iyi korelasyon gösterir. Nodüler infiltrasyon paterni olan kronik lenfositik lösemi vakaları

somatik olarak hipermutasyona sahiptir ve ZAP-70'i eksprese etmezken, diffüz tutulumu olanlar mutasyona uğramamış bir IgVH genine sahiptir ve ZAP-70 ekspresyonu gösterir (113).

2.5.3. Lenf düğümleri

KLL öncelikle periferik kan ve kemik iliğini tutsa da, lenf nodu tutulumu da çok yaygındır. Lenf düğümleri, periferik kan ve kemik iliğindeki neoplastik hücrelere morfolojik olarak benzeyen neoplastik lenfositler tarafından yaygın olarak infiltre edilir. Ancak bazı durumlarda, doku tutulumu aşırı bir lösemik faz olmaksızın meydana gelir ve bu durumlarda küçük lenfositik lenfoma terimi kullanılır (114). Küçük lenfositik lenfoma, esas olarak lenf düğümlerini ve ektranodal dokuları ve daha az ölçüde periferik kan ve kemik iliğini içerir. Küçük B-lenfositlerin neoplastik transformasyonu ile karakterize yaygın bir non-Hodgkin lenfomadır (NHL). Küçük lenfositik lenfoma, vakaların üçte ikisinden fazlasında lenf düğümünde lokalize kalır, ancak bazı vakalar sonunda periferik kan tutulumuna ilerler ve daha sonra hastalık KLL/SLL olarak adlandırılır. İki antite artık farklı doku ekspresyonlarına sahip tek bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Küçük lenfositik lenfoma, KLL'nin nodal karşılığıdır (115). Lenf düğümündeki SLL'nin hücresel bileşenleri, küçük lenfositleri, PL'yi ve paraimmunoblastları içerir. PL ve paraimmunoblastlar genellikle bu neoplazmanın özelliği olan psödofoliküler büyüme merkezleri olarak da bilinen proliferasyon merkezlerinde yoğunlaşmıştır (116).

Bazen bu karakteristik psödofoliküler paterni, daha yaygın tutulumda, PL ve paraimmunoblastlar ile birlikte daha küçük lenfositlerle karışmış lenf nodu boyunca daha homojen bir şekilde dağıldığında ayırt etmek zor olabilir (117). Plazmasitoid farklılaşması, nadir olmakla birlikte, SLL/KLL'de bildirilmiştir ve bu hastalar sıklıkla serum monoklonal paraproteini, genellikle IgM ile başvururlar (118).

2.6. Klinik evreleme

Orijinal yayınların ilk yazarları olan Rai ve Binet'in adını alan, yaygın olarak kabul edilen iki klinik evreleme sistemi mevcuttur. Her iki sistem de ayrı

klirik sonuçları olan u ana prognostik grubu tanımlar. Bu iki evreleme sistemi basit olup fizik muayeneye ve standart laboratuvar testlerine dayanır. Ultrason, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme gerektirmezler (119).

Modifiye Rai evreleme sistemi, düşük riskli hastalığı, kanda ve/veya kemik iliğinde lösemi hücreleri bulunan (lenfoid hücreler >%30) (eski Rai evresi 0) lenfositozu olan hastalar olarak tanımlar. Lenfositoz, herhangi bir bölgede büyümüş nodüller ve splenomegali ve/veya hepatomegali (lenf nodları palpe edilebilir olsun veya olmasın) olan hastalar, orta riskli hastalığa sahip olarak tanımlanır (önceden Rai evre I veya evre II olarak kabul edilirdi). Yüksek riskli hastalık, hastalıkla ilişkili anemisi (hemogloblin seviyesinin 11 g/dL'den düşük olması) (önceden evre III) veya trombositopenisi olanlardır (trombosit sayısının $100 \times 10^9/L$ 'den az olması) olan hastaları içerir (önceki aşama IV). Modifiye Rai ve Rai evreleme sisteminin karşılaştırılması Tablo-1'de verilmiştir.

Tablo-1: Modifiye Rai ve Rai evreleme sisteminin karşılaştırılması (119).

RAİ EVRELEMESİ		Modifiye RAİ Evrelemesi			
EVRE 0	Lenfositoz (50000/mm ³)	Risk grubu	Parametreler	RAİ evre	Sağ kalım
EVRE 1	Lenfoistoz+ LAP				
EVRE 2	Lenfositoz+SM+HM	Orta risk	Lenfositoz+LAP±SM/HM	I ve II	6 yıl
EVRE 3	Lenfositoz+ Anemi(Hb<10 gr/dl)	Yüksek risk	Lenfoistoz+anemi/trombositopeni	III ve IV	2 yıl

Binet evreleme sistemi, çapı 1 cm'den büyük genişlemiş lenf düğümlerinin veya organomegali varlığı ile tanımlanan ilgili alanların sayısına ve anemi veya trombositopeni olup olmadığına dayanır. Göz önünde

bulundurulan tutulum alanları Waldeyer halkası, aksilla, yüzeysel femoral dahil kasıklar, palpe edilebilen dalak ve palpe edilebilen karaciğerdir (klinik olarak genişlemiş). Binet evreleme sistemi, evre A'yı Hb ≥ 10 g/dL ve trombositleri $\geq 100 \times 10^9/L$ ve yukarıdakilerden en fazla iki tanesinin dahil olduğunu tanımlar. Evre B, Hb ≥ 10 g/dL ve trombositler $\geq 100 \times 10^9/L$ olarak ve evre A için tanımlanandan daha çok sayıda organomegali olmasıdır (yani, üç veya daha fazla nodal veya organ büyümesi alanı). Evre C ise 10 g/dL'den az Hb ve/veya $100 \times 10^9/L$ 'den az trombosit sayısı olarak tanımlanır. KLL Binet evrelemesi Tablo-2'de verilmiştir.

Tablo-2: KLL Binet evrelemesi (119).

Evre	Kan Sayımları	Tutulan Alan Sayısı	Medyan Sağkalım
A	Hb>10g/dl, Plt>100x10 ⁹ /L	<3	>10
B	Hb>10g/dl, Plt>100x10 ⁹ /L	≥ 3	5
C	Hb<10g/dl veya Plt>100x10 ⁹ /L	Önemsiz	2

KLL tedavisindeki son gelişmeler nedeniyle, iki klinik evreleme sistemi üç veya daha fazla prognostik alt grubu ayırt etmek için yetersiz hale gelmiştir (119). Ayrıca, son otuz yılda klinik aşamadan bağımsız prognostik bilgi sağlayan çok sayıda potansiyel belirteç oluşturulmuştur (120). Şu anda en ilgili prognostik skor KLL International Prognostic Index'tir (KLL-IPI). Beş bağımsız prognostik faktörün ağırlıklı derecelendirmesini içermektedir: TP53 delesyonu ve/veya mutasyonu (topluca TP53 disfonksiyonu olarak adlandırılır), IGHV mutasyon durumu, serum $\beta 2$ -mikroglobulin, klinik evre ve yaş. KLL-IPI, 5 yılda farklı işletim sistemine sahip dört grubu ayırır. KLL-IPI'nin prognostik değerinin, hedeflenen ajanlarla yapılan denemeler ve daha uzun bir takip süresi mevcut olduğunda yeniden gözden geçirilmesi gerekecektir.

KLL-IPI'nin çok önemli bir değeri de tedaviye ihtiyaç duymadan KLL hastalarını klinik evrelemeden daha doğru bir şekilde tanımlamasıdır. Düşük riskli KLL-IPI (0-1) ve asemptomatik hastalığı olan hastalar tedavi gerektirmez. Birkaç çalışma, erken evre hastalığı olan hastaların tedavi edilmesinin sağ

kalım yararı sağlamadığını göstermiştir (121). Bu nedenle, kinaz inhibitörleri veya BCL2 antagonistleri dahil olmak üzere anti-lösemi ilaçları ile tek başına veya monoklonal antikolarla kombinasyon halinde erken müdahale tedavisi, şu anda belirtilmemiştir.

Tedavinin başlatılması için kısa tanımlar iwCLL kılavuzları tarafından önerilmiştir. Tedaviye başlama kararı aktif/semptomatik hastalığın varlığına bağlıdır. Erken evre hastalığı olan asemptomatik hastalar (Rai 0, Binet A), hızlı hastalık progresyonu kanıtı olmadıkça tedavisiz izlenmelidir. Erken evre hastalık üzerine yapılan çalışmalar, erken terapötik müdahalelerin bir faydasını göstermemiştir (122).

2.7. Kronik Lenfosittik Lösemi Klinik Bulguları

KLL'nin klinik seyri, hastalığın heterojenliği nedeniyle son derece değişkendir, sağ kalım aylardan birkaç yıla kadar değişir ve büyük ölçüde klinik evreye bağlıdır. KLL hastaları için genel medyan sağ kalım şu anda 7,5 yıldır. Hastaların %50'si tanıdan 5 yıl sonra hayattayken %30'unun 10 yıllık sağ kalımı vardır (123). Kronik lenfosittik lösemi, asemptomatik bir prezantasyon ve stabil veya yavaş artan periferik lenfosit sayısı ile yavaş seyreden bir hastalık olabilir ve herhangi bir tedavi gerektirmeyebilir. Hastalık, ilk tanıdan 10 ila 15 yıl sonra ilerleyebilir. Buna karşılık, KLL hastalarının yaklaşık %20'si, periferik kan ve kemik iliğinde ilerleyici lenfositoz, lenfadenopati, splenomegali, anemi, nötropeni, trombositopeni, otoimmün özellikleri ve ilk tanıdan itibaren hızla ilerleyen enfeksiyon ile kendini gösteren çok agresif bir klinik seyir gösterir ve ölüm 1 ila 2 yıl içinde gerçekleşebilir. Hastalar arasında görülen geniş çeşitlilik tam olarak anlaşılammıştır, ancak KLL hastalarının prognozunu tahmin etmek ve çeşitli aşamaları ve risk gruplarını belirlemek için klinik ve biyolojik faktörlerin araştırılması, KLL hastalarının uygun yönetimi için önemli hale gelmiştir (124).

2.8. Kronik Lenfosittik Lösemide Kromozom anormallikleri

KLL'deki kromozomal anormallikleri, öncelikle KLL'deki düşük proliferasyon hızı nedeniyle, geleneksel sitogenetik analizle tespit etmek zordur. Çoğu KLL hücresi, esas olarak apoptozdaki kusurlardan dolayı uzun süreli hayatta kalma yoluyla biriken G0 fazı hücreleridir (125). KLL'deki az sayıda bölünen lösemik hücre, geleneksel sitogenetik testi sorunlu hale getirir ve analiz için yeterli sayıda metafaz elde etmek için KLL B hücrelerinin mitojen uyarımı gerekir. KLL'de çoklu kromozomal anormalliklerin varlığı, kötü prognozun bir göstergesi olarak gösterilmiştir. KLL'de karşılaşılan kromozomal anormallikler, genel olarak, ilgili kromozomal bölgelerin silinmesi ve/veya amplifikasyonlarıdır, translokasyonlar nadirdir. Bcl-1, bcl-2, bcl-6, Pax-5 ve c-Myc dahil olmak üzere diğer matür B hücreli malignitelerin patogenezinde yer alan pro-onkogenlerin hiçbiri KLL'de birincil değişiklikler göstermez (126).

Klasik sitogenetik analiz kullanılarak KLL'li hastaların %50'sine kadar kromozom anormallikleri saptanabilir ve erken çalışmalar trizomi 12, 11q ve 17p negatifliği kötü prognoz belirteçleri olarak tanımlamıştır (127). Geleneksel G-bant kromozomal analizine göre, KLL'deki en yaygın kromozomal anormallik, "trizomi 12" (vakaların %15-20'sinde) olarak adlandırılan ekstra bir 12. kromozomdur ve bunu 11, 13 ve 14. kromozomların yapısal anormallikleri izler, tek başına veya kromozom 13q14 delesyonları veya translokasyonları ile birlikte ortaya çıkabilir. 1990'da, KLL'li 433 hastada geleneksel sitogenetik kullanılarak kromozom analizinin prognostik önemi hakkında bir havuzlanmış analiz rapor edilmiştir (128). Normal karyotipi veya 13q anormallikleri olan hastalar, trizomi 12 veya karmaşık bir karyotipi olan hastalardan daha iyi bir hayatta kalma süresine sahiptir. Kromozomal anormallikleri olan ve yüksek oranda proliferatif lösemik hücreleri gösteren metafazdaki hücrelerin yüksek bir yüzdesi, zayıf hayatta kalma ile ilişkilendirilmiştir.

FISH tekniklerinin geliştirilmesiyle, bölünmeyen hücrelerde seçilmiş kromozom anormalliklerini tespit etmek mümkün hale gelmiştir. Geleneksel sitogenetikten daha duyarlı ve spesifik olmasına rağmen, FISH tüm kromozomları tam olarak değerlendirmez. KLL'de FISH problemleri kullanan

çalışmalar, kromozomal anormalliklerin geleneksel sitogenetik kullanılarak saptananlardan daha yaygın olduğunu ve farklı bir dağılıma sahip olduğunu ortaya koymuştur. Fazlar arası sitogenetik ile, KLL'deki en yaygın kromozomal anormallikler, 13q14 kromozom bandını içeren delesyonlarına ilaveten 11q22.3-q23.1 ve trizomi 12'nin silinmesini içermektedir. FISH ile kromozom analizinin prognostik önemi, KLL'li 325 hastada kapsamlı bir prob seti kullanılarak incelenmiştir (129). Hastaların %82'sinde kromozom anormallikleri tespit edildi. Bu hastaların %55'inde 13q ve %18 de 11q kromozom anormalliği. Çok değişkenli analizde, 17p ve 11q negatifliği, daha kısa genel sağ kalım ile ilişkili değişkenler olarak tanımlanmıştır.

2.9. Tedavi Rejimleri

2.9.1. Sitotoksik Ajanlar

KLL'nin tedavisinde alkilleyici ajanlarla monoterapi ilk basamak tedavi olarak uzun süre gündemde kalmış ve klorambusil uzun süre terapötik “altın standart” ilaç olmuştur (122). Klorambusilin avantajları, düşük toksisitesi, düşük maliyeti ve oral bir ilaç olarak uygunluğudur. Başlıca dezavantajları, tam yanıt oranının oldukça düşük olması ve uzun süreli kullanımdan sonra ortaya çıkan yan etkilerdir (uzun süreli sitopeni, miyelodisplazi ve ikincil akut lösemi). Günümüzde klorambusil monoterapisi, yaşlı veya uygun olmayan hastalarda palyasyon sağlamak için pahalı olmayan bir seçenek olarak kullanılabilir. KLL tedavisinde üç pürin analogu kullanılabilir: fludarabin, pentostatin ve kladribin (2-CdA). Fludarabin, KLL'deki üç bileşik arasında açık ara en iyi çalışılan bileşik olmaya devam etmektedir. Fludarabin monoterapisi, alkilleyici ajanlar veya kortikosteroidler içeren diğer tedavi rejimlerine kıyasla üstün genel yanıt (OR) oranlarına sahiptir (130). Fludarabin, CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin) gibi diğer geleneksel kemoterapilerden daha fazla remisyon ve daha tam remisyon (CR) (%7-40) sağlamıştır (131). Başka bir çalışmada kladribin ve prednizon ile klorambusil + prednizon etkililiği ve toksisitesi, daha önce tedavi görmemiş, progresif veya semptomatik kronik lenfositik lösemili (KLL) hastalarda randomize, çok

merkezli prospektif bir çalışmada karşılaştırılmıştır. Tam yanıt (CR) elde edildiğinde tedavi sonlandırılmıştır. Mevcut 229 hastanın 126'sı kladribin ve prednizon ve 103'ü birinci basamak tedavi olarak klorambusil + prednizon almıştır. Kladribin ve prednizon ile tedavi edilen hastalarda (sırasıyla %47 ve %87), klorambusil + prednizon ile tedavi edilen hastalardan (sırasıyla %12 ve %57) CR ve genel yanıt oranları önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır (p = 0,001) (132).

Bendamustin ilk olarak 1963'te Ozegowski ve Krebs tarafından tanımlanmıştır (133). Doğu Almanya'da çeşitli türlerin tedavisinde kullanılmıştır. Bendamustin, 1990'dan sonra Batı Almanya'da kullanıma sunulmuştur. Daha sonra, bendamustin, randomize bir çalışmada klorambusil ile karşılaştırılmış ve daha iyi yanıtlar ve daha az toksik olduğu belirlenmiştir (133). Genel yanıt (OR) ve medyan PFS oranları sırasıyla %67 ve 22 ay olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada, önceki bir sistemik rejimden sonra tedavi gerektiren nükseden KLL'li 96 hastada bendamustin ile fludarabin karşılaştırılmıştır. Genel yanıt oranları bendamustin için %76 ve fludarabin için %62 olup, klinik tam yanıt oranları sırasıyla %27 ve %9'dur. Medyan PFS 20,1 ve 14,8 ay, medyan genel sağ kalım 43,8 ve 41,0 aydır. Toplu olarak, bu sonuçlar bendamustinin KLL tedavisi için güçlü bir tek ajan olduğunu düşündürmektedir (134).

2.9.2. Monoklonal antikolar

CD20, olgun B hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen aktive edilmiş, glikozile edilmiş bir fosfoproteindir. Proteinin bilinen bir doğal ligandı yoktur ve hücre zarında bir kalsiyum kanalı görevi görür. CD20, çoğu B-hücresi malignitesinde eksprese edildiğinden, 1998'de anti-CD20 antikoru rituksimabın tanıtılması, KLL dâhil olmak üzere çoğu CD20-pozitif Hodgkin dışı lenfomaların tedavisinde umut vermiştir (135).

KLL'de rituksimab çok yüksek dozlar kullanılmadıkça, tek bir ajan olarak kullanımı kısıtlıdır ve tekli tedavi için uygun değildir. Buna karşılık, rituksimabın kemoterapi ile kombinasyonlarının KLL için çok etkili tedaviler olduğu kanıtlanmıştır (136).

Ofatumumab, insan B-hücrelerinde eksprese edilen CD20 molekülü üzerindeki benzersiz bir epitopu hedefleyen tamamen hümanize bir antikordur. Bu, CD20'ye artan bağlanma afinitesi, uzamış ayrışma oranı ve daha yüksek CDC aktivitesi nedeniyle artan hücre ölümü ve özellikle düşük seviyelerde CD20 eksprese eden hücrelerde rituximab ile karşılaştırıldığında benzer ADCC aktivitesi ile sonuçlanır (137). Fludarabine ve alemtuzumab refrakter veya sadece fludarabine refrakter olan ve büyük kitlesi (>5 cm) olan 201 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ofatumumab, fludarabin ve alemtuzumaba refrakter grupta %51 ve %44'lük bir genel yanıt oranı vermiştir (138).

Obinutuzumab, rituximab ile karşılaştırıldığında B hücrelerinde daha yüksek apoptoz oranlarıyla in vitro etkileyici sonuçlar göstermektedir. (139). Obintuzumab CD20 tip II epitopuna daha yüksek afinite ile bağlanması, artan antikora bağımlı hücrel sitotoksositeye (ADCC), düşük komplemana bağımlı sitotoksosite (CDC) aktivitesine ve artan doğrudan hücre ölümüne yol açar (140). Nükseden/refrakter KLL hastalarında obinutuzumab monoterapisini test eden gauguin denemesi bir faz I/II denemesi, obinutuzumabın KLL'de aktif bir ilaç olduğunu göstermiştir (141).

2.9.3. Diğer monoklonal antikolar

Alemtuzumab, CD52 antijenine karşı rekombinant, tamamen hümanize, monoklonal bir antikordur. Alemtuzumab ile monoterapi, 8,7 ila 15,4 ay arasında değişen medyan yanıt süresi ile %33 ila %53 yanıt oranlarına sahiptir. Bu oranlardaha önce alkilleyici ajanlarla tedavi edilmiş ve ikinci basamak fludarabin tedavisinden sonra başarısız olmuş veya nüksetmiş, ilerlemiş KLL hastaları ile elde edilmiştir (142). Ek olarak, alemtuzumabın, kromozom 11q veya 17p delesyonları ve TP53 mutasyonları gibi yüksek riskli genetik belirteçleri olan hastalarda etkili olduğu kanıtlanmıştır (143). Bu nedenle, alemtuzumab bu kötü prognostik özelliklere sahip hastalar için makul bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir. Prospektif randomize bir çalışmada (144) alemtuzumab klorambusil ile karşılaştırmalı olarak çalışılmıştır. Alemtuzumab daha büyük bir OR ve CR'ye ($p<0,0001$), hastalık ilerlemesi veya ölüm riskinde %42 azalma ($p<0,0001$) ve önemli ölçüde daha uzun medyan progresyon süresi (TTP) ile üstün PFS'ye yol açtığı belirlenmiştir ($p=$

0,0001). Bu özellikleri ile ilaç KLL ön basamak tedavisi için onaylanmıştır (144).

2.9.4. KLL hücrelerinde ve çevrelerinde sinyalleşmeyi hedefleyen ajanlar

B-hücresi reseptörü sinyalleşmesi, KLL hücrelerinin hayatta kalması için önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. B-hücresi reseptörünün farklı yönleri, immünooglobulin ağır zincir değişken gen (IGHV) mutasyon durumu veya stereotipi gibi kronik lenfositik lösemide prognostik bir belirteç olarak kabul edilmiştir. Sürekli veya tekrarlayan BCR sinyali, KLL hücresinin hayatta kalmasını destekler. Bu, BCR sinyalinin inhibisyonunun neden KLL'yi tedavi etmek için yeni ve güçlü bir strateji olduğunu açıklayabilir. KLL hücrelerinde B hücresi reseptörü sinyali, Bruton tirozin kinaz (BTK), dalak tirozin kinaz (Syk), ZAP70, Src ailesi kinazlar (özellikle Lyn) ve ayrıca PI3K gibi farklı tirozin kinazlar tarafından desteklenir (145). Bu B hücresi reseptörü ile ilişkili kinazların (BAK'lar), özellikle BTK veya PI3K deltasının spesifik inhibitörler tarafından hedeflenmesi, B lenfoid malignitelerinin tedavisini kökten değiştirmiştir. Ek olarak, murin KLL modellerinde Lyn ve Btk gibi BAK'ların hedeflenen silinmesiyle elde edilen sonuçlar, BAK'ların malign B hücreleri ile tümör mikroortamı arasındaki diyalogu da şekillendirebileceğini düşündürmektedir. BAK'lar birden fazla hücre tipinde eksprese edildiğinden, BAK inhibitörleri lenfoma destekleyici mikroçevre için tedavi hedefidir (146). Bu konsept, lenfoid kökenli kompartmanlarından yeniden dağılıma bağlı olarak periferik kan lenfoid hücrelerinin uzun süreli artışı ile karakterize edilen BAK inhibitörü tedavisine verilen tipik klinik yanıtın mekanik olarak anlaşılmasını sağlar.

2.9.4.1. İdelalisib

İdelalisib sınıf I fosfatidilinositol 3-kinazlar (PI3K'ler), onkogenез ile ilgili hücre fonksiyonları düzenler (147). PI3K p110 δ -formunun (PI3K- δ) ekspresyonu, B hücresi proliferasyonu ve hayatta kalmasında önemli bir rol oynadığı hematopoietik kökenli hücrelerle sınırlıdır. KLL'de PI3K yolu yapısal olarak aktive edilir ve PI3K δ 'ye bağlıdır. İdelalisib, birincil KLL hücrelerinde apoptozu destekleyen oral bir PI3K δ -izoform seçici inhibitördür. Bu, normal T

hücrelerinde veya doğal öldürücü hücrelerde apoptozu indüklemeden ve antikora bağımlı hücre sel sitotoksitesini azaltmadan zamana ve doza bağılı bir şekildedir. Idelalisib, KLL hücre kemotaksisini CXCL12 ve CXCL13'e ve stromal hücrelerin altına göçü (psödoemperipoles) inhibe eder. Idelalisib ayrıca stromal kökültürlerde ve BCR tetiklemesinden sonra kemokinlerin salgılanmasını downregüle eder. İdelalisib, BCR'den veya hemşire benzeri hücrelerden türetilen hayatta kalma sinyallerini azaltır ve BCR ve kemokin reseptörünün neden olduğu AKT ve MAP kinaz (ERK) aktivasyonunu inhibe eder (148).

Bir faz 1 çalışmasında (149), idelalisib, lenfadenopati (%80), yoğun tedavi görmüş, tedaviye dirençli hastalık (%70) içeren, mutasyona uğramamış IGHV (%91) gibi olumsuz özelliklere sahip, nüksetmiş/dirençli kronik lenfositik lösemili (KLL) 54 hastada değerlendirilmiştir. Hastalar oral idelalisibin altı doz olarak (günde bir veya iki kez 50-350 mg aralığında) tedavi edilmiş ve klinik yarar elde edilen olgular sürekli tedavi altında kalmışlardır. En yaygın olarak gözlenen yan etkiler pnömoni (%20), nötropenik ateş (%11) ve ishal (%6) olmuştur. İdelalisib tedavisi altında olan hastaların %81'inde nodal yanıtın oluştuğu saptanmıştır. Genel yanıt oranı ise %72 ve medyan PFS 15,8 ay olarak tespit edilmiştir.

2.9.4.2. İbrutinib

Bruton tirozin kinaz (BTK), Src ailesi kinazlar yoluyla NF-KB ve MAP kinazları gibi hücre hayatta kalma yollarının aşağı akış aktivasyonuna yol açar (29). Bu yollar, B-hücresi reseptörünün (BCR) sinyal iletiminde ilgili bir rol oynar. İbrutinib, B hücreli lenfomalarda ve KLL hücrelerinde apoptozu indükleyen oral olarak aktif, küçük molekülü bir BTK inhibitörüdür. Nükseden veya refrakter B hücreli lenfoma ve KLL'li 56 hasta içeren bir çalışmada, hastalar bir kolda 28 günlük programda 7 gün ara ve diğer kolda da ara vermeden sürekli ilaç alması planlanmıştır. Değerlendirilebilir 50 hastadaki ORR, %16'sı CR olmak üzere %60, ve tüm hastalarda medyan PFS 13,6 ay olarak bulunmuştur (150). Tedaviye bağılı en önemli yan etkiler viral enfeksiyonlardı. Çoğunluğu yüksek riskli hastalığı olan, relapslı refrakter KLL veya SLL'li 85 hastada ibrutinib etkinliği araştırılmıştır (151). Elli bir hasta

günlük 420 mg ibrutinib dozu almış ve 34 hastaya 840 mg dozunda ibrutinib verilmiştir. Yan etkilerin ağırlıklı olarak geçici ishal, yorgunluk ve üst solunum yolu enfeksiyonunu olduğu belirlenmiştir. Hastalar minimal hematolojik toksik etkilerle uzun süreli tedavi alabildiği görülmüştür. ORR, 420 mg ve 840 mg ile tedavi edilen her iki kolda da (%71) olmak üzere her iki doz grubunda da aynı olarak belirlenmiştir. Yanıt, ileri evre hastalık, önceki tedavilerin sayısı ve bir del(17p) varlığı dâhil olmak üzere klinik ve genomik risk faktörlerinden bağımsız olduğu görülmüştür. 26. ayda, PFS oranı %75 ve OS oranı %83 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ibrutinib'in nükseden, refrakter veya yüksek riskli hastalığı olan KLL/SLL hastalarında kalıcı remisyonlar sağladığını göstermektedir. İbrutinib, faz 3 çalışmasında ofatumumab ile karşılaştırılmıştır (152). Nüks veya refrakter KLL veya SLL'li 391 hastadan oluşan bir çalışmada (153) ibrutinib ve ofatumumab kolları oluşturulmuştur. Ortalama 9,4 aylık takipte ibrutinib kolunda progresyonsuz sağ kalımı önemli ölçüde iyileştirdiği ve ibrutinib grubunda medyan süreye ulaşamadığı (6. ayda %88'lik progresyonsuz sağ kalım) le), ofatumumab grubunda ise medyan 8,1 ay olarak bulunmuştur (p<0,001). 12. ayda, genel sağkalım oranı ibrutinib grubunda %90 ve ofatumumab grubunda %81 saptanmıştır. İbrutinib tedavisinde önemli problem direnç gelişmesidir. İbrutinib tedavisine direnç kazanmış altı hasta, tam ekzon dizilimi ile incelenmiş ve beş hastada ibrutinibin bağlanma yerinde BTK'da bir sistein-serin mutasyonu bulunduğu ve iki hastada da PLC gamma 2'de (PLCG2) üç farklı mutasyon geliştiği saptanmıştır. Fonksiyonel analiz, BTK'nın C481S mutasyonunun, sadece ibrutinib tarafından geri dönüşümlü olarak inhibe edilen bir protein ile sonuçlandığını göstermiştir. PLCG2'deki R665W ve L845F mutasyonlarının her ikisi de otonom BCR aktivitesine yol açan potansiyel olarak fonksiyon kazancı mutasyonlarıdır (153).

2.9.5. BCL-2 inhibitörleri

B hücreli lenfoma 2 (Bcl2) ailesindeki proteinler, apoptotik sürecin anahtar düzenleyicileridir. Bcl2 ailesi, proapoptotik ve prosurvival proteinleri içerir. Dengeyi ikincisine kaydırmak, kanser hücrelerinin apoptozdan kaçtığı yerleşik bir mekanizmadır. Bu protein ailesinin kurucu üyesi olan B hücreli lenfoma 2, başlangıçta foliküler lenfomalarda 14 ve 18. kromozomları içeren

translokasyonlarda bir protein olarak tanımlanan BCL2 geni tarafından kodlanır (154).

2.9.5.1. Venetoklaks

Antiapoptotik protein BCL2'nin yapısal olarak yüksek ekspresyonu, KLL hücrelerini apoptoza dirençli hale getirerek, hastalığı karakterize eden uzun ömürlü klonal lenfositlerin birikmesine neden olur. Apoptozu tetiklemek için BCL2'nin fizyolojik antagonistleri klinik deneylerde değerlendirilen BCL2'nin ilk güçlü BH3-mimetik inhibitörü olan navitoclax 16'nın, yaklaşık %35'inde gözlenen kısmi yanıtlarla, nükseden KLL'ye karşı etkin olduğu kanıtlanmıştır.

Venetoklaks, navitoclax'tan daha güçlü, BCL2'nin oldukça seçici bir inhibitörüdür. Buna karşılık BCL-xL'ye karşı duyarlı olmadığı için trombositler üzerinde minimal etkilerle sahiptir (155).

Venetoklaks, Bcl2 proteininin işlevini bloke etmek için tasarlanmış bir BH3-mimetik ilaçtır (155). Venetoclax, BCL2'ye bağlı tümörlerin in vivo büyümesini inhibe eder. Dirençli kronik lenfositik lösemili üç hastada tek bir oral venetoklaks dozu 24 saat içinde tümörün erimesine neden olmuştur (155). Bu nedenle, bu olayları önlemek için, 4 ila 5 hafta boyunca haftalık doz artış programı (20, 50, 100, 200, 400 mg) ile bir doz yükseltme planı kurulmuştur. Daha sonra hastaların, hastalık progresyonu veya yan etkiler ortaya çıkana kadar sürekli olarak günlük 400 mg doz alması gerektiği faz I/II çalışmasının sonuçları yakın zamanda yayınlanmıştır (156). Genel olarak, 56 hasta, günde 150 ila 1200 mg arasında değişen sekiz doz grubundan birinde aktif tedavi aldı. Bir geniş kohort çalışmasında, ilave 60 hasta, günde 400 mg'a kadar yüksek dozlarda haftalık kademeli bir artışla tedavi edilmişti (157). Hastaların çoğu daha önce birden fazla tedavi görmüştü ve %89'u kötü prognostik klinik veya genetik özelliklere sahipti. Venetoklaks tüm doz seviyelerinde etkin olduğu görülmüştü. Doz yükseltme kohortunda 56 hastanın 3'ünde bir ölümle sonuçlanan klinik tümör lizis sendromu meydana gelmişti. Doz yükseltme programında yapılan ayarlamalardan sonra, geniş kohortdaki 60 hastanın hiçbirinde klinik tümör lizis sendromu oluşmamıştı. Diğer toksik etkiler arasında

hafif diyare (hastaların %52'sinde), üst solunum yolu enfeksiyonu (%48), bulantı (%47) ve derece 3 veya 4 nötropeni (%41'de) yer almıştı. Maksimum tolere edilen doz tanımlanmamıştır. Venetoklaks alan 116 hastadan 92'sinde (%79) yanıt alınmıştı. Fludarabine veya del(17p) veya mutasyona uğramamış IGHV'ye dirençli olanlar da dahil olmak üzere kötü prognozu olan hastalarda yanıt oranları %71 ila %79 arasında saptanmıştı. %5 MRD negatif remisyonları dahil olmak üzere %20'de tam remisyon meydana gelmişti. 400 mg doz grupları için 15 aylık PFS tahmini %69 saptanmıştı (157).

2.9.6. Pembrolizumab ve kontrol noktası inhibisyonu

Programlanmış ölüm 1 (PD-1) yolunun, KLL'nin immün sürveyansını inhibe etmek için kritik olduğunu ileri sürülmüştür. Bu nedenle, hümanize bir PD-1 bloke edici antikor olan pembrolizumab ile nüks ve transforme KLL'de her 3 haftada bir 200 mg dozda bir faz 2 çalışması yapılmıştır (158). Yirmi beş hasta (16'sı nüksetmiş KLL ve 9'u Richter dönüşümlü) çalışmaya kaydedilmiş olup bu grubun %60'ı önceden ibrutinib tedavisi almıştı. Dokuz RT hastasının dördünde (%44) ve 16 KLL hastasının 0'ında (%0) objektif yanıtlar gözlenmiştir. Tedaviye bağlı 3. derece veya üzeri advers olaylar 15 (%60) hastada rapor edilmiş ve bunların yönetilebilir oldukları saptanmıştır. Mevcut hastalardan alınan tedavi öncesi tümör numunelerinin analizleri, yanıtları doğrulamış hastalarda tümör mikro çevresinde PD-L1 ekspresyonunun arttığını ve PD-1'de artan ekspresyon eğilimini ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, RT'li KLL hastalarında PD-1 blokajının bir yararı olduğunu düşündürmektedir.

2.9.7. Tedavide dikkate alınması gereken parametreler

KLL için bir tedavi önermeden önce aşağıdaki parametreler dikkate alınmalıdır:

1. Hastalığın klinik evresi
2. Hastanın semptomları
3. Özellikle yeni, hedeflenen ajanların potansiyel organ toksisitesi ile ilgili olarak hastanın uygunluğu ve eşlik eden hastalıkları
4. Löseminin genetik riski
5. Tedavi durumu

Bu 5 parametre kullanılarak aşağıdaki öneriler verilebilir.

2.9.7.1. Birinci basamak tedavi

İlerlemiş (Binet C, Rai III-IV) veya aktif semptomatik hastalığı olan bir hastada tedavi başlanmalıdır. Bu durumda hastalar fiziksel durumları (veya komorbiditeleri) açısından değerlendirilmelidir. Normal bir kreatinin klirensi ve “kümülatif hastalık derecelendirme ölçeğı”nde (CIRS) düşük puan ile tanımlanan iyi fiziksel durumdaki hastalar için, 191 bazı hastalara, özellikle lösemik klon mutasyona uğramış bir IGVH gösterdiğinde, FCR gibi kombinasyon tedavileri önerilmelidir. Fiziksel durumu bozulmuş hastalara venetoklaks artı obinutuzumab veya ibrutinib monoterapisi veya klorambusil artı obinutuzumab önerilebilir. řu anda, bu 3 seçenektan herhangi biri için hayatta kalma avantajı belgelenmediğinden, bu iki seçenektan birini destekleyen net bir kanıt yoktur. Olası yan etkiler (örneğin, atriyal fibrilasyon, tümör lizisi, otoimmün bozukluklar) veya sabit süreli bir tedavi kullanma isteğı hastayla tartışılmalıdır. Bu durumda tedavinin amacı semptom kontrolüdür. del(17p) veya TP53 mutasyonlu hastalar farklı bir kategoriye temsil eder. Hiçbir kemoimmunoterapi onaylanmış değildir, ancak bazı seçenekler (venetoklaks ve obinutuzumab, ibrutinib, idelalisib artı rituksimab) kesin hastalık kontrolü olmasa da genellikle tercih edilmektedir. Bu hastalarda birinci veya ikinci relapsta allojenik kök hücre nakli tartışılmalıdır (160).

2.9.7.2. İkinci basamak tedavi

Genel bir kural olarak, ilk remisyon süresi 36 ayı aşarsa birinci basamak tedavi tekrarlanabilir. Tedaviye dirençli KLL'de seçim tamamen farklıdır (son tedaviden sonraki 6 ay içinde erken nüks olarak tanımlandığı gibi) ve kromozomal sapma del(17p) olan durumlara benzer. Prensip olarak, ikinci negatif remisyon, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım nedeni ilk rejim değiştirilmelidir. Bu sonuçlar, KLL'nin ikinci basamak tedavisi için tek başına veya kombinasyon halinde hedeflenen ajanların geniş kullanımını haklı çıkarmaktadır. İki klinik çalışma, yakın zamanda bu etkinin, ibrutinib ile birleştirildiğinde CAR-T hücrelerinin daha yüksek etkinliğine dönüştürülebileceğini, tek başına CAR-T hücre infüzyonlarına kıyasla yüksek

yanıt oranları ve daha derin remisyonlara doğru bir eğilim sağladığını göstermiştir (152). KLL'nin yönetimi çok dinamik bir gelişme geçirmeye devam ediyor. Obinutuzumab, ibrutinib, idelalisib veya venetoklaks gibi sitostatik olmayan yeni ilaçların kombinasyonunun derin, moleküler ve uzun süreli remisyonlara yol açacağı tahmin edilmektedir. Bu nedenle, biz hematologlar ve onkologlar, hastalarımızı mevcut klinik deneylere dahil ederek bu hastalığın uzun vadeli kontrolüne yönelik etkileyici ve tarihsel olarak benzersiz bir çalışma şansına katkıda bulunmamız önemlidir. Ayrıca, bu hızla gelişen tıp çağında, yılda iki kez güncellenen öneriler, yazara ve okuyucularına kronik lenfositik lösemi tedavisindeki ilerlemeyi izleme olanağı sunar.

2.9.8. Tedaviye Yanıt Kriterleri

2.9.8.1. Tam Yanıt (CR)

Tedavi bitiminden en az 2 ay sonrasında aşağıdaki durumları kapsamaktadır (165):

- Hastalık ilişkili semptomların olmaması
- Fizik muayene ile 1,5 cm üzerinde herhangi bir lenf nodunun saptanmaması
- Fizik muayene ile organomegali saptanmaması
- Mutlak lenfosit sayısının $<4000/\text{mcL}$ ($4 \times 10^9/\text{L}$) olması
- Stimulan faktör desteği olmaksızın, mutlak nötrofil sayısının $>1500/\text{mcL}$ olması
- Stimulan faktör desteği olmaksızın trombosit sayısının $>100,000/\text{mcL}$ olması
- Transfüzyon yapılmaksızın ve stimulan faktör desteği olmaksızın hemoglobin konsantrasyonunun $>11 \text{ g/dL}$ olması
- Konfirmasyon için tedavinin bitiminden en az 2 ay sonra kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Kemik iliğinde hiposelülerite mevcut ise kemik iliği biyopsisi 4 ila 6 hafta sonra tekrar edilmelidir.

2.9.8.2. Kısmi Remisyon (PR)

Tedavi bitiminde sonra en az 2 ay süreyle aşağıdaki kriterlerin en az ikisi mevcut olmalıdır (161):

- Periferik kanda bulunan mutlak lenfosit sayısının tedavi öncesine göre minimum %50 azalma olması,

- Daha önce büyümüş lenf nodlarının boyutlarında minimum %50 azalma olma, herhangi bir lenf nodunda büyüme olmamalı ve yeni ortaya çıkan bir lenfadenomegali olmaması,
- Tedavi öncesi organomegali saptanmışsa karaciğer ve dalak boyutunun USG ile %50 veya daha fazla küçüldüğü gösterilmelidir.
- Mutlak nötrofil sayısının stimulan faktör uygulanmaksızın $\geq 1500/\text{mcL}$ ($1.5 \times 10^9/\text{L}$) olması veya bazal değere göre %50'den daha fazla artış görülmesi (Tedavinin başında düşük ise)
- Trombosit sayısının $\geq 100,000/\text{mcL}$ ($100 \times 10^9/\text{L}$) olması veya bazal değere göre %50'den daha fazla artış görülmesi (Tedavinin başında düşük ise)
- Hemoglobin konsantrasyonunun eritrosit transfüzyonu olmaksızın $\geq 11 \text{ g/dL}$ (110 g/L) olması veya bazal değere göre %50'den daha fazla artış görülmesi (Tedavinin başında düşük ise)

2.9.8.3. Progresif Hastalık (PD)

Aşağıda belirtilen klinik ve hematolojik kriterlerden bir ya da daha fazlasının varlığında progresif hastalık olarak kabul edilir (161):

- Yeni büyümüş bir lenf nodu ($>1,5 \text{ cm}$)
- Lenf nodu, dalak veya karaciğerde %50 veya daha fazla büyüme
- Total lenfosit sayısında %50 veya daha fazla artış ile birlikte total lenfosit sayısının minimum $5000 \text{ hücre}/\mu\text{L}$ olması
- KLL ilişkili nötropeni, anemi veya trombositopeni gelişmesi

2.9.8.4. Nodal Yanıt

Persistan lenfositoz varlığında lenfadenopatide gerilemeyi tanımlamak için kullanılan bir terimdir (161).

2.9.8.5. Stabil Hastalık (SD)

CR, PR veya progresif hastalık kriterlerini karşılamayan hastalarda stabil hastalık kabul edilir (161).

2.9.8.6. Relaps

Daha önce tam ya da kısmi remisyon kriterlerini karşılamış olup ve son tedavinin sonundan itibaren 6 ay ya da daha uzun bir periyod sonrası progresif hastalık gelişen hastalarda relaps kabul edilir (161).

2.9.8.7. Refrakter Hastalık

CR, PR sağlanamayan veya tedavinin tamamlanmasından sonra 6 ay içerisinde progresyon gelişen hastalarda refrakter hastalıktır (161).

2.10. Özel durumlar

Richter transformasyonu, KLL hastalarında agresif bir B hücreli neoplazmin gelişmesidir (en yaygın histoloji, yaygın büyük B hücreli lenfoma, ardından Hodgkin lenfomadır) (162). DBBHL gelişen hastalar arasında, DBBHL ve KLL klonu arasındaki klonal ilişkiyi kurmak, prognostik sonuçlara sahip olduğu için önemlidir (klonal olarak ilişkisiz DBBHL'li hastalar, klonal olarak ilişkili olanlardan çok daha iyi sonuçlara sahiptir) (163). Daha önce KLL tedavisi almamış veya klonal olarak ilişkisiz, çok ajanlı sitotoksik tedavi gören Richter transformasyonu olan hastalar arasında rituksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon veya infüzyon dozu ayarlı etoposid, doksorubisin, ve vinkristin, prednizon ve rituksimab ile siklofosamid uygun birinci basamak tedavi olabilir. İbrutinib sonrası dönüşüm gelişen hastalarda veya TP53 bozukluğu veya NOTCH1 mutasyonu kanıtı bulunan klonal olarak ilişkili DLBCL'li hastalar için, pembrolizumab ve nivolumab ile PD1 inhibitörü tedavisi umut verici sonuçlar göstermiştir (158). Allojenik kemik iliği transplantasyonu (veya eşleşen donörün bulunmadığı hastalarda otolog KİT) ile konsolidasyonun, KLL'in bu tedavisi zor komplikasyonunda sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Adriamisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin (ABVD) ile tedavi, KLL'nin Hodgkin transformasyonu olan hastalar için standart bakım olmaya devam etmektedir. KLL'de Hodgkin transformasyonunun sonuçları DLBCL transformasyonu gelişen hastalardan daha iyi olsa da, bu hastalar de novo Hodgkin lenfoması olan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha kötüdür (164).

Otoimmün sitopeniler KLL hastalarında %5–10 görülür (en yaygın olarak otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopeni) (165). Önemli KLL tümör yükünün yokluğunda, bunlar kortikosteroidler veya tek ajan rituksimab ile tedavi edilmelidir. KLL tedavisinin endike olduğu veya otoimmün sitopenilerinin birinci basamak tedaviye dirençli olduğu hastalarda KLL

hastalarının tedavisine yönelik genel yaklaşım izlenmelidir. Fludarabin (tek ajan olarak) KLL'de hemolitik anemiyi alevlendirebilir ve OİHA öyküsü olan hastalarda bundan kaçınılmalıdır. OİHA öyküsü olan KLL hastalarında FCR dikkatli kullanılmalıdır, ancak bu tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. KLL'deki otoimmün sitopenilerin tedavisinde ibrutinib kullanımı hakkında sınırlı bilgi vardır (klinik çalışmaların büyük çoğunluğu kontrolsüz otoimmün sitopenili hastaları hariç tuttuğundan), ancak bunu yapmanın güvenli olabileceğine dair yeni kanıtlar vardır (166).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yapıldı. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 6 Ocak 2021 tarih ve 2021-1/9 no'lu kararı ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

3.2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde 1 Ocak 2010 – 1 Ocak 2020 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi yetişkin Hematoloji BD KLL tanısı olan 217 hastanın hastane bilgi sistemindeki dosyalarından elde edilen verilerin retrospektif değerlendirilmesi planlandı. Hastaların demografik, etiyolojik özellikler, risk faktörleri, başvuru ve laboratuvar bulguları (hemogram, LDH, beta-2 mikroglobulin), teşhis ve tedavi özellikleri değerlendirildi.

3.3. İstatistik Yöntemi

Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi verileri retrospektif olarak incelendi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Sürekli değişkenler medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edildi. Kategorik değişkenler ise n (%) ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson Ki-Kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Yaşam analizi karşılaştırmalarında ise Kaplan Meier (Log Rank) testi kullanıldı. Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics Version 26.0 programında değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde tip 1 hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 217 hastanın 121'i erkek (%55,8), 62'si kadın (%44,2) olup, tanı anı medyan yaş 62 dir. Başvuru anındaki medyan ECOG skoru 1 olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri Tablo-3'te verilmiştir.

Tablo 3: Hastaların demografik verileri

	N=217
TANI YAŞI	62(32-87)
CİNSİYET	
ERKEK	121(%55,80)
KADIN	96(%44,20)
TANI ANI ECOG	1(0-3)

Veriler medyan(minimum-maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların tanı anı klinik durumu incelendiğinde 167 hastada (%77) başvuru anında klinik semptom yoktu, 20 hastada (%9,2) yaygın lap, 3 hasta da (%1,4) ateş, 5 hasta (%2,3) bakteriyel enfeksiyon, 4 hastada (%1,8) OIHA ve 17 hastada (%7,8) halsizlik gözlenmiştir. Çalışmaya katılan hastaların tanı anı klinik durumları Tablo-4'de verilmiştir.

Tablo 4: Tanı anı klinik durum

KLİNİK DURUM	n=217
ASEMPTOMATİK	167(%77)
ATEŞ	3(%1,4)
YAYGIN LAP	20(%9,2)
BAKTERİYEL ENFEKSİYON	5(%2,3)
OIHA	4(%1,8)
ITP	1(%0,5)
EKSTRAHEMATOPOETİK TUTULUM	0(%0)
HALSİZLİK	17(%7,8)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların tanı anı medyan laboratuvar değerleri

incelendiğinde Hg değeri 13,10 g/dl (3,90-16,30), lökosit 26100 mm³ (1940-830000), trombosit 197700 mm³ (18900-463000), lenfosit 20400 mm³ (1420-605000), Ldh değeri 193 U/L (114-179), sedimantasyon 10,5 mm/s (2-72), beta-2 mikroglobulin 2,6 mg/L (1-8,80) olduğu saptandı. Çalışmaya katılan hastaların tanı anı medyan laboratuvar değerleri Tablo-5'te verilmiştir.

Tablo 5: Tanı Anı Laboratuvar Değerleri

LABORATUVAR PARAMETRESİ	MEDİAN DEĞER
HB(G/DL)	13,10(3,9-16,3)
LÖKOSİT(MM ³)	26100(1940-830000)
TROMBOSİT(MM ³)	197700(18900-463000)
LENFOSİT (MM ³)	20400(1420-605000)
LDH(U/L)	193(114-719)
SEDİMANTASYON	10,5(2-72)
BETA-2 MİKROGLOBULİN(MG/L)	2,6(1-8,8)

Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

Hastaların başlangıç Rai ve Binet evrelemesi Tablo-6'da verilmiştir. Rai evrelemesi incelendiğinde, 217 hastanın 16'ı evre 0 (%7,40), 164 hasta evre 1 (%75,6), 22 hasta evre 2 (%10,1), 7 hasta evre 3 (%3,2), 8 hasta evre 4 (%3,7) olarak saptanmıştır. Hastaların başlangıç Binet evrelemesi incelendiğinde, 217 hastanın 182'si evre A (%83,9), 22 hasta evre B (%10,1), 13 hasta evre C (%6) olarak saptanmıştır.

Tablo 6: Tanı anı evreleme (Rai/Binet)

Tanı anı evreleme	n=217
Rai	
0	16(%7,4)
1	164(%75,6)
2	22(%10,1)
3	7(%3,2)
4	8(%3,7)
Binet	
A	182(%83,9)
B	22(%10,1)
C	13(%6)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların tanı anı genetik durumları Tablo-7’de verilmiştir. Burada hastaların p53, 13q delesyonu ve 11q delesyonu incelenmiştir. Seksen üç hastanın (%38,2) p53’ne bakılmamış, 10 hastanın (%4,6) p53’ü pozitif, 124 hastanın (%57,1) p53’ü negatif olduğu saptanmıştır. Hastaların başlangıçtaki 13q delesyonuna bakıldığında 140 hastanın (%64,5) bakılmamış, 16 hastanın (%7,4) 13q delesyonu pozitif, 61 hastanın (%28,1) 13q delesyonu negatiftir. Başlangıçtaki 11q delesyonuna bakıldığında 194 hastanın (%89,4) bakılmamış, 23 hastanın (%10,6) 11q delesyonu negatif olarak saptanmıştır. Hiçbir hastada 11q delesyon pozitifliği saptanmamıştır.

Tablo 7: Tanı anı genetik durum

	n=217
p53	
<i>Bakılmamış</i>	83(%38,3)
<i>Pozitif</i>	10(%4,6)
<i>Negatif</i>	124(%57,1)
13q delesyonu	
<i>Bakılmamış</i>	140(%64,5)
<i>Pozitif</i>	16(%7,4)
<i>Negatif</i>	61(%28,1)
11q delesyonu	
<i>Bakılmamış</i>	194(%89,4)
<i>Pozitif</i>	0(%0)
<i>Negatif</i>	23(10,6)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

Çalışmaya katılan 217 hastanın 6 tanesinde Richter transformasyonu görüldü. Richter transformasyonu görülen 6 hastanın 2 tanesinde p53 pozitif olarak saptandı. Richter transformasyonu ve p53 mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü ($p=0,032$). Hastaların p53 ve Richter transformasyonu arasındaki ilişki Tablo-8’de verilmiştir.

Tablo 8: p53- Richter tranformasyonu arasındaki ilişki

p53 durumu	Richter transformasyonu var	Richter transformasyonu yok	Toplam (n=209)	p değeri
p53 Bakılmamış	1(%1,3)	77(%98,7)	78(%37,3)	0,032 ^a
p53 Pozitif	2(%20)	8(%80)	10(%4,8)	
p53 Negatif	3(%2,5)	118(%97,5)	121(%57,9)	

a: Fisher's exact test

Çalışmaya katılan hastaların beta-2 mikroglobulin değerleri ile Richter transforması arasındaki ilişki incelendiğinde Beta-2 mikroglobulin ve Richter transformasyonu arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p=0,303$). Richter transformasyonu olan 4 hastanın beta-2 mikroglobulin değeri yüksekti, 2 hastanın beta-2 mikroglobulin değerine bakılmamıştı (Tablo-9).

Tablo 9: Beta2- Richter tranformasyonu arasındaki ilişki

$\beta 2$ Mikroglobulin	Richter transformasyonu var	Richter transformasyonu yok	Toplam(n=6)	p değeri
$\beta 2$ Mikroglobulin > 2,3 mg/L	4(%4,7)	81(%95,3)	85(%67,5)	0,303 ^a
$\beta 2$ Mikroglobulin <2,3 mg/L	0(%0)	41(%100)	41(%32,5)	

a: Fisher's exact test

Çalışmaya katılan hastaların LDH ve Richter transformasyonu arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. LDH ≥ 243 U/L olan 35 hastadan (%19,70) 2'de (%5,70) Richter transformasyonu gerçekleşmiş, LDH <243 U/L olan 143 hastanın (%80,30) 3'de (%2,10) Richter transformasyonu gerçekleşmiştir ($p=0,255$) (Tablo-10).

Tablo 10: LDH- Richter tranformasyonu arasındaki ilişki

LDH	Richter transformasyonu var	Richter transformasyonu yok	Toplam (n=178)	p değeri
LDH ≥ 243 U/L	2(%5,7)	33(%94,4)	35(%19,7)	0,255 ^a
LDH < 243 U/L	3(%2,1)	140(%97,9)	143(%80,3)	

a: Fisher's exact test

Splenomegali ve Kemik İliği morfolijisine bakıldığında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur. Splenomegalisi olan 36 hastanın 18'de (%50) Kİ Diffüz tutulumu, 13'de (%36,10) Kİ yapılmamış, 2'de (%5,60) Kİ İnterstisyel, 3'de (%8,30) Kİ Diffüz ve İnterstisyel tutulum paterni mevcuttu ($p < 0,001$) (Tablo-11).

Tablo 11: Splenomegali-Kemik İliği Tutulumu arasındaki ilişki

Splenomegali durumu	Kİ yapılmamış	Kİ- Diffüz tutulum	Kİ- İnterstisyel Tutulum	Kİ Diffüz ve İnterstisyel Tutulum	p değeri
Splenomegali var	13(%36,1)	18(%50)	2(%5,6)	3(%8,3)	<0,001 ^a
Splenomegali yok	148(%82,2)	0(%0)	27(%15)	5(%2,8)	

a: Pearson Ki- Kare testi

217 hastanın 80'i (%36,40) tedavi alırken, 137'i (%63,60) tedavi almamıştır (Tablo-12).

Tablo 12: Tedavi alma durumları

Tedavi alma durumları	n=217
Tedavi alan	79(%36,4)
Tedavi almayan	138(%63,6)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

Tedavi alan hastalarda tedavi başlama endikasyonlarına bakıldığında 30 hasta (%38) yüksek lenfosit ikileme zamanı nedeni, 40 hasta (%50,60) hastalık evresinin ilerlemesi nedeni, 3 hasta (%3,80) standart tedavilere yanıt vermeyen Otoimmün Hemolitik Anemi nedeni, 2 hasta (%2,60) standart tedavilere yanıt vermeyen İmmüntrombositopeni nedeni tedavi başlanmıştır (Tablo-13).

Tablo 13: Tedavi alanlarda tedavi başlama endikasyonları

Tedavi başlama endikasyonları	n=79
Yüksek LDT	30(%38)
OIHA	3(%3,80)
Splenomegali	1(%1,30)
Derin Anemi	1(%1,30)
Trombositopeni	2(%2,50)
ITP	2(%2,60)
Evre 3-4 KLL	40(%50,60)

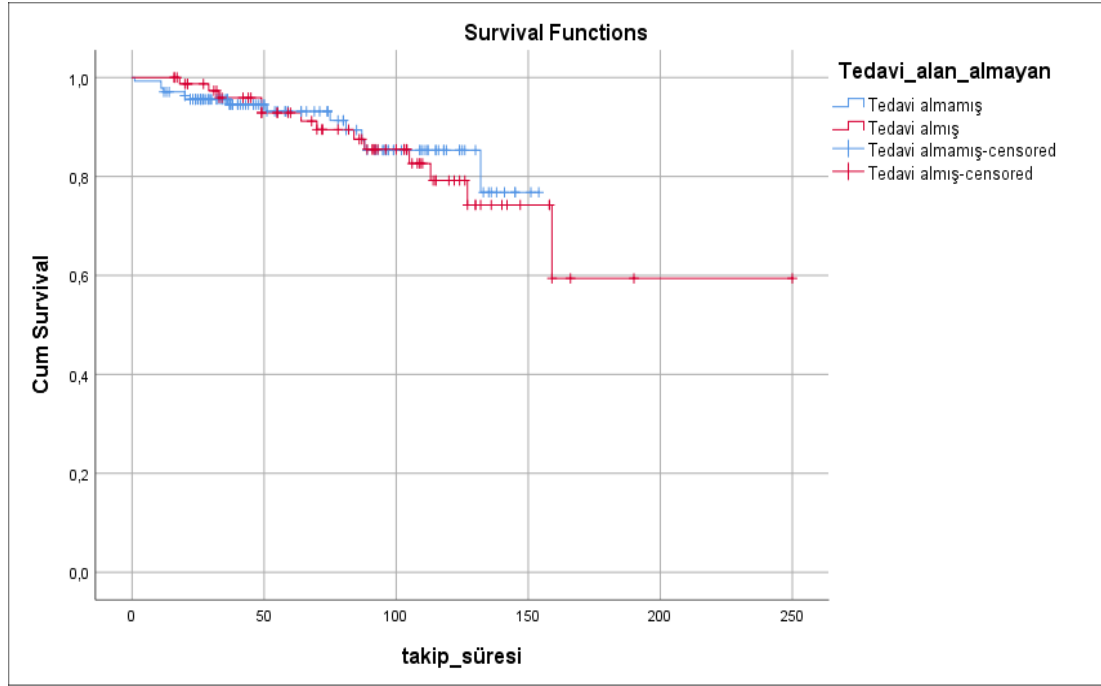
Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

Tedavi alan hastalarda sağ kalım durumu tedavi almayanlarla kıyaslandığında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Çalışmaya katılan 217 hastanın 80 tanesi (%36,80) tedavi almış, 137 tanesi (%62,20) tedavi almamıştır. Tedavi alan 80 hastanın 13 tanesi (%16,20) exitus olmuş, 67 tanesi sağdır (%83,80). Tedavi almayan 137 hastanın 13 tanesi (%9,50) exitus olmuş, 124 tanesi (%90,50) sağdır (p=8,02) (Tablo-14) (Şekil 3).

Tablo 14: Tedavi durumu-Sağ kalım ilişkisi

Tedavi durumu	Exitus var	Sağ	n=217	p değeri
Tedavi Alan	13(%16,20)	67(%83,80)	80(%36,80)	0,802 ^a
Tedavi Almayan	13(%9,50)	124(%90,50)	137(%63,20)	

a: Kaplan Meier testi(Log Rank)



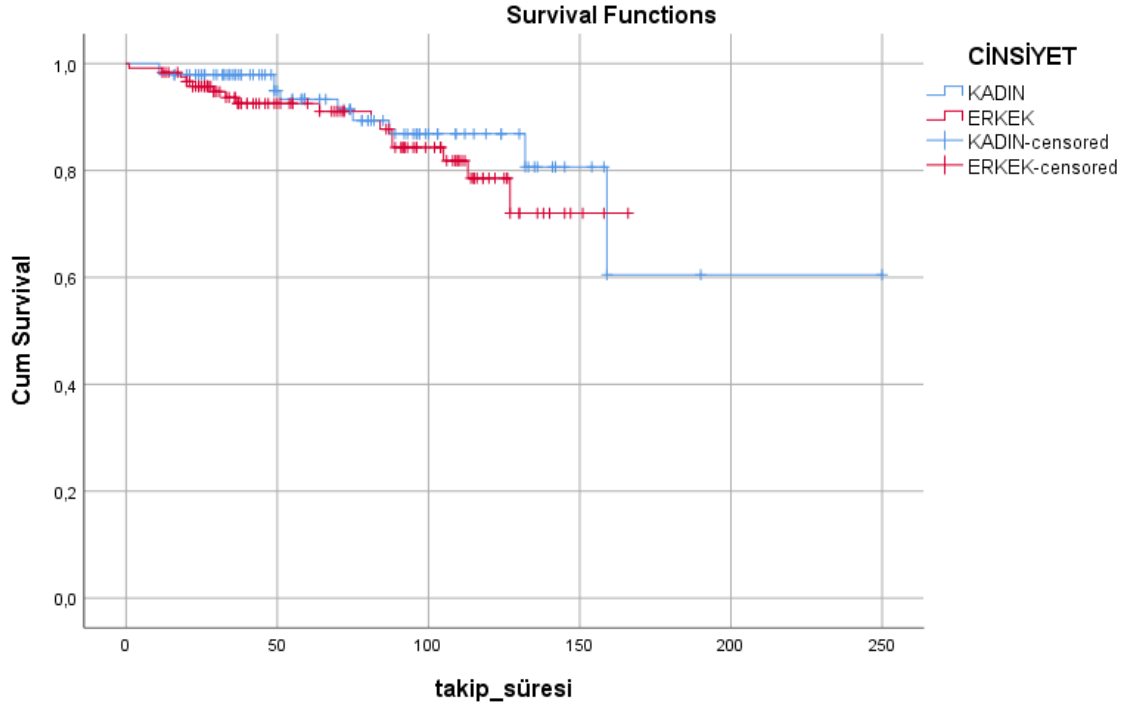
Şekil 3: Tedavi alan ve almayan grupta sağ kalım durumu

Cinsiyet ve sağ kalım ilişkisine bakıldığında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışmaya katılan 96 kadın (%44,20) hastanın 10 tanesi (%10,40) exitus olmuş, 86 tanesi (%89,60) sağdır. Çalışmaya katılan 121 hasta (%55,80) erkek hastanın 16 tanesi (%13,20) exitus olmuş, 105 tanesi (%86,80) sağdır (p=0,381) (Tablo-15) (Şekil 4).

Tablo 15: Cinsiyet-Sağ kalım ilişkisi

Cinsiyet	Exitus var	Sağ	n=217	p
Kadın	10(%10,40)	86(%89,60)	96(%44,20)	0,381 ^a
Erkek	16(%13,20)	105(%86,80)	121(%55,80)	

a: Kaplan Meier testi(Log Rank)



Şekil 4: Cinsiyet ve sağ kalım ilişkisi

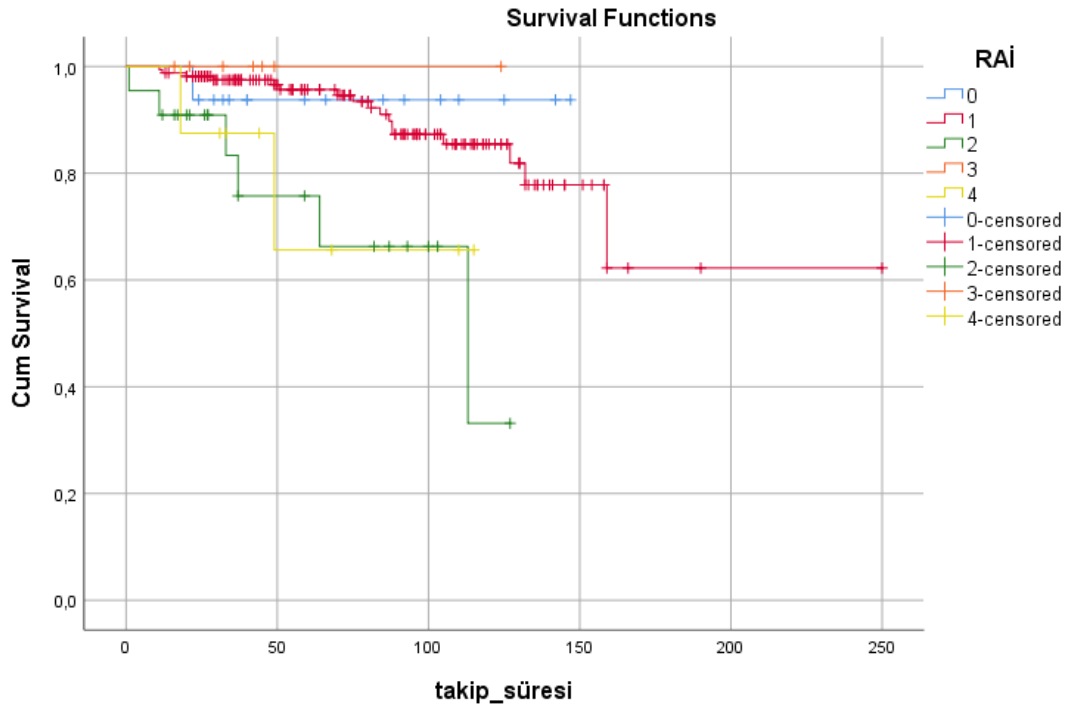
Tanı anı Rai ve Binet evresiyle sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulundu, hastaların evreleri yükseldikçe sağ kalımda düşme izlendi. Rai için $p=0,004$, Binet için $p=0,001$ (Tablo-16). Tanı anı Rai evre 0 olan 16 hastanın 1 tanesi (%6,20) exitus olmuş, 15 tanesi (%93,80) sağdır. Rai evre 1 olan 164 hastanın 17 tanesi (%10,40) exitus olmuş, 147 tanesi (%89,60) sağdır. Rai evre 2 olan 22 hastanın 6 tanesi (%27,27) exitus olmuş, 16 tanesi (%72,70) sağdır. Rai evre 3 olan 7 hastanın tümü exitus olmuştur. Rai evre 4 olan 8 hastanın 2 tanesi (%25) exitus olmuş, 6 tanesi (%75) sağdır.

Binet evre A olan 182 hastanın 18 tanesi (%9,90) exitus olmuş, 164 tanesi (%90,10) sağdır. Binet evre B olan 22 hastanın 6 tanesi (%27,27) exitus olmuş, 16 tanesi (%72,70) sağdır. Binet evre C olan 13 hastanın 2 tanesi (%15,40) exitus olmuş, 11 tanesi (%84,60) sağdır.

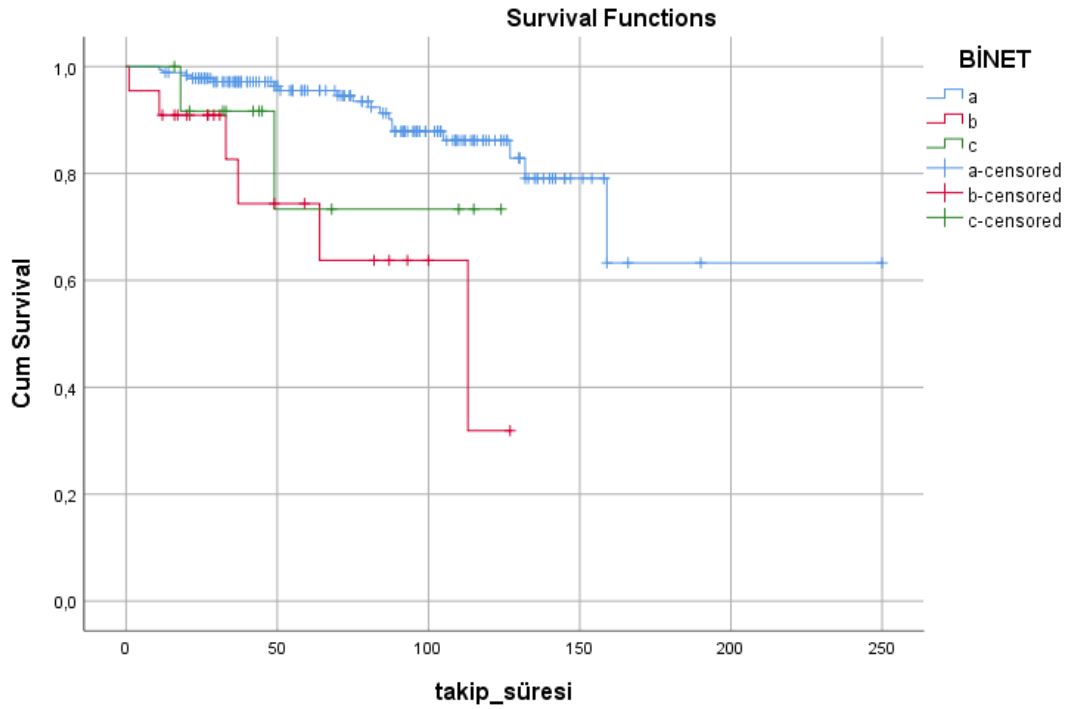
Tablo 16: Tanı anı evreleme (Rai/Binet)-Sağ kalım ilişkisi

Tanı anı evreleme	Exitus var	Sağ	n=217	p değeri
Rai				
0	1(%6,20)	15(%93,80)	16	0,004 ^a
1	17(%10,40)	147(89,60)	164	
2	6(%17,30)	16(%72,70)	22	
3	0(%0)	7(%100)	7	
4	2(%25)	6(%75)	8	
Binet				0,001 ^a
A	18(%9,90)	164(%90,10)	182	
B	6(%27,30)	16(%72,70)	22	
C	2(%15,40)	11(%84,60)	13	

a: Kaplan Meier testi(Log Rank)



Şekil 5: Rai evreleme skoru ve sağ kalım arasında ilişki



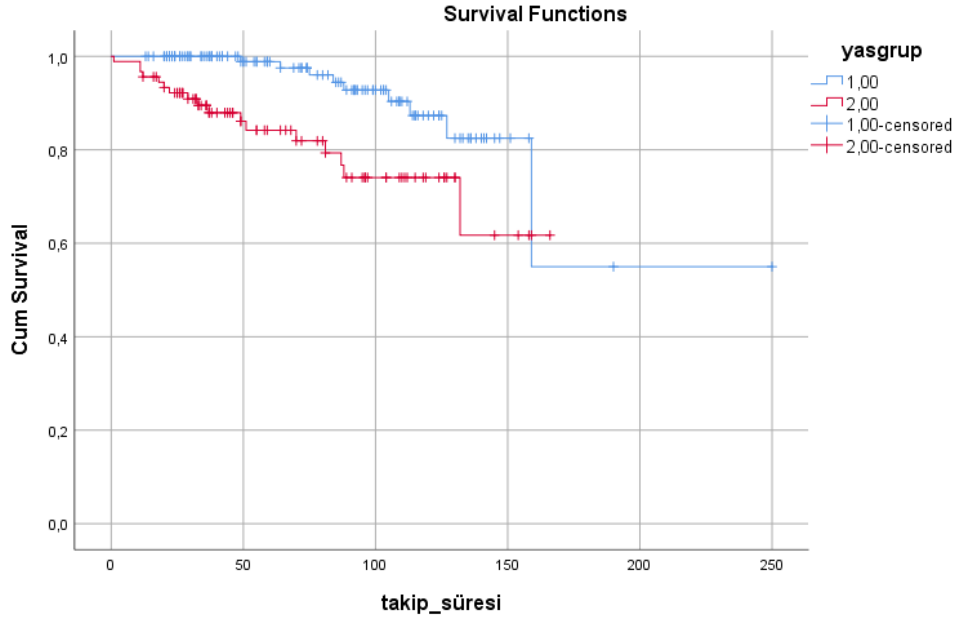
Şekil 6: Binet evreleme skoru ve sağ kalım arasında ilişki

Yaş ve sağ kalım arasında ilişkiye bakıldığında anlamlı istatistiksel ilişki görülmüştür ($p=0,002$). Çalışmamıza katılan 65 yaştan küçük 126 hastanın (%58,1) 9 tanesi (%7,10) exitus olmuş, 117 tanesi (%92,90) sağdır. Çalışmamıza katılan 65 yaştan büyük 91 hastanın (%41,9) 74 tanesi (%81,30) exitus olmuş, 17 tanesi (%18,70) sağdır (Tablo-17) (Şekil 6).

Tablo 17: Yaş-Sağ kalım ilişkisi

Yaş	Exitus var	Sağ	n=217	p değeri
<65 (grup1)	9(%7,10)	117(%92,90)	126 (%58,1)	0,002 ^a
>65 (grup2)	74(%81,30)	17(%18,70)	91 (%41,9)	

a: Kaplan Meier testi(Log Rank)



Şekil 7: Yaş ve sağ kalım arasında ilişki

65 yaş altı hastaların ilk seçim tedavilerine bakıldığında RFC alan hastaların median PFS değeri 37,5 ay (min. 5 ay, max. 92 ay) olmuş olub, OS değeri 54,5 aydır (min. 5 ay, max. 106 ay). 65 yaş altı 2. Seçim tedavilere bakıldığında R-BENDA alan hastaların median PFS değeri 27 ay (min. 6 ay, max. 44 ay), median OS değeri 27 aydır (min. 6 ay, max. 44 ay). 65 yaş altı R-BENDA alan 7 hastanın (%100) tümünde nüks izlenmemiştir. 65 yaş altı 4 hastaya İbrutinib başlanmış, median PFS değeri 28 ay (min. 8 ay, max. 58 ay), median OS değeri 31 aydır (min. 8 ay, max 100 ay).

65 yaş üstü hastalar incelendiğinde ilk seçenek tedavi klorambusil alan hastaların median PFS değeri 5 ay (min. 2 ay, max. 8 ay), median Os değeri 36 aydır (min. 3 ay, max. 114 ay). 65 yaş üstü Obinutuzumab alan hastaların median PFS değeri 16 ay (min. 13, max. 19 ay), median OS değeri 18 aydır (min. 18 ay, max 19 ay). 65 yaş üstü R-BENDA alan hastaların median PFS değeri 11 ay (min.7 ay, max. 25 ay), median OS değeri 11 aydır (min. 7 ay, max. 25 ay). R-BENDA alan 5 hastanın tümünde nüks izlenmemiştir. 65 yaş üstü İbrutinib alan hastaların median PFS değeri 10 ay (min. 2, max. 18 ay), median OS değeri 10 aydır (min. 2, max. 18 ay). İbrutinib alan 2 hastanın tümünde nüks izlenmemiştir.

5. TARTIŞMA

Batı ülkelerinde en sık görülen erişkin tip lösemi türü KLL'dir. Yılda yaklaşık 100000 kişiye yeni KLL tanısı konulmaktadır. İnsidans yaşla birlikte artar, hastaların %70'inden fazlası 65 yaşından sonra teşhis edilir. Ortalama tanı yaşı 72 olmasına rağmen son yıllarda KLL daha genç yaşlarda teşhis edilmektedir. KLL'den kadınlardan daha sık etkilenir, erkek kadın oranı 1,5:2,1 dir (3). Çalışmamıza alınan 217 hastanın 121'i erkek (%55,80), 62'si kadın (%44,20) olup, tanı anı medyan yaş 62'dir.

Yapılan çalışmalarda KLL hastalarında OİHA %10, İTP %1-5 arsında görülmektedir (167). Bizim çalışmaya katılan hastaların tanı anı klinik durumu %1,80 OİHA izlenmiştir. KLL hastaları genelde rutin hemogram testlerinde yakalanır ve hastaların büyük çoğunluğu tanı anında asemptomatiktir. Yapılan bir çalışmada asemptomatik hasta %80 oranında izlenmektedir (168). Bizim çalışmamızda başvuru anında asemptomatik hastalar %77 olup literatür ile uyumludur. Diğer başvuru şekilleri incelendiğinde %9,20 hastada yaygın lap, %1,40 hastada ateş, %2,30 hastada bakteriyel enfeksiyon ve %7,80 hastada halsizlik gözlenmiştir. KLL hastalarında otoimmün süreçlerle ilişkili olarak literatürde nadir olarak pur red cell apalaziler, izole granulositopeniler de görülebilmektedir. Ancak bizim olgularımızda rastlanmamıştır.

Çalışmamıza katılan hastaların tanı anı medyan laboratuvar değerleri incelendiğinde median lökosit 26100 mm^3 , median trombosit 197700 mm^3 , lenfosit 20400 mm^3 , median LDH değeri 193 U/L, median sedimantasyon 10,5 mm/s, median beta-2 mikroglobulin 2,6 mg/L'dir olduğu saptandı.

Evrelemeye göre değerlendirildiğinde hastalarımız düşük riskli Rai (evre 0 Rai) %16, orta risk grup (Rai evre 1 ve 2) %85,6 ve son olarak yüksek riskli grup (Rai evre 3 ve 4) %6,9 olarak saptanmıştır, Rai ve ark. araştırmasında düşük riskli grup %31, orta riskli grup %61 ve yüksek riskli grup %8 olarak saptanmıştır (169). Çalışmamızda Binet evrelemesine bakıldığında evre A %83,9 olarak, evre B %10,10 ve evre C %6 olarak saptanmıştır. Literatürde ise Binet evre A %55, evre B %30, evre C %15 olarak saptanmıştır

(119).

Kromozom 13'ün uzun kolundaki, özellikle 13q14 bandını (del 13q14) içeren mutasyonlar, tüm vakaların %55'inde meydana gelir, KLL'de en sık gözlenen sitogenetik sapmayı temsil eder (170). TP53 mutasyonları, KLL hastalarının %4-37'sinde bulunur ve bir dizi çalışmada çok kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (171). Kromozom 11 del(11q)'in uzun kolunun delesyonları, ileri evre hastalığı olan kemoterapi görmemiş hastaların %25'inde ve erken evre hastalığı olan hastaların %10'unda bulunabilir (172). Bizim araştırmamızda hastaların p53, 13q delesyonu ve 11q delesyonu incelenmiştir. Çalışmamızda p53'ü pozitifliği %4,60 olarak saptanmış olup literatür ile uyumludur. Hastaların başlangıçtaki 13q delesyonuna bakıldığında %7,40 13q delesyonu pozitifliği saptanmış, %28,10 hastanın 13q delesyonu negatif olup, %74,6 hastada bakılmamıştır. Başlangıçtaki 11q delesyonuna bakıldığında 89,40 bakılmamış, %10,60 11q delesyonu negatif olarak saptanmıştır. Hiçbir hastada 11q delesyon pozitifliği saptanmamıştır.

Tek merkezli yapılan bir çalışmada Richter Transformasyonu prevalansı %2-%10 arasında bulunulmuştur. Aynı çalışmada RT ve LDH arasında anlamlı ilişki bulunulmamıştır (173). Çalışmamızda değerlendirilen KLL hastalarının %2'de (n=217) Richter Transformasyonu izlenmiştir. Bizim çalışmamıza katılan hastaların LDH ve Richter transformasyonu arasında literatüre uygun olarak anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. LDH 243 U/L olan 35 hastadan (%19,70) 2'de (%5,70) Richter transformasyonu gerçekleşmiş, LDH <243 U/L olan 143 hastanın (%80,30) 3'de (%2,10) Richter transformasyonu gerçekleşmiştir (p=0,255). Richter transformasyonu görülen 6 hastanın 2 tanesinde p53 pozitif olarak saptandı. Richter transformasyonu ve p53 mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü (p=0,032). Çalışmamıza katılan hastaların beta-2 mikroglobulin değerleri ile Richter transformasyonu arasındaki ilişki incelendiğinde Beta-2 mikroglobulin ve Richter transformasyonu arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır (p=0,303).

Kemik iliği morfolojisine bakıldığında, Kİ morfolojisi ve ileri evre hastalık arasında literatürde ilişki bulunulmuştur. İleri evre hastalıkta Kİ Diffüz

tutulum paterni mevcuttu (174). Bizim çalışmamızda splenomegali ve Kemik İliği morfolijisine bakıldığında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur. Splenomegalisi olan 36 hastanın 18'de (%50) Kİ Diffüz tutulumu, 13'de (%36,10) Kİ yapılmamış, 2'de (%5,60) Kİ İnterstisyel, 3'de (%8,30) Kİ Diffüz ve İnterstisyel tutulum paterni mevcuttu ($p<0,001$).

Hastaların önemli bir kısmı yaşamları boyunca hastalık progresyonu yaşamazlar ve sonuç olarak hiçbir zaman tedaviye ihtiyaç duymazlar. Bununla birlikte, hastaların bir kısmı, aktif KLL nedeniyle sonunda tedaviye ihtiyaç duyarlar. Aktif hastalığın tezahürü, B semptomları (kilo kaybı, ateş ve gece terlemeleri) ve yorgunluk gibi yapısal semptomları ve/veya ilerleyici lenfositoz, sitopeniler (anemi ve trombositopeni), tekrarlayan enfeksiyonlar, lenfadenopati ve splenomegali gibi hastalık aktivitesinin klinik belirtilerini içerebilir. Anemi ve/veya trombositopeni, hacimli hastalık veya yapısal semptomlar geliştiğinde tedaviye başlanması önerilir. Otoimmün komplikasyonlar, özellikle otoimmün sitopeniler ve büyük lenf nodları, splenomegali veya kısa lenfosit ikileme zamanı süresi (6 aydan kısa lenfosit ikileme zamanı) olan semptomatik lenfadenopati gelişimi, KLL tedavisini başlatmak için ek endikasyonlardır (175). Bizim çalışmamızdaki hastaların %36,40 tedavi alırken, %63,60 tedavi almamıştır. Tedavi alan hastaların %16,20'si exitus olmuş, %83,80 sağdır. Tedavi almayan hastaların %9,50 exitus olmuş, %90,50 sağdır. Tedavi alan hastalar ve tedavi almayan hastaların sağkalımları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmemiştir. KLL'de erken evrelerde tedavi almanın sağkalım üzerine anlamlı etkisi yoktur ve erken evre KLL'de gereksiz tedavilerden kaçınılması gerekmektedir. Tedavi alan hastalarda tedavi başlama endikasyonlarına bakıldığında %38 yüksek lenfosit ikileme zamanı nedeni, %50,60 hastalık evresinin ilerlemesi nedeni, %3,80 standart tedavilere yanıt vermeyen Otoimmün Hemolitik Anemi nedeni, %2,60 standart tedavilere yanıt vermeyen İmmüntrombositopeni nedeni tedavi başlanmıştır.

Çalışmamıza katılan 96 kadın hastanın %10,40 exitus olmuş, %89,60 sağdır. Çalışmaya katılan 121 hastanın %55,80 erkek hastanın %13,20 exitus olmuş, %86,80) sağdır ($p=0,381$). Cinsiyet ve sağkalım üzerinde anlamlı ilişki bulunulmamıştır.

KLL'de Rai ve Binet evreleme sistemiyle median yaşam süresi ve mortalite arasında ilişki mevcuttu. Literatürde hastalık evresi yükseldikçe median sağkalımın düştüğü görüldü (176). Çalışmamızda yer alan hastaların tanı anı Rai ve Binet evresiyle sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulundu, hastaların evreleri yükseldikçe sağ kalımda düşme izlendi. Tanı anı Rai evre 0 olan 16 hastanın %6,20 exitus olmuş, %93,80 sağdır. Rai evre 1 olan 164 hastanın %10,40 exitus olmuş, %89,60 sağdır. Rai evre 2 olan 22 hastanın %17,30 exitus olmuş, %72,70 sağdır. Rai evre 3 olan 7 hastanın tümü exitus olmuştur. Rai evre 4 olan 8 hastanın %25 exitus olmuş, %75 sağdır (Rai için $p=0,004$). Binet evre A olan 182 hastanın %9,90 exitus olmuş, %90,10 sağdır. Binet evre B olan 22 hastanın %27,70 exitus olmuş, %72,70 sağdır. Binet evre C olan 13 hastanın %15,40 exitus olmuş, %84,60 sağdır (Binet için $p=0,001$).

Çeşitli biyolojik ve genetik belirteçler ek prognostik bilgi sağlar. Kromozom 17'nin kısa kolunun (del17p) delesyonları ve/veya TP53 gen mutasyonları, kemoimmünoterapiye direnci ve hedefe yönelik tedavilerin çoğunda daha kısa bir ilerleme süresini öngörür. KLL uluslararası prognostik indeks, KLL hastalarının farklı risk gruplarını belirlemek için genetik, biyolojik ve klinik değişkenleri birleştirir.

Yapılan bir çalışmada fiziksel uygunluğu iyi olan 408 hasta RFS tedavisi aldı. RFS tedavisinde ORR %92,8, tam yanıt %44,5 saptandı. 2 yılda PFS, RFS için %76,6'dır. RFS tedavisinde en sık yan etki grade 3 ve 4 nötropeni ile ilişkiliydi (RFS %34). Tedaviye bağlı ölüm oranı RFS 'de %2,0 meydana geldi. Moleküler sitogenetik dahil olmak üzere prognostik faktörlerin sistematik bir analizi, çoğu prognostik alt grup için uygulanan FCR'nin olumlu etkisinin olduğunu gösterdi. Ancak RFS, 17p delesyonu olan hastaların sağkalımını iyileştirmedi (177). Bizim çalışmamızda 65 yaş altı hastaların ilk seçim tedavilerine bakıldığında RFC alan hastaların median PFS değeri 37,5 ay olmuş olub, OS değeri 54,5 aydır.

KLL hastalarında 2. seçim tedavi olarak kullanılan R-BENDA rejimi için literatürde ORR %59,0 saptanmıştır. Hastaların %9 tam yanıt elde edildi. 24 aylık medyan takip süresinden sonra medyan olaysız sağkalım 14,7 aydı (177). Çalışmamızda 65 yaş altı 2. Seçim tedavilere bakıldığında R-BENDA

alan hastaların median PFS değeri 27 ay, median OS değeri 27 aydır. 65 yaş altı R-BENDA alan 7 hastanın (%100) tümünde nüks izlenmemiştir. 65 yaş altı 4 hastaya İbrutinib başlanmış, median PFS değeri 28 ay, median OS değeri 31 aydır.

65 yaş üstü hastalar incelendiğinde ilk seçenek tedavi klorambusil alan hastaların median PFS değeri 5 ay (min. 2 ay, max. 8 ay), median OS değeri 36 aydır. 65 yaş üstü Obinutuzumab alan hastaların median PFS değeri 16 ay, median OS değeri 18 aydır. 65 yaş üstü R-BENDA alan hastaların median PFS değeri 11 ay, median OS değeri 11 aydır. R-BENDA alan 5 hastanın tümünde nüks izlenmemiştir. 65 yaş üstü İbrutinib alan hastaların median PFS değeri 10 ay, median OS değeri 10 aydır. İbrutinib alan 2 hastanın tümünde nüks izlenmemiştir.

Sonuç olarak KLL erişkinlerde en sık görülen lösemi türü olup hem genetik ve moleküler yenilikler hem de hedefe yönelik gelişen tedavi seçenekleri açısından önemini korumaktadır. KLL hastalarında geliştirilmiş prognostik belirteçler hem lenfadenopati, tam kan sayımı, organomegali gibi fizik muayenede kolay tespit edilen belirteçler hem de genetik modaliteler kullanılmakta ve tedavi başlama kararı açısından bu prognostik ve evreleme sistemleri uygulanmaktadır. Bizim hastanemize başvuran daha önce KLL tanısı almamış hastaların büyük çoğunluğu rastgele tam kan sayımında mutlak lenfosit sayısının yüksekliği ($>5000 \text{ mm}^3$) ile tanı almaktadır. KLL tanısı için kemik iliği biyopsi yapılması şart olmamakla birlikte, tutulum paternini belirlemek açısından yapılabilir. Asemptomatik hastalar 3-6 ay aralıklarla takip edilir. Genetik bozukluklar KLL hastalarında hem prognostik hem de 2. ve 3. seçim tedavilerini belirlemektedir. Hastanemizde ve literatürde en sık kullanılan tedavi rejimi RFC'dir. Çalışmamız Güney Marmara Bölgesi özellikleri ile, hastaneye başvuru, genel sağ kalım, tedavi başlama endikasyonları, tedavi ile ilişkili sağ kalım değerleri açısından ulusal ve uluslararası literatüre katkı sağlayabilme özenliğinde olduğu kanaatini oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kalil N, Cheson BD. Chronic Lymphocytic Leukemia. *Oncologist*. 1999;4(5):352–69.
2. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;104:169–82.
3. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2019;94(11):1266–87.
4. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 2018;391(10129):1524–37.
5. Ghia P, Caligaris-Cappio F. Monoclonal B-cell lymphocytosis: right track or red herring? *Blood*. 2012;119(19):4358–62.
6. Minden MD Von, Übelhart R, Schneider D, et al. Chronic lymphocytic leukaemia is driven by antigen-independent cell-autonomous signalling. 2012;489(7415):309–12.
7. Case DC. Clinical Staging of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219–34.
8. Visco C, Ruggeri M, Evangelista ML, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;111(3):1110–6.
9. Mauro FR, Foa R, Cerretti R, et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood*. 2000;95(9):2786–92.
10. Parikh SA, Leis JF, Chaffee KG, et al. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia: Natural history, clinical correlates, and outcomes. *Cancer*. 2015;121(17):2883–91.
11. Dearden C, Wade R, Else M, et al. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood*. 2008;111(4):1820-6.
12. Quiroga MP, Balakrishnan K, Kurtova A V, et al. B-cell antigen receptor signaling enhances chronic lymphocytic leukemia cell migration and survival: specific targeting with a novel spleen tyrosine kinase inhibitor, R406. *Blood*. 30;114(5):1029–37.
13. Guarini A, Chiaretti S, Tavoraro S, et al. BCR ligation induced by IgM stimulation results in gene expression and functional changes only in IgVH unmutated chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells. *Blood*. 2008;112(3):782–92.
14. Tavoraro S, Colombo T, Chiaretti S, et al. Increased chronic lymphocytic leukemia proliferation upon IgM stimulation is sustained by the upregulation of miR-132 and miR-212. *Genes, Chromosom Cancer*. 2015;54(4):222–34.
15. Pede V, Rombout A, Vermeire J, et al. CLL Cells Respond to B-Cell Receptor Stimulation with a MicroRNA/mRNA Signature Associated with MYC Activation and Cell Cycle Progression. *PLoS One*.

- 2013;8(4):e60275.
16. Bernal A, Pastore RD, Asgary Z, et al. Survival of leukemic B cells promoted by engagement of the antigen receptor. *Blood*. 2001;98(10):3050–7.
 17. Paterson A, Mockridge CI, Adams JE, et al. Mechanisms and clinical significance of BIM phosphorylation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;119(7):1726–36.
 18. Rozovski U, Wu JY, Harris DM, et al. Stimulation of the B-cell receptor activates the JAK2/STAT3 signaling pathway in chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood*. 2014;123(24):3797–802.
 19. Stevenson FK, Krysov S, Davies AJ, et al. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011;118(16):4313–20.
 20. Stevenson FK, Caligaris-Cappio F. Chronic lymphocytic leukemia: revelations from the B-cell receptor. *Blood*. 2004;103(12):4389–95.
 21. Thompson AA, Talley JA, Do HN, et al. Aberrations of the B-Cell Receptor B29 (CD79b) Gene in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1997;90(4):1387–94.
 22. Vuillier F, Dumas G, Magnac C, et al. Lower levels of surface B-cell-receptor expression in chronic lymphocytic leukemia are associated with glycosylation and folding defects of the μ and CD79a chains. *Blood*. 2005;105(7):2933–40.
 23. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2017;92(9):946–65.
 24. Van Bockstaele F, Verhasselt B, Philippé J. Prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia: A comprehensive review. *Blood Rev*. 2009;23(1):25–47.
 25. Eagle GL, Zhuang J, Jenkins RE, et al. Total Proteome Analysis Identifies Migration Defects as a Major Pathogenetic Factor in Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region (IGHV)-unmutated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Mol Cell Proteomics*. 2015;14(4):933–45.
 26. Ten Hacken E, Burger JA. Microenvironment dependency in Chronic Lymphocytic Leukemia: The basis for new targeted therapies. *Pharmacol Ther*. 2014;144(3):338–48.
 27. Tobin G, Söderberg O, Thunberg U, et al. VH3-21 gene usage in chronic lymphocytic leukemia - Characterization of a new subgroup with distinct molecular features and poor survival. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(2):221–8.
 28. Bomben R, Dal-Bo M, Benedetti D, et al. Expression of mutated IGHV3-23 genes in chronic lymphocytic leukemia identifies a disease subset with peculiar clinical and biological features. *Clin Cancer Res*. 2010;16(2):620–8.
 29. Herman SEM, Gordon AL, Hertlein E, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood*. 2011;117(23):6287–96.
 30. Acuto O, Cantrell D. T cell activation and the cytoskeleton. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:165-84.

31. Woyach JA, Johnson AJ, Byrd JC. The B-cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL. *Blood*. 2012;120(6):1175–84.
32. Kong GH, Bu JY, Kurosaki T, et al. Reconstitution of Syk function by the ZAP-70 protein tyrosine kinase. *Immunity*. 1995;2(5):485–92.
33. Chen L, Huynh L, Apgar J, et al. ZAP-70 enhances IgM signaling independent of its kinase activity in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;111(5):2685–92.
34. Chen L, Widhopf G, Huynh L, et al. Expression of ZAP-70 is associated with increased B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002;100(13):4609–14.
35. Pede V, Rombout A, Vermeire J, et al. Expression of ZAP70 in chronic lymphocytic leukaemia activates NF- κ B signalling. *Br J Haematol*. 2013;163(5):621–30.
36. Pepper C, Hewamana S, Brennan P, Fegan C. NF-kappaB as a prognostic marker and therapeutic target in chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncol*. 2009;5(7):1027-37.
38. Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood*. 2003;101(12):4944–51.
39. Castro JE, Prada CE, Loria O, et al. ZAP-70 is a novel conditional heat shock protein 90 (Hsp90) client: inhibition of Hsp90 leads to ZAP-70 degradation, apoptosis, and impaired signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2005;106(7):2506–12.
40. Deaglio S, Vaisitti T, Aydin S, et al. In-tandem insight from basic science combined with clinical research: CD38 as both marker and key component of the pathogenetic network underlying chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006;108(4):1135–44.
41. Deaglio S, Capobianco A, Bergui L, et al. CD38 is a signaling molecule in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood*. 2003;102(6):2146–55.
42. Deaglio S, Malavasi F. Chronic lymphocytic leukemia microenvironment: shifting the balance from apoptosis to proliferation. *Haematologica*. 2009;94(6):752–6.
43. Burger JA. Nurture versus nature: the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011(1):96-103.
44. Chiorazzi N. Implications of new prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. *Hematology*. 2012;2012(1):76–87.
45. Chen F, Castranova V, Shi X, et al. New Insights into the Role of Nuclear Factor- κ B, a Ubiquitous Transcription Factor in the Initiation of Diseases. *Clin Chem*. 1999;45(1):7–17.
46. Karin M, Cao Y, Greten FR, Li ZW. NF- κ B in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(4):301–10.
47. Hewamana S, Alghazal S, Lin T, et al. The NF- κ B subunit Rel A is associated with in vitro survival and clinical disease progression in chronic lymphocytic leukemia and represents a promising therapeutic target. *Blood*. 2008;111(9):4681–9.

48. Zaninoni A, Imperiali FG, Pasquini C, et al. Cytokine modulation of nuclear factor- κ B activity in B-chronic lymphocytic leukemia. *Exp Hematol*. 2003;31(3):185–90.
49. Romano MF, Lamberti A, Tassone P, et al. Triggering of CD40 Antigen Inhibits Fludarabine-Induced Apoptosis in B Chronic Lymphocytic Leukemia Cells. *Blood*. 1998;92(3):990–5.
50. Horie R, Watanabe M, Okamura T, et al. DHMEQ, a new NF- κ B inhibitor, induces apoptosis and enhances fludarabine effects on chronic lymphocytic leukemia cells. 2006;20(5):800–6.
51. Furman RR, Asgary Z, Mascarenhas JO, et al. Modulation of NF- κ B Activity and Apoptosis in Chronic Lymphocytic Leukemia B Cells. *J Immunol*. 2000;164(4):2200–6.
52. Teitell M, Damore MA, Sulur, et al. TCL1 oncogene expression in AIDS-related lymphomas and lymphoid tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(17):9809–14.
53. Nicholson KM, Anderson NG. The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy. *Cell Signal*. 2002;14(5):381–95.
54. Narducci MG, Pescarmona E, Lazzeri C, et al. Regulation of TCL1 expression in B- and T-cell lymphomas and reactive lymphoid tissues. *Cancer Res*. 2000;60(8):2095–100.
55. Bichi R, Shinton SA, Martin ES, et al. Human chronic lymphocytic leukemia modeled in mouse by targeted TCL1 expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(10):6955–60.
56. Herling M, Patel KA, Weit N, et al. High TCL1 levels are a marker of B-cell receptor pathway responsiveness and adverse outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;114(21):4675–86.
57. Palamarchuk A, Yan PS, Zanesi N, et al. Tcl1 protein functions as an inhibitor of de novo DNA methylation in B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL). 2012;109(7):2555–60.
58. Mansouri MR, Sevov M, Åleskog A, et al. IGHV3-21 gene usage is associated with high TCL1 expression in chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol*. 2010;84(2):109–16.
59. Alsagaby SA, Khanna S, Hart KW, et al. Proteomics-based strategies to identify proteins relevant to chronic lymphocytic leukemia. *J Proteome Res*. 2014;13(11):5051–62.
60. Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(9):647–56.
61. McCarthy BA, Boyle E, Xue PW, et al. Surface expression of Bcl-2 in chronic lymphocytic leukemia and other B-cell leukemias and lymphomas without a breakpoint t(14;18). *Mol Med*. 2008;14(9–10):618–27.
62. Otake Y, Soundararajan S, Sengupta, et al. Overexpression of nucleolin in chronic lymphocytic leukemia cells induces stabilization of bcl2 mRNA. *Blood*. 2007;109(7):3069–75.
63. Kitada S, Andersen J, Akar S, et al. Expression of Apoptosis-Regulating Proteins in Chronic Lymphocytic Leukemia: Correlations With In Vitro and In Vivo Chemoresponses. *Blood*. 1998;91(9):3379–89.
64. Marschitz I, Tinhofer I, Hittmair A, et al. Analysis of Bcl-2 Protein

- Expression in Chronic Lymphocytic Leukemia A Comparison of Three Semiquantitation Techniques. *Am J Clin Pathol*. 2000;113(2):219–29.
65. Pepper C, Thomas A, Terry H, et al. Antisense-mediated suppression of Bcl-2 highlights its pivotal role in failed apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1999;107(3):611–5.
 66. Campàs C, Cosiàlls AM, Barragán M, et al. Bcl-2 inhibitors induce apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells. *Exp Hematol*. 2006;34(12):1663–9.
 67. Gandhi V, Balakrishnan K, Chen LS. Mcl-1: the 1 in CLL. *Blood*. 2008;112(9):3538–40.
 68. Johnston JB, Paul JT, Neufeld NJ, et al. Role of myeloid cell factor-1 (Mcl-1) in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(10):2017–27.
 69. Pedersen IM, Kitada S, Leoni L, et al. Protection of CLL B cells by a follicular dendritic cell line is dependent on induction of Mcl-1. *Blood*. 2002;100(5):1795–801.
 70. Petlickovski A, Laurenti L, Li X, et al. Sustained signaling through the B-cell receptor induces Mcl-1 and promotes survival of chronic lymphocytic leukemia B cells. *Blood*. 2005;105(12):4820–7.
 71. Longo PG, Laurenti L, Gobessi S, et al. The Akt/Mcl-1 pathway plays a prominent role in mediating antiapoptotic signals downstream of the B-cell receptor in chronic lymphocytic leukemia B cells. *Blood*. 2008;111(2):846–55.
 72. Huber S, Oelsner M, Decker T, Zum Büschenfelde CM, Wagner M, Lutzny G, et al. Sorafenib induces cell death in chronic lymphocytic leukemia by translational downregulation of Mcl-1. *Leukemia*. 2011;25(5):838–47.
 73. Awan FT, Kay NE, Davis ME, et al. Mcl-1 expression predicts progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia patients treated with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood*. 2009;113(3):535–7.
 74. Till KJ, Lin K, Zuzel M, Cawley JC. The chemokine receptor CCR7 and $\alpha 4$ integrin are important for migration of chronic lymphocytic leukemia cells into lymph nodes. *Blood*. 2002;99(8):2977–84.
 75. Zucchetto A, Benedetti D, Tripodo C, et al. CD38/CD31, the CCL3 and CCL4 chemokines, and cd49d/vascular cell adhesion molecule-1 are interchained by sequential events sustaining chronic lymphocytic leukemia cell survival. *Cancer Res*. 2009;69(9):4001–9.
 76. Calissano C, Damle RN, Marsilio S, et al. Intraclonal complexity in chronic lymphocytic leukemia: Fractions enriched in recently born/divided and older/quiescent cells. *Mol Med*. 2011;17(11):1374–82.
 77. De La Fuente MT, Casanova B, Moyano J V, et al. Engagement of $\alpha 4\beta 1$ integrin by fibronectin induces in vitro resistance of B chronic lymphocytic leukemia cells to fludarabine. *J Leukoc Biol*. 2002;71(3):495–502.
 78. Bulian P, Shanafelt TD, Fegan C, et al. CD49d is the strongest flow cytometry-based predictor of overall survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32(9):897–904.

79. Dal Bo M, Tissino E, Benedetti D, et al. Microenvironmental Interactions in Chronic Lymphocytic Leukemia: The Master Role of CD49d. *Semin Hematol.* 2014;51(3):168–76.
80. Binsky I, Lantner F, Grabovsky V, et al. TAp63 Regulates VLA-4 Expression and Chronic Lymphocytic Leukemia Cell Migration to the Bone Marrow in a CD74-Dependent Manner. *J Immunol.* 2010;184(9):4761–9.
81. Herman SEM, Mustafa RZ, Jones J, et al. Treatment with ibrutinib inhibits BTK- and VLA-4-dependent adhesion of chronic lymphocytic leukemia cells in vivo. *Clin Cancer Res.* 2015;21(20):4642–51.
82. Pepper C, Buggins AGS, Jones CH, et al. Phenotypic heterogeneity in IGHV-mutated CLL patients has prognostic impact and identifies a subset with increased sensitivity to BTK and PI3K δ inhibition. *Leukemia.* 2014;29(3):744–7.
83. Han TT, Fan L, Li JY, et al. Role of chemokines and their receptors in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Biol Ther.* 2014;15(1):3–9.
84. Möhle R, Failenschmid C, Bautz F, Kanz L. Overexpression of the chemokine receptor CXCR4 in B cell chronic lymphocytic leukemia is associated with increased functional response to stromal cell-derived factor-1 (SDF-1). *Leukemia.* 1999;13(12):1954–9.
85. Burger JA, Tsukada N, Burger M, et al. Blood-derived nurse-like cells protect chronic lymphocytic leukemia B cells from spontaneous apoptosis through stromal cell-derived factor-1. *Blood.* 2000;96(8):2655–63.
86. Barretina J, Juncà J, Llano A, et al. CXCR4 and SDF-1 expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia and stage of the disease. *Ann Hematol.* 2003;82(8):500–5.
87. Burger M, Hartmann T, Krome M, et al. Small peptide inhibitors of the CXCR4 chemokine receptor (CD184) antagonize the activation, migration, and antiapoptotic responses of CXCL12 in chronic lymphocytic leukemia B cells. *Blood.* 2005;106(5):1824–30.
88. McCaig AM, Cosimo E, Leach MT, et al. Dasatinib Inhibits CXCR4 Signaling in Chronic Lymphocytic Leukaemia Cells and Impairs Migration Towards CXCL12. *PLoS One.* 2012;7(11):1-5
89. Andritsos L, Byrd JC, Jones JA, et al. Preliminary Results From A Phase I Dose Escalation Study to Determine the Maximum Tolerated Dose of Plerixafor In Combination with Rituximab In Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood.* 2010;116(21):2450.
90. Almasri NM, Duque RE, Iturraspe J, et al. Reduced expression of CD20 antigen as a characteristic marker for chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 1992;40(4):259–63.
91. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia.* 1994;8(10):1640-5.
92. Morikawa K, Oseko F, Morikawa S. Induction of CD5 antigen on human CD5- B cells by stimulation with *Staphylococcus aureus* Cowan strain I. *Int Immunol.* 1993;5(8):809–16.
93. Fais F, Ghiotto F, Hashimoto S, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia B

- Cells Express Restricted Sets of Mutated and Unmutated Antigen Receptors. *J Clin Invest*. 1998;102(8):1515–25.
94. De Rossi G, Mauro FR, Lo Coco F, et al. CD5 negative lymphocytosis mimicking typical B-chronic lymphocytic leukaemia. Description of 26 cases. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1993;35(4):451-5.
 95. Efstathiou S, Tsioulos D, Zacharos I, et al. The prognostic role of CD5 negativity in B-cell chronic lymphocytic leukaemia: a case-control study. *Haematologia (Budap)*. 2002;32(3):209–18.
 96. Reinisch W, Willheim M, Hilgarth M, et al. Soluble CD23 reliably reflects disease activity in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 1994;12(10):2146–52.
 97. Sarfati M, Bron D, Lagneaux L, et al. Elevation of IgE-Binding Factors in Serum of Patients With B Cell-Derived Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1988;71(1):94–8.
 98. Hübl W, Iturraspe J, Braylan RC. FMC7 Antigen Expression on Normal and Malignant B-Cells can be Predicted by Expression of CD20. *Cytometry*. 1998;34:71–4.
 99. Huh YO, Pugh WC, Kantarjian HM, et al. Detection of Subgroups of Chronic B-Cell Leukemias by FMC7 Monoclonal Antibody. *Am J Clin Pathol*. 1994;101(3):283–9.
 100. Catovsky D, Cherchi M, Brookss D, et al. Heterogeneity of B-Cell Leukemias Demonstrated by the Monoclonal Antibody FMC7. *Blood*. 1981;58(2):406-8
 101. Garcia Vela JA, Delgado I. CD79b expression in B cell chronic lymphocytic leukemia: its implication for minimal residual disease detection. *Leukemia*. 1999;13(10):1501–5.
 102. Frater JL, Mccarron KF, Hammel JP, et al. Typical and Atypical Chronic Lymphocytic Leukemia Differ Clinically and Immunophenotypically. *Am J Clin Pathol*. 2001;116(5):655-64.
 103. Batata A, Shen B. Chronic lymphocytic leukemia with low lymphocyte count. *Cancer*. 1993;71(9):2732-8.
 104. Amouroux I, MOSSAFab H, GIROTd R, Flandrin G, TROUSSARDf- X. Chronic Lymphocytic Leukaemia with Binucleated Lymphocytes. *Leukemia*. 1997;27:533–7.
 105. Matutes E, Polliack A. Morphological and immunophenotypic features of chronic lymphocytic leukemia. *Rev Clin Exp Hematol*. 2000;4(1):22–47.
 106. Kneitz C, Goller M, Wilhelm M, et al. Inhibition of T cell/B cell interaction by B-CLL cells. *Leukemia*. 1999;13(1):98-104.
 107. Bueso-Ramos CE, Ferrajoli A, Medeiros LJ, et al. Hematological Malignancies. *Hematology*. 2004;9(4):279–86.
 108. Ralfkiær E, Hou-Jensen K, Geisler C, et al. Cytoplasmic inclusions in lymphocytes of chronic lymphocytic leukaemia. *Virchows Arch A*. 1982;395(2):227–36.
 109. White V, Boyko Wj. Chronic lymphocytic leukemia with IgM lambda and IgG lambda cytoplasmic inclusions. *Scand J Haematol*. 1983;107(11):580-582
 110. Messmer BT, Messmer D, Allen SL, et al. In vivo measurements document the dynamic cellular kinetics of chronic lymphocytic leukemia

- B cells. *J Clin Invest*. 2005;115(3):755–64.
111. Ozman C, Montserrat E, Rodríguez-Fernández JM, et al. Bone marrow histologic pattern--the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood*. 1984;64(3):642-8
 112. Hallek M, Bergmann M, Emmerich B. Chronic Lymphocytic Leukaemia: Up-Dated Recommendations on Diagnosis and Treatment. *Oncol Res Treat*. 2004;27(1):97–104.
 113. Schade U, Bock O, Vornhusen S, et al. Bone marrow infiltration pattern in B-cell chronic lymphocytic leukemia is related to immunoglobulin heavy-chain variable region mutation status and expression of 70-kd zeta-associated protein (ZAP-70). *Hum Pathol*. 2006;37(9):1153–61.
 114. Braylan RC, Jaffe ES, Burbach JW, et al. Similarities of surface characteristics of neoplastic well-differentiated lymphocytes from solid tissues and from peripheral blood. *Cancer Res*. 1976;36(5):1619-25
 115. Chan JKC, Banks PM, Cleary ML, et al. A Revised European-American Classification of lymphoid neoplasms proposed by the International Lymphoma Study Group: A summary version. *Am J Clin Pathol*. 1995;103(5):543–60.
 116. Ben-Ezra, Jonathan. "Small lymphocytic lymphoma: a clinicopathologic analysis of 268 cases." *Am J Clin Pathol* . 1989;73(2): 579–587.
 117. Dick FR, Maca RD. The lymph node in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol*. 1978;41(1):283-92
 118. Rozman C, Montserrat E, Viñolas N. Serum immunoglobulins in B-chronic lymphocytic leukemia. Natural history and prognostic significance. *Cancer*. 1988;61(2):279-83.
 119. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;124(1):49–62.
 120. Cramer P, Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia—what do we need to know? *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;8(1):38–47.
 121. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 1998;338(21):1506–14.
 122. Richards S, Clarke M, Wheatley K, et al. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(10):861–8.
 123. Hamblin T. Chronic lymphocytic leukaemia: one disease or two? *Hematol*. 2002;81(6):299–303.
 124. Ghia P, Ferreri AM, Galigaris-Cappio F. Chronic lymphocytic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;64(3):234–46.
 125. Pepper C, Lin TT, Pratt G, et al. Mcl-1 expression has in vitro and in vivo significance in chronic lymphocytic leukemia and is associated with other poor prognostic markers. *Blood*. 2008;112(9):3807–17.
 126. Athan E, Foitl DR, Knowles DM. Bcl-1 rearrangement. Frequency and clinical significance among B-cell chronic lymphocytic leukemias and non-Hodgkin's lymphomas. *Am J Pathol*. 1991;138(3):591-9

127. Crossen PE. Genes and chromosomes in chronic B-cell leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 1997;94(1):44–51.
128. Juliusson G, Oscier DG, Fitchett M, et al. Prognostic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia defined by specific chromosomal abnormalities. *N Engl J Med.* 1999;341(11):720–4.
129. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343(26):1910–6.
130. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med.* 1998;129(7):559–66.
131. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343(24):1750–7.
132. Obak T, Bloński JZ, Kasznicki M, et al. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med.* 2000;96(8):2723–9.
133. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4378–84.
134. Niederle N, Megdenberg D, Balleisen L, et al. Bendamustine compared to fludarabine as second-line treatment in chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol.* 2013;92(5):653–60.
135. Hagemester F. Rituximab for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs.* 2010;70(3):261–72.
136. Huhn D, Von Schilling C, Wilhelm M, et al. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *2001;98(5):1326–31.*
137. Teeling JL, Mackus WJM, Wiegman LJJM, et al. The biological activity of human CD20 monoclonal antibodies is linked to unique epitopes on CD20. *J Immunol.* 2006;177(1):362–71.
138. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1749–55.
139. Patz M, Isaeva P, Forcob N, et al. Comparison of the in vitro effects of the anti-CD20 antibodies rituximab and GA101 on chronic lymphocytic leukaemia cells. *Br J Haematol.* 2011;152(3):295–306.
140. Mössner E, Brünker P, Moser S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood.* 2010;115(22):4393–402.
141. Cartron G, De Guibert S, Dilhuydy MS, et al. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1. *Blood.* 2014;124(14):2196–202.
142. Osterborg A, Dyer MJ, Bunjes D, et al. Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in

- Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 1997;15(4):1567–74.
143. Stilgenbauer S, Döhner H. Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. *N Engl J Med.* 2002;347(6):452–3.
 144. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2007;25(35):5616–23.
 145. Wiestner A. Emerging role of kinase-targeted strategies in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2012;2012:88-96
 146. Nguyen PH, Niesen E, Hallek M. New roles for B cell receptor associated kinases: when the B cell is not the target. *Leukemia.* 2019;33(3):576–87.
 147. Okkenhaug K, Vanhaesebroeck B. PI3K in lymphocyte development, differentiation and activation. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(4):317–30.
 148. Hoellenriegel J, Meadows SA, Sivina M, et al. The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2011;118(13):3603–12.
 149. Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110 δ , for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2014;123(22):3390–7.
 150. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol.* 2013;31(1):88–94.
 151. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369(1):32–42.
 152. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(3):213–23.
 153. Woyach JA, Furman RR, Liu T-M, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med.* 2014;370(24):2286–94.
 154. Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, Nowell PC, Croce CM. Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation. *Science.* 1984;226(4678):1097–9.
 155. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med.* 2013;19(2):202–8.
 156. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):768–78.
 157. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374(4):311–22.
 158. Ding W, LaPlant BR, Call TG, et al. Pembrolizumab in patients with CLL

- and Richter transformation or with relapsed CLL. *Blood*. 2017;129(26):3419–27.
159. Chen Q, Jain N, Ayer T, et al. Economic Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Oral Targeted Therapies in the United States. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):166–74.
 160. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. 2014;124(26):3841–9.
 161. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446.
 162. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90.
 163. Parikh SA, Kay NE, Shanafelt TD. How we treat Richter syndrome. *Blood*. 2014;123(11):1647–57.
 164. Parikh SA, Habermann TM, Chaffee KG, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: Incidence, outcomes, and comparison to de novo Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol*. 2015;90(4):334–8.
 165. Tsang M, Parikh SA. A Concise Review of Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12(1):29–38.
 166. Hampel PJ, Larson MC, Kabat B, et al. Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib in routine clinical practice at an academic medical centre. *Br J Haematol*. 2018;183(3):421–7.
 167. Visco C, Barcellini W, Maura F, et al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2014;89(11):1055–62.
 168. Jacque N, Leblond V. Chronic lymphocytic leukemia. *Presse Med*. 2019;48(7):807–15.
 169. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;128(17):2109–2109.
 170. Klein U, Lia M, Crespo M, et al. The DLEU2/miR-15a/16-1 cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Cell*. 2010;17(1):28–40.
 171. Zenz T, Vollmer D, Trbusek M, et al. TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. *Leukemia*. 2010;24(12):2072–9.
 172. Zenz T, Mertens D, Küppers R, et al. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(1):37–50.
 173. Wang Y, Tschautscher MA, Rabe KG, et al. Clinical characteristics and outcomes of Richter transformation: experience of 204 patients from a single center. *Haematologica*. 2020;105(3):765–73.
 174. Rozman C, Montserrat E, Rodriguez-Fernandez J, et al. Bone Marrow Histologic Pattern—The Best Single Prognostic Parameter in Chronic

- Lymphocytic Leukemia: A Multivariate Survival Analysis of 329 Cases. *Blood*. 1984;64(3):642–8.
175. Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment — from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(8):510–27.
 176. Zengin N, Kars A, Kansu E, et al. Semra Dünder & Dinçer Firat (1997) Comparison of Rai and Binet Classifications in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology*. 1997;2(2):25–129.
 177. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*. 2021;96(12):1679–705.

TEŐEKKÖRLER

Tamamlamıő olduğum tez çalıőmasında bilgi ve birikimini benimle paylaőan, beraber çalıőmaktan her zaman zevk aldığım, bana asistanlık dđnemimde ister hayat ister tıbbi açıdan farklı gđrűő açıları օđreten, benim için her zaman օzel birisi olacak, tez danıőmanım ve baőhekimim Prof. Dr. Rıdvan Ali ve anabilim dalı baőkanımız Prof. Dr. Alparslan Ersoy baőta olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen tđm hocalarıma,

Yine tez aşamasında bana desteklerini sunan Uzm Dr. Fatih İleri, Uzm Dr. Mehmet Refik Gօktuđ, Dr. Yusuf eőmeci,

Çalıőma hayatının zorluklarına beraber gօđűs gerdiđim dostlarım Dr. Volkan Ergűnay, Uzm. Dr. Volkan Balkan, Dr. Cűneyt Çađatay, Dr. Abdullah օzdemir, Dr. Hakan Mat'a

Sayđı, sevgi, minnet ve teőekkűrlerimi sunarım

Dr. Mirmehdi Mehtiyev

ÖZGEÇMİŞ

█ yılında █ şehrinde doğdum. 5 Temmuz 2012 yılında Azerbaycan Tıp Ünversitesinden mezun oldum. 19 Şubat 2018 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümünde araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.