

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ/LENFOMA TANILI HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

RETROSPECTIVE EVALUATION OF OUR PATIENTS WITH DIAGNOSIS CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/LYMPHOMA

Şerife SOLMAZ MEDENİ¹, Tugba ÇETİNTEPE¹, Sinem NAMDAROĞLU¹,
Rumeysa SARI², Merve KOÇAR², Ebru ÖZDEN², Oktay BİLGİR¹

¹Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir

²Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir

Anahtar Sözcükler: Kronik lenfositik lösemi/lenfoma, prognoz

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia/ lymphoma, prognosis

Yazının alınma tarihi: 18.08.2016 Kabul tarihi: 28.09.2016 Online basım:30.09.2016

ÖZET

Giriş: Çalışmamızda Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde takip edilen 91 kronik lenfositik lösemili hastanın demografik verileri, tedavi endikasyonları, tedavi yanıtları ile sağkalım analizlerinin yapılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Kronik Lenfositik Lösemi/Lenfoma tanısı ile izlenen 91 olgunun verileri geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 91 hastadan 48'i erkek, 43'ü kadındı. Ortanca yaş 67 olarak saptandı. 57 hasta tedavisiz izlenirken, 34 hasta tedavi aldı. 21 hasta Ritüksimab, fludarabin, siklofosfomid (R- FC), 6 hasta Fludarabin, siklofosfomid(FC), 5 hasta Ritüksimab-Klorombusil, 1 hasta Fludarabin, mitaksantron, siklofosfomid (FMC) ve 1 hasta Ritüksimab, siklofosfomid, vinkristin, prednizolon (R-CVP) tedavisi aldı. Hastaların 18 tanesi ölmüş, 74 tanesi ise yaşıyor olarak saptandı. Tüm KLL hastalarında ortalama sağkalım süresi 45 ay olarak bulundu. 1 yıllık sağkalım %95, 5 yıllık sağkalım % 41 olarak saptandı.

Sonuç: Hastalarımızın demografik özellikleri diğer çalışmalar ile benzerdir. Tedavi alan gruptaki sağkalım daha yüksek bulunmuştur. Bununla beraber çalışmamızda toplam sağkalım süresi literatürdekilerden daha kısa bulunmuştur.

SUMMARY

Introduction: Demographic features, treatment endications, respond the treatment of 91 chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients observed at departman of hematology, Bozyaka Traning and Research Hospital in our study.

Material and Method: Data of 91 CLL patients were evaluated retrospectively.

Results: We found that 43 of the patients were women and 48 of the patients and were men and median age were 67. While 34 patients received treatment, 57 patients were observed. 21 patients were treated by R-FC , 6 patients by FC, 5 patients by R-Klorombucil, 2 patients by FMC and R-CVP.18 patients died, and 74 of them

lived. We found the median survival 45 months all of the patients. All patients survival (OS) was 95% of one year and 5 years overall survival rates 41%.

Conclusion: Demographic features of patients are similar to another studies. The survival were higher in the treatment group. However, in our study was significantly shorter overall survival than those in the literature.

GİRİŞ

Kronik Lenfositik Lösemi/Lenfoma (KLL) olgun monoklonal B lenfositlerin periferik kan, kemik iliği, lenf düğümü, dalak ve karaciğer gibi lenfoid bileşimi olan dokularda artışı ile karakterize bir hastalıktır(1). KLL tanısı tam kan sayımı, periferik yayma, akım sitometrik inceleme ve gereken durumlarda kemik iliği örnekleme ile konulmaktadır. Monoklonal B lenfosit yüzeyinde CD5, CD19, CD23, CD24 bulunduruken, CD20, CD22 oranı diğer lenfoidlere göre daha düşük, CD79b ve FMC7 antijeni ise yoktur veya düşük orandadır(2,3). Batı ülkelerinde en sık görülen lösemi tipi olup erişkin lösemilerinin %20-30 unu oluşturur. Avrupa ve ABD de ortalanca yaş 72 olup ülkemizde ise ortalanca yaş 63 bulunurken, %24 ünün < 55 yaş olduğu bildirilmiştir (4,5). KLL olgularında medyan yaşam süresi 10 yıl civarı olup yaşam süresini öngörmede RAİ ve BİNET evreleme sistemleri kullanılmaktadır. Her iki evreleme sisteminin de eksik yanları mevcuttur. Erken evrede başvuran bazı hastaların hastalığı daha saldırgan bunun yanında ileri evre gibi görünenlerin ise daha yavaş seyirli olabildiği görülmektedir. Bu nedenle, KLL de hastalık seyir ve sağkalımı etkileyen pekçok yeni prognostik belirteçler bulunmuştur (6,7,8). Kötü prognostik belirteçler arasında; kemik iliği aspirasyonunda lenfosit oranı > %80, periferik kanda prolenfosit oranı > %10, tanı lökosit sayısı > $50 \times 10^9/L$, LDH yüksekliği, B2 mikroglobulin yüksekliği, CD38 > %30, IgVH mutasyon durumu, P53 mutasyon durumu, ZAP 70 (zeta ilişkili protein) pozitifliği, sitogenetik anomali ve kısa lenfosit ikilenme zamanı gibi faktörler sayılabilir(9). Del 17p ve p53 mutasyonu olması en kötü sağkalım ile ilişkilidir (10). Çalışmamızda Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde KLL tanılı hastalarımızın geriye dönük olarak demografik verileri, klinik özellikleri, prognostik belirteçleri, tedavileri ve tedavi yanıtları ile genel sağkalım durumlarını değerlendirdik ve literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2008-2015 tarihleri arasında Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji kliniğinde KLL tanısı alan verileri yeterli olan 91 hasta alınmıştır. KLL tanılı hastaların demografik, klinik özellikleri, prognostik belirteçleri, birinci ve ikinci sıra tedavileri ve tedavilerin tüm sağkalım (OS) üzerine etkileri retrospektif olarak incelenmiştir. Bu amaçla 2008-2015 yılları arasında tanı alan 91 KLL hastasının verilerine ICD-10 (International Classification of Disease-10) tanı kodlama sistemi yardımı ile hematoloji klinik takip listesi ve dosyalarından ulaşılmıştır. Hastaların demografik bilgileri, tam kan sayımı, biyokimyasal parametreleri, periferik yayma bulguları, akım sitometri, kemik iliği özellikleri, lenfadenopati ve organomegali durumları, tedavi başlama nedenleri, sitogenetik durumları, tedavileri ve yanıtları, sağkalım durumları hastane kayıtlarından elde edilmiştir. KLL tanısı ve tedaviye yanıt kriterlerinde, ulusal kanser enstitüsü KLL çalışma grubunun (NCIWG-IWCLL) 1996 da yayımlanan ve 2008 yılında gözden geçirilen tedavi endikasyonları kullanılmıştır.(1)

İstatistiksel Değerlendirme: Bütün veriler SPSS 20.00 for Windows yazılımı kullanılmıştır. Toplam ve hastalısız sağkalım sonuçlarının değerlendirilmesi için Kaplan-Meier testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 91 hastadan 48'i erkek (%52.7), 43'ü kadın (%47.3) olup, medyan yaş 67 (43-90) idi. 20 hastanın (%22) 60 yaş altı olduğu gözlemlendi. Hastaların tanı anındaki laboratuvar verileri incelendiğinde tanı anında hb mean 12g/dl, wbc mean $86 \times 10^3/\mu L$, plt mean $198 \times 10^3/\mu L$ olduğu gözlemlendi (Tablo 1).

Olguların tanısı %82 si flow-sitometrik analiz ile, %11 kemik iliği biyopsi yapılarak, %7 si de lenfadenopati biyopsisi alınarak konulmuştu. Hastaların %19'unda tanı anında B semptomu mevcuttu. Tanı anında evreleri değerlendirildiğinde RAİ

evre 0 %7.7 (n:7), evre 1 %27.5 (n:25), evre 2 %37.4 (n:34), evre 3 %14.3 (n:13), evre 4 %13.2 (n:12) olduğu tespit edilmişti.

BİNET evrelemesine göre ise evre A %37.4 (n:34), evre B %39.6 (n:36), evre C %23.1 (n:21) olduğu görülmüştü (Tablo 2). Ellibeş hastada (%60.4) hepatomegali, 46 hastada (%50.5) splenomegali, 6 hastada (%6.5) bulky saptandı. RAİ evresine göre ise hasta dağılımı evre 0 %7.7 (n:7), evre 1 %27.5 (n:25), evre 2 %37.4 (n:34), evre 3 %14.3 (n:13), evre 4 %13.2 (n:12) olduğu görüldü. Hastaların takibi esnasında herhangi bir zamanda 7 hastada (%7.7) immün-hemolitik anemi saptandı. Immün trombositopenik purpura ise 1 hastada tespit edildi. İmmunglobulin düzeyi bakılan 64 hastadan 2 tanesinde (%3) Ig G <500 olup hipogamaglobulinemi saptandı. Hastalardan sadece 4 hastanın B 2 mikroglobulin düzeyine ulaşıldı (mean 2). Yetmişyedi hastanın ELİSA ile hepatit serolojisi bakılmış. Sonuçlara göre HBV 60 hastada (%78.2) negatif, 8 hasta (%10.3) aşılı, 8 hasta pozitif (%10.3), 1 hastada geçirmişti (%1.2). Bir hastada ise HCV pozitif. Hepatit B, 8 hastada pozitif olup bunlardan 1 tanesi tedavi sırasında hastanın kullanmakta olduğu lamivudin tedavisini kendi bırakması sonucu hepatit B reaktivasyonu ile kaybedildi. Kırkbeş olgudan FİSH gönderilmiş ve sonuçlarında 37 tanesinde 17 p negatif, 6 tanesinde 17 p pozitif, 1 tanesinde 13q pozitif ve 1 tanesinde de 11q pozitif saptanmıştır.

İzlem süresince 57 hasta (%62.7) hiç tedavi almazken, 34 hasta (%37.3) tedavi aldı. Tedavi başlama nedenleri değerlendirildiğinde %38.2 hasta evre 3, %29.4 hasta evre 4, %14.7 hasta ikilenme zamanı kısılması nedeni ile, %11.7 hastada Lap progresyonu ve splenomegali, %6 hasta ise B semptomu nedeni ile tedaviye başlandı.

İlk sıra tedaviler incelendiğinde 21 hastanın (%61.7) R-FC, 6 hastanın (%17.6) FC, 5 hastanın (%14.7) R-Klorombusil, 1 hastanın (%3) FND ve 1 hastanın (%3) R-CVP aldığı görüldü. İlk sıra yanıtları incelendiğinde 14 (%41) hastanın eks olduğu, 20 hastanın ise (%59) yaşadığı tespit edildi. Tedavi alan grupta hastalısız sağ kalımın median 28 ay olduğu, toplam sağ kalımın 52 ay olduğu gösterildi. Evreye göre sağ kalımda istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı (Şekil 1). Toplamda < 60 yaş 20 hasta olup bunlardan 12 tanesinin tedavi aldığı görüldü. 60 yaş altı ve üstü grupta sağ kalım açısından fark yoktu (p:0.16). R-FC tedavisi alan 21 hastamızda yanıt oranları incelendiğinde 12 hastanın (%62) tam yanıtı, 17 hastanın (%80) toplam yanıt olup, 14 hastanın yaşadığı, 7 hastanın eks olduğu ve toplam sağ kalımın ise %66 olduğu bulunmuştur. FC alan 6 hastadan 4'ünün eks olduğu ve 2'sinin tam yanıtı (%33) olduğu görülmüştür. R-Klorombusil alan hastalarda 1 tanesi eks olmuş, 4 tanesi ise kısmi yanıtlıdır (%80).

Tablo 1. Hastaların tanıdaki laboratuvar değerleri

	Minimum	Maximum	Mean	Standart Sapma
Tanı hb(gr/dl)	7,2	17	11,8	2
Tanı lökosit(mm3)	6800	894000	87611	131597
Tanı trombosit (mm3)	16900	492000	197295	84914
Tanı lenfosit(m/m3)	4340	1016000	75570	155492
Tanı nötrofil(m/m3)	1000	39500	6294	5358
Tanı monosit(m/m3)	10	9300	1547	2005
Tanı sedim(mm/h)	1	110	27	24
Tanı AST(U/L)	8	54	21	7
Tanı ALT(U/L)	6	245	20	25
Tanı kreat(gr/dl)	0,60	2,9	1,0	0,8
Tanı albumin(gr/dl)	2,5	4,4	4,6	4,2
Tanı LDH(U/L)	121	491	219	80

(hb:hemoglobin, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanine aminotransferaz)

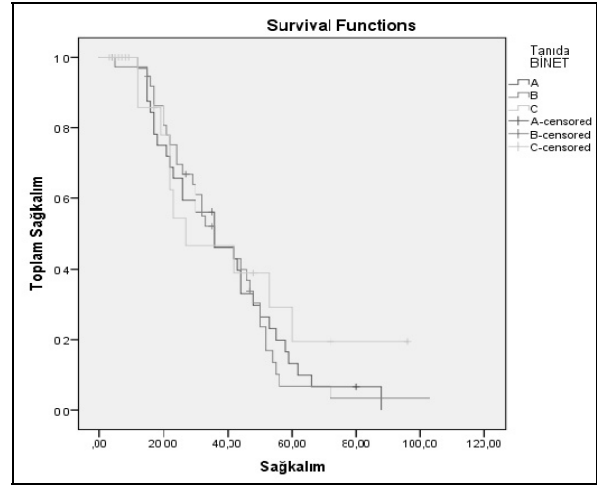
Tablo 2. Tedavi alan ve almayanlarda BİNET evresine göre dağılım

Tedavi	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Almayanlarda		
Binet A	27	47,5
Binet B	27	47,5
Binet C	3	5
Alan		
Binet A	6	17,5
Binet B	10	29,5
Binet C	18	53

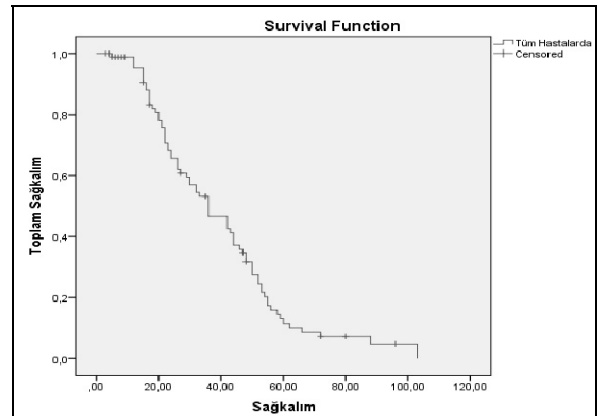
İkinci sıra tedavi alan 3 hastadan; 1 tanesi R-FC, 1 tanesi R-bendamustin ve diğeri R-Klorombusil tedavisi almıştı. İkinci sıra tedavi alan hastaların hastaliksız sağkalım süresi 13 ay olup 1 tanesi 17 p mutasyonu pozitif olup üçüncü sırada ibrutinib tedavisi aldı. İbrutinib tedavisinin 6. ayında eks oldu. Diğer üçüncü sıra tedavi alan hasta ise Ritüksimab-Bendamustin tedavisinin 20. ayında eks olmuştur.

Hastaların 18 tanesi eks olmuş (%19.8), 74 tanesi ise yaşıyor (%80.2) olarak saptandı. Tüm KLL hastalarında ortalama izlem süresi 45 ay (min:3-max:103 ay) olup tedavi almayan hastalarda ortalama izlem süresi 31 aydı (min:5-max:62 ay). Bir yıllık sağkalım %95,5 yıllık sağkalım % 41 olarak saptandı (Şekil 2). Tedavi alan grupta istatistiksel anlamlı sağkalım avantajı görüldü ($p < 0.05$) (Şekil 3), ancak 60 yaş altı ve üstü grupta ise sağkalım açısından fark saptanmadı (Şekil 4). Binet evrelemesine göre ileri evre olan 21 hastanın 19 tanesinin ilk sıra tedavi aldığı ve PFS1 20 ay (0-51 ay) olduğu, sağkalım süresinin ise 27 ay (3-96 ay) olduğu izlendi. PFS1 açısından değerlendirildiğinde erken ve ileri evre hastaların arasında istatistiksel fark gözlenmedi. Sağkalım açısından bakıldığında ise ileri evre hastaların daha kısa sağkalım olduğu ve bunun da istatistiksel anlamlı olduğu saptandı ($p = 0.016$). Olgularımızdan bir tanesinde progresif aksillar lenfadenopati (LAP) ve LDH artışı saptanmış olup LAP biyopsi sonucu ise Hodgkin lenfoma (miks sellüler tip) olarak gelmiştir. ABVD tedavisi başlanmıştır. Yaş, cinsiyet, kemik iliği tutulumu, tanı LDH düzeyi, tanı lenfosit oranı, B2 mikroglobulin düzeyi ile PFS1 ve OS arasında istatistiksel anlamlılık gösteren bir bağlantı gözlenmedi. Ancak bulky hastalığı olan grubun daha kısa sağkalımı olduğu saptandı ($p=0.04$). Cinsiyete göre sağkalım değerlendirildiğinde 43 kadın hastanın 4 tanesi (%9.3), 48 erkek hastanın 14 (%29.2) tanesi hayatını

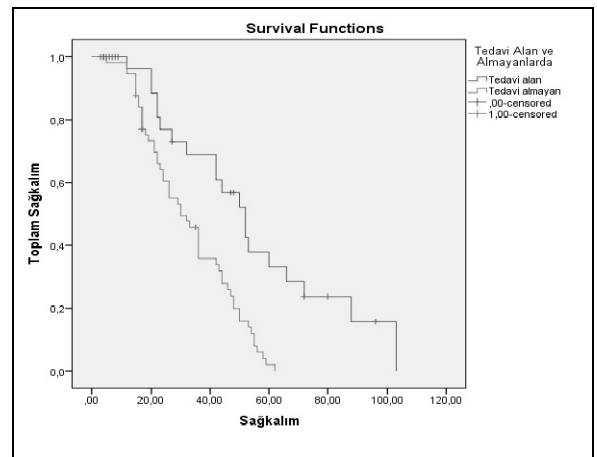
kaybetmişti. Erkeklerde ortalama sağkalım süresi 35 ay ve kadınlarda 33 aydı. Erkeklerde istatistiksel anlamlı olarak sağkalım oranının daha yüksek olduğu ancak sağkalım sürelerinin eşit olduğu görüldü ($p = 0.017$).



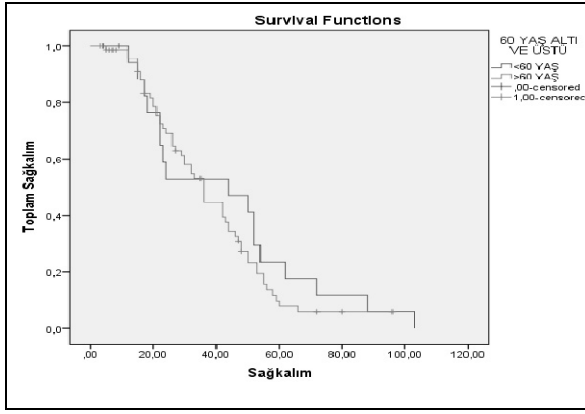
Şekil 1. BİNET evresine göre sağkalım durumu



Şekil 2. Tüm Hastaların Sağkalım Eğrisi



Şekil 3. Tedavi alan ve almayan grupta sağkalım durumu



Şekil 4. 60 yaş altı ve üstü grupta sağkalım durumu

TARTIŞMA

KLL batı ülkelerinde sık görülen lösemi tipi olup tüm erişkinlerin %20-30'unu oluşturur. Genelde asemptomatik olup yaşlı bireylerde ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde ortalama yaş 63 olup olguların %24'ü 55 yaşın altında olduğu görülmektedir, Türkiye'den başka bir çalışmada ortalama yaş 68 olarak saptanmıştır (4,11,12). Erkeklerde kadınlardan iki kat fazla görülmektedir (13). Bizim çalışmamızda ise ortalama yaş 67 olup literatürle uygundur, cinsiyet açısından ise erkek ve kadın oranı birbirine yakın bulunmuştur. Erkeklerde istatistiksel anlamlı olarak sağkalım oranının daha yüksek olduğu ancak sağkalım sürelerinin eşit olduğu görülmüştür ($p = 0.017$).

Olguların önemli bir kısmında tanı; lenfositözün incelenmesi sırasında konur ve en sık bulgu lenfodenopatidir, bunu splenomegali ve hepatomegali izler. Bizim olgularımızda da %92 ile en sık bulgu lenfodenopati olup bunu %60 ile hepatomegali ve %50 ile splenomegali izlemiştir.

Hastalar evrelere göre değerlendirildiğinde Rai düşük riskli grup %35.2, orta risk grubu %51.7, yüksek risk grubu % 13.2 olarak saptanmış olup Rai ve arkadaşlarının çalışmasında ise düşük risk grubu %31, orta risk grubu %61 ve yüksek risk grubu %8 olarak saptanmıştır (6). Binet evresine göre hasta dağılımı ise çalışmamızda evre A %37.4 ,evre B %39.6 , evre C %23.1 olup, Binet ve arkadaşlarının çalışmasında da evre A %55, evre B %30, evre C %15 olduğu bildirilmiştir(7). Evreleme yaparken sık rastlanan durum hastalarda mevcut olan anemi ve trombositopeninin hastalık kaynaklı olduğunun ispatıdır. Çalışmamızda hemolitik nedene bağlı olduğunu ispatladı-

ğımız steroid tedavisi sonrası düzelen anemisi nedeni ile izleme aldığımız 7 hasta bulunmaktadır. Ayrıca 1 hastamızda immün kökenli olduğunu düşündüğümüz trombositopeninin steroid tedavisi ile düzelmesi ile tedavisiz izleme devam edilmiştir. Bu nedenle hastalarımızda evresinin ilerlemesini sağlayan anemi ve trombositopeni ile karşılaşıldığında öncelikle otoimmün hemoliz, kanama, kronik hastalık, hipersplenizm, demir ve vitamin eksikliği gibi nutrisyonel durumlar ve myelospresyon gibi etyolojik nedenlerin dışlanması sonrası kemik iliği biyopsi ile hastalık durumunun tespiti ile ileri evre tanısı netleştirilerek tedavi kararı verilmelidir.

Çalışmamızda prognostik indeksler arasında değerlendirilen mutlak lenfosit oranının mean değeri 75.570 olup Dokuz Eylül Üniversitesinin yaptığı çalışmada ise 34.000 olarak saptanmıştır (12). Oscier ve ark yaptığı İngiltere'deki bir çalışmada tanı anındaki ortalama lenfosit değerinin <20 bin /ml olduğu saptanmıştır (14). Bizim hastalarımızda ise tanı lenfosit değeri biraz daha yüksek gözlenmiştir. Bunun nedeni de asemptomatik seyir nedeni ile ileri dönemde tarafımıza başvurulmuş olabileceğidir. Tanıdaki yüksek lenfosit düzeyi ile sağkalımın kısalması arasındaki ilişki bilinmektedir (15). Ancak bizim çalışmamızda sağkalım ile arasındaki ilişki saptanmamıştır ($p=0.53$).

Tanı anındaki LDH değeri 219 olup hastalığın yavaş seyirli olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Ancak 1 hastamızda LDH progresyonu olması sonrası Rihter transformasyonu düşünülmüş ve alınan axillar lenfodenopati biyopsisi mikst tip Hodgkin lenfoma olarak gelmiştir. Bu nedenle kronik tedavisiz izlemde olan hastalarda LDH progresse artması tümoral yük artışı yanında Rihter açısından da uyanık olmamızı gerektirmektedir. Literatürde M.D. Anderson grubunun KLLde Hodgkin transformasyonu ile ilgili büyük bir serisi bulunmaktadır(16). Bu seride 4121 KLL tanılı hastadan 18 tanesi %0.4 Hodgkin lenfomaya transforme olmuştur. Yine başka iki olgu bildiriminde bir tanesi 44 yaş erkek hastada, diğer çalışmada ise 2 olguda Hodgkin lenfomaya transformasyon bulunmuştur (17,18).

KLL hastalarının takibinde immün süreçler görülmekte olup Moreno ve ark. çalışmasında 961 hastalık seride %5-10 OIHA, %2 ITP gözlenmiştir (19). Bizim olgularımızdan %7.7 sinde hemolitik

anemi saptanmış, bunun yanında 1 hastamızda ITP görülmüş, 2 hastamızda hipogamaglobulinemi saptanmıştır. Literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Visco ve ark. 1278 olguluk çalışmasında da ITP sıklığı %5 olup ve bu hastaların sağkalım süresi daha kısa bulunmuştur (20). KLL hastalarında seconder immün yetmezlik nedeni ile enfeksiyonlar sıklığı ve komplikasyonu artmaktadır. Bu hastalarda intravenöz immunoglobulin tedavi ile profilaksi yapılabilir, fakat sağkalım avantajı gösterilememiştir (21). Bizim olgularımızda ise hipogamaglobulinemisi bulunanlara intravenöz immunoglobulin tedavi profilaksisi yapılmıştır.

Çalışmamızda 77 hastanın ELİSA ile hepatit serolojisi bakılmıştır. Sonuçlara göre HBV %78.2 negatif, %10.3 aşılı, %10.3 pozitif, %1.2 geçirmiş olduğu saptandı. Bir hastada da HCV pozitif. HBs Ag ve HBc Ig G pozitif olan hastalarımızda tedavi başlanması halinde 4 hafta öncesinde lamuvudin tedavisi verilmektedir. Ancak 1 hastamız tedavi sırasında lamivudin tedavisine kendi ara vermiş olup Hepatit B reaktivasyonu gelişmiş ve sonrasında kaybedilmiştir. Literatürde KLL tanısı olan hastalarda hepatit virus enfeksiyon sıklığı arttığını gösteren çalışmalar vardır. Ayrıca HBV ve HCV enfeksiyon pozitifliğinin KLL agresifliğine katkısı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur(22,23).

Binet evrelemesine göre ileri ve erken evre olan gruplar arasında PFS1 açısından istatistiksel fark gözlenmedi. Ancak sağkalım açısından bakıldığında ileri evre hastaların daha kısa sağkalım olduğu ve bunun da istatistiksel anlamlılık taşıdığı saptandı. PFS1 açısından fark saptanmaması çalışmamızdaki hasta sayımızın az olmasından kaynaklı olabilir.

İlk sıra tedaviler incelendiğinde %61.7 R-FC, %17.6 FC, %14.7 R-Klorombusil, %3FND ve %3 R-CVP aldığı görüldü. Tedavi alan hastaların 14 (%41) hastanın eks olduğu, 20 hastanın ise (%59) yaşadığı tespit edildi. Tedavi alan grupta hastaliksiz sağ kalımın median 28 ay olduğu, toplam sağkalımın 52 ay olduğu gösterildi.

R-FC tedavisi alan 21 hastamızda yanıt oranları %62 tam yanıt, %80 toplam yanıt olup, toplam sağkalım ise %66 olarak bulunmuştur. MD Anderson kliniğinden RFC uygulanan olgularda %72 oranında tam yanıt, %95 toplam yanıt ve

%77 toplam sağkalım olduğu bildirilmiştir (24). Hallek ve ark çalışmasında da RFC ile tam yanıt %44, toplam yanıt %95 seviyesindedir(25). Çalışmamızda kısıtlı olgu sayısı ve monoklonal antikor tedavisinin sağlık uygulama tebliği nedeni ile daha önceleri bakanlık onayı bekleme sürecinden dolayı 2 veya 3.kürde ancak eklenebilmesi nedeniyle bir miktar daha düşük yanıt oranları elde edilmiştir.

FC tedavisi alan 6 hastamızda da tam yanıt %33 oranındadır. FC alan hastalarımızın 17 p pozitif olması nedeni ile tedavide ritüksimab tedavisi kullanılamamış ve agresif gidiş nedeni ile 4 olgu kaybedilmiştir.

R-Klorombusil alan 5 hastadan 1 tanesi kaybedilmiş, 4 tanesinde ise kısmi yanıt (%80) elde edilmiştir. Klorombusil ile yapılan çalışmalarda Tam yanıt %4-10, kısmi yanıt %36-50 dolayındadır(26).

İkinci sıra tedavi alan 3 hastadan; 1 tanesi daha önceki mevcut tedavi yanıtından dolayı R-FC, 1 tanesi R-bendamustin ve diğeri R-Klorombusil tedavisi almıştır. İkinci sıra tedavi alan hastaların hastaliksiz sağkalım süresi 13 ay olup 1 tanesi 17 p mutasyunu pozitif olup üçüncü sırada ibrutinib tedavisi almıştır. İbrutinib alan hastamızda tedavi 1. ayında plazma lenfosit oranından artış olmuştur. Hastamızda kısmi yanıt elde edilmiş ancak 6. ayında sepsis nedeni ile kaybedilmiştir. Literatür verilerinde ibrutinib ile %71 oranında tam yanıt oranları, %15-20 sinde ise lenfositözün eşlik ettiği kısmi yanıt elde edilmiştir (27). Bizim olgumuzda da lenfositözün eşlik ettiği kısmi yanıt eldesi sağlanmış fatik dışında yan etki gözlenmemiştir.

Hastaların %19.8 eks olup, %80.2'i ise yaşıyor olarak saptandı. Tüm KLL hastalarında ortalama izlem süresi 45 ay olup, 1 yıllık sağkalım %95, 5 yıllık sağkalım % 41olarak saptandı. Tedavi alan grupta istatistiksel anlamlı sağkalım avantajı görüldü (p <0.05).

KLL hastalarında tanıda doğru evreleme yapılmalı, prognostik indeksleri belirlenmeli ve tedavi gerekliliği durumunda risk stratifikasyonu sitogenetik ve FISH tetkikleri ile 17 p ve diğeri mutasyon durumu belirlenmeli ve klavuzlar eşliğinde tedavi planlanmalıdır. Takipte minimal rezidüel hastalık (MRD) durumunu değerlendiren merkezler dün-

yada giderek artmaktadır. MRD durumuna göre tedavi stratejileri ve yeni bulunan pekçok ajan ile artık en kötü prognozu olan 17 p mutasyonu pozitif KLL olgularında bile tedavi yanıt ve sağkalım oranlarının arttığı bildirilmektedir (28).

Sonuç olarak; KLL hastalarında tedavi ve takibin iyi yapılabilmesi, sağkalımın artırılabilmesi için

sitogenetik ve prognostik belirteçlere ulaşılabilirliği, risk grubuna göre hakedilen tedavi zamanında başlanabilmelidir. Bizde çalışmamızda KLL tanılı hastaların tedavi ve sağkalım durumlarını inceleyerek ülkemiz KLL verilerine katkı sağlama amaçladık.

KAYNAKLAR

1. Hallek M, Cheeason BD, Catovsky , Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, 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):5446-56.
2. Soysal T. Kronik Lenfositik Lösemi/KLL, Tanı, Tedavi. *Türk Hematoloji Derneği,Hematolog* 2013;3:253-70.
3. Yee KW, O'Brien SM. Chronic lymphocytic leukemia:diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81(8):279-84.
4. Pamuk ON, Pamuk GE, Soysal T, Ongören S, Başlar Z, Ferhanoğlu B, et al. Chronic lymphocytic leukemia in Turkey:experience of a single center in Istanbul. *South Med J* 2004;97(3):240-5.
5. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review,1975-2006. National Cancer Institute;Bethesda, MD:2009
6. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46(2):219-34.
7. Binet JL, Auguier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48(1):198-206.
8. Montserrat E. New prognostic markers in CLL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;279-84.
9. Rosenquist R, Cortese D, Bhoi S, Mansouri L, Gunnarsson R. Prognostic markers and their clinical applicability in chronic lymphocytic leukemia: where do we stand? *Leukemia,Lymphoma* 2013;54(11):2351-64.
10. Döhner H, Stilgenbaur S, Benner A. et al. Genomic aberrations and survival in lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:861-8.
11. Pamuk GE, Pamuk ON, Soysal T, Ongören S, Başlar Z, Ferhanoğlu B, et al. An overview of young CLL patients: a single-centre experience from Turkey. *Haematologia* 2002;31(4):303-11.
12. Demir V, Kahraman S, Katğı A, Pişkin Ö, Özsan GH, Demirkan F, et al. Kronik lenfositik lösemi hastalarının genel klinik değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2012;26(1):9-19.
13. Dores GM, Anderson WF, Curtis RE, Landgren O, Ostroumova E, Bluhm EC, et al. Chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma:overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol* 2007;139(5):809-19.
14. Oscier DG, Manutes E, Copplestone A, Pickering RM, Chapman R, Gillingham R, et al. Atypical lymphocyte morphology: an adverse prognostic factor for disease progression in stage A CLL independent of trisomy 12. *Br J Haematol* 1997;98(4):934-9.
15. Lee JS, Dixon DO, Kantarjian HM, Keating MJ, Talpaz M. Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: a multivariate regression analysis of 325 untreated patients. *Blood* 1987;69(3):929-36.
16. Richter MN. Generalized reticular cell sarcoma of lymph nodes associated with lymphatic leukemia.*Am J Pathol* 1928;4(4):285-92.
17. Krause MD, Drinkard LC, Keglovits LC. Hodgkin lymphoma transformation of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. *Bayl Univ Med Center* 2013;26(1):16-8.
18. Kazmierczak M, Kroll-Balcerzak R, Balcerzak A, Czechowska E, Gil L, Sawiński K, et al. Hodgkin Lymphoma transformation of chronic lymphocytic leukemia: cases report and discussion. *Med Oncol* 2014;31(1):800-8.
19. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M, Filella X, Pereira A, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence clinical associations and prognostic significance. *Blood* 2010;116(23):4771-6.
20. Visco C, Ruggeri M, Evangelista LM, Stasi R, Zanotti R, Giaretta I, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111(3): 1110-6.
21. Cooperative Group for the study of Immunglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1988;319(14):902-7.
22. Vladareanu AM, Ciufu C, Neagu AM, Onisai M, Bumbea H, Vintilescu AM, et al. The impact of hepatitis viruses on chronic lymphoproliferative disorders- preliminary results. *J Med Life* 2010;3(3):320-9.

23. Becker N, Schnitzler P, Boffetta P, Brennan P, Foretova L, Maynadié M, et al. Hepatitis B virus infection and risk of lymphoma: Results of a serological analysis within the European case-control study Epilymph. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138(12):1993-2001.
24. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;112(4):975-80.
25. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376(9747):1164-74.
26. Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, Blasińska-Morawiec M, Krykowski E, Dmoszyńska A, et al. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective , randomized multicenter trial. *Blood* 2000;96(8):2723-9.
27. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369(1):32-42.
28. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia:2015 Update on diagnosis,risk stratification and treatment. *Am J Hematology* 2015;90(5): 446-60.

Sorumlu yazar

Uz. Dr. Şerife Solmaz Medeni
Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Hematoloji Kliniği, İZMİR
e- posta: solmazserife@yahoo.com