

Kronik Lenfositik Lösemi Hastalarının Genel Klinik Değerlendirilmesi

GENERAL CLINICAL EVALUATION OF THE CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS

Vahit DEMİR¹, Selda KAHRAMAN², Abdullah KATGI², Özden PIŞKİN², Güner Hayri ÖZSAN², Fatih DEMİRKAN², Bülent ÜNDAR², Mehmet Ali ÖZCAN²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda 2000-2011 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen 114 hastanın demografik verileri, tedavi endikasyonları, tedavi yanıtları ve total sağ kalım analizlerinin yapılması amaçlandı. **Yöntemler:** Kronik lenfoblastik lösemi tanısıyla takip edilen 114 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 60'ı erkek (%52,6), 54'ü kadındı (%47,4). Ortanca yaş 64 olarak saptandı. 61 hasta tedavisiz izlenirken 53 hasta tedavi aldı. Tanıdan ilk tedaviye kadar geçen süre ortalama 15,57 ay idi. İlk sıra kemoterapide en sık klorambusil kullanıldı (%62). Hastaların ilk sıra kemoterapi sonrası yapılan değerlendirmelerinde 40 hastada kısmi yanıt, 5 tam yanıt, 7 stabil hastalık ve 1 hastada progresyon izlendi ve progresyonsuz sağ kalım ortalaması 18 ay olarak bulundu. 25 hasta ikinci sıra kemoterapi aldı. İkinci sıra kemoterapinin progresyonsuz sağ kalım ortalaması 6,23 ay olarak hesaplandı. 6 hastaya üçüncü sıra kemoterapi verildi ve üçüncü sıra kemoterapinin progresyonsuz sağ kalım ortalaması 5,5 ay idi. Çalışma sonunda 114 hastanın ortalama toplam sağ kalım süreleri 92,8 ay olarak hesaplandı. Rai ve Binet evresi yüksek olan hastalarda tedavisiz sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım sürelerinin kısaldığı görüldü ($p<0,05$). Çalışma süresinde 14 hasta hastalık ilişkili nedenlerle 9 hasta hastalık dışı nedenlerle hayatını kaybetti.

Sonuç: Hastalarımızın demografik özellikleri diğer çalışmalarla benzer iken tedavi alan hastalarda toplam sağ kalım süresinin daha kısa olmasının nedeni gelişmiş prognostik belirteçlerin merkezimizde kullanılmaması, ilk sıra tedavilerde monoklonal antikorların yer almaması ve yetersiz hasta uyumu olabilir.

Anahtar sözcükler: Kronik lenfositik lösemi, prognoz, sağ kalım

SUMMARY

Objective: Demographic features, treatment indications, responds to treatment of 114 chronic lymphocytic leukemia patients observed in years of 2000-2011 on hematology department of Dokuz Eylül University Medical Faculty have been analyzed in our study.

Methods: Features of 114 CLL patients were evaluated retrospectively.

Results: In 60 patients were male (%52.6), 54 patients were female(%47.4). The median age was 64. While 61 patients were being observed without treatment, 53 patients were

Vahit DEMİR

Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD

under medical treatment. The therapy free survival was 15.57 months. Chlorambucil was the most preferred drug on the first line therapy (%62). In the evaluation first line chemotherapy; partial remission for 40, complete remission for 5, stable disease for 7, progression for 1 patient was observed. Progression free survival was 18 months. 25 patients have second line therapy. The progression free survival of the second line therapy was 6.23 months. The third line therapy was given to 6 patients, the progression free survival of the third line therapy was 5.5 months. At the end of the study overall survival was 92.8 months. For the patients whose Rai and Binet stage is high, therapy free survival and progression free survival 1 time is shorter ($p<0.05$). During the study deaths of the 14 patients were related to the CLL and 9 patients related to another reasons.

Conclusion: Demographic features of patients are similar to other studies. Causes of shorter survival time in therapy group may be related to lack of using modern prognostic markers in our center, lack of using monoclonal antibodies on the first line therapy and poor patient adaptation to treatment

Key words: chronic lymphocytic leukemia, prognosis, survival

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), olgun görünümlü neoplastik B lenfositlerin periferik kan, kemik iliği, lenf düğümü, dalak ve karaciğer gibi lenfoid bileşimi olan dokularda artışı ile karakterize batı ülkelerinde erişkin dönemde en sık karşılaşılan lösemi türüdür (1-3). KLL hücreleri monoklonal B lenfositlerdir. Yüzeylerinde CD19, CD5, CD23 antijenlerini bulundururken; yüzey immunglobulini, CD20, CD79b ve FMC7 antijenlerini ya çok az miktarlarda bulundururlar ya da hiç bulundurmazlar (1, 3-5).

KLL de tanı; tam kan sayımı, periferik yayma, periferik kanın akım sitometrik incelemesi ve mutlak gerekli olmasa da kemik iliği incelemesiyle konulmaktadır.

KLL hastalarında yaşam süresi geniş çapta değişiklikler gösterir. Bazı hastalarda uzun süreli sağkalım hatta nadir de olsa spontan remisyon görülürken, bazılarında ise ölümle sonuçlanan hızlı bir ilerleme meydana gelmektedir. Rai ve Binet evreleme sistemleri prognozu belirlemede kullanılan, fizik muayene ve tam kan sayımı bulgularına dayanan basit ve güvenilir yöntemlerdir. Ancak düşük evredeki hastalarda da kötü prognoz görülebilmesi evreleme ile diğer prognostik faktörlerin birlikte kullanımını gerektirmektedir (6,7).

Rai ve Binet evreleme sistemlerinin yanında hastalığın seyrini ve genel sağkalımı etkileyen kötü prognostik belirteçler arasında; genç yaş, erkek cinsiyet, tanı anında lenfosit sayısının yüksek olması, mutlak lenfosit sayısının ikiye katlanması için geçen sürenin kısa olması (lenfosit ikilenme zamanı), CD38 pozitif hücre sayısının >30 ol-

ması, Zeta İlişkili Protein (ZAP70) pozitifliği, sitogenetik anomali bulunması, serum Laktat Dehidrogenaz (LDH), $\beta 2$ mikroglobulin yüksekliği ve kemik iliği diffüz tutulumu gibi faktörler sayılabilir (8-17).

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen KLL hastalarının geriye dönük olarak demografik verilerini, klinik ve prognostik faktör özelliklerini ortaya koymayı, tedaviye yanıt ve genel sağkalım oranlarını değerlendirmeyi ve bu bilgiler ışığında Türkiye verilerinin oluşumuna katkıda bulunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavisi yapılan KLL hastalarının genel klinik özellikleri, prognostik belirteçleri, tedavileri, tedaviye yanıt ve total sağ kalım sürelerinin incelendiği multiparametrik, geriye dönük bir sağ kalım çalışmasıdır.

Bu amaçla 2000 ile 2011 yılları arasında Hematoloji Bilim Dalı'nda takibi yapılan 114 KLL hastasının listesi, ICD-10 (İnternational Classification of Disease-10) tanı kodlama sistemi kullanılarak Hematoloji Bilim Dalı hasta takip listesi ve dosyalarından çıkarıldı.

Demografik verileri, tam kan sayımı, serum biyokimyası, akım sitometri, kemik iliği histolojik özellikleri, tedaviler, tedavi endikasyonları, tedaviye yanıt durumları, hastaneye son başvuru tarihleri ve yaşamını yitiren has-

taların ölüm tarihleri hastane kayıtlarından elde edildi. 6 ay ve daha uzun süre hastaneye başvurmeyen hastaların durumları için hasta veya hasta yakınları ile telefonla iletişim kuruldu.

KLL tanısı ve tedaviye yanıt kriterlerinde, Ulusal Kansere Enstitüsü KLL Çalışma Grubu (NCI-WG) tarafından 1996'da yayınlanan KLL tanı ve tedavi rehberinin 2008'de uluslararası KLL çalışmayı (IWCLL) tarafından yapılan güncellemesi esas alındı.

Veri analizi için bazı kavramlar aşağıda ifade edildiği şekilde tanımlandı:

- Evre: Hastalık evresi (Rai ve Binet evreleme sistemleri)
- Toplam sağ kalım (OS): Tanı tarihinden son görülme tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen süre
- Tedavisiz sağ kalım (TFS): Tanı tarihinden 1. sıra tedaviye kadar geçen süre, hiç tedavi almayan hastalarda son görülme tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen süre
- Progresyonsuz sağ kalım (PFS): Bir sıra tedavinin bitiminden diğer sıra tedavinin başlangıcına kadar geçen süre

İstatiksel Analiz

Elde edilen tüm veriler bilgisayar ortamına aktarıldı.

Verilerin değerlendirilmesi amacıyla Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15,0 yazılımı kullanıldı. Nominal ve ordinal değişkenler arasındaki farkların ortaya konması için *Ki-kare* testi, bağımsız değişkenler arasındaki farkların incelenmesi amacıyla Mann-Whitney U ve Wilcoxon testleri ve normal dağılım özelliği gösteren sayısal değişkenlerin değerlendirilmesi için Student-t testleri kullanıldı. Genel ve progresyonsuz sağkalım sonuçlarının değerlendirilmesi için Kaplan-Meier ve Cox regresyon testleri kullanıldı. Prognostik ve prediktif faktörler için *lojistik regresyon* testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan edilen toplam 114 hastanın 60'ı (%52,6) erkek, 54'ü (%47,4) kadındı. Yaşları 28-87 arasında ve median yaş 64 olarak saptandı. Hastaların tanı anı laboratuvar verileri Tablo I'de sunuldu.

Tanı esnasında Rai evrelemesine göre 30 hasta (%26,3) evre 0, 42 hasta (%36,8) evre 1, 30 hasta (%26,3) evre 2, 5 hasta (%4,4) evre 3 ve 7 hasta (%6,1) evre 4 grubundaydı.

Binet evrelemesine göre bakıldığında ise 59 hastanın (%51,8) evre A, 43 hastanın (%37,7) evre B, 12 hastanın (%10,5) ise evre C grubunda olduğu görüldü.

Tablo I. Hastaların yaş ortalaması ve laboratuvar değerleri (a: sayı/ml, b:gr/dl, c:mg/dl, d:IU/L)

Özellikler	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	28	87	68,20	9,89
Lökosit sayısı ^a	10700	392300	43854	50239
Lenfosit sayısı ^a	5400	239300	34082	39308
Hemoglobin ^b	6,10	16,60	12,90	1,97
Platelet sayısı ^a	25000	527000	207280	89522
Ürik asit ^c	2,50	11,20	5,80	1,94
ALT ^d	4,00	58,00	21,59	10,11
AST ^d	6,00	57,00	23,50	9,26
T.bilürubin ^c	0,21	2,64	0,73	0,34
D.bilürubin ^c	0,10	0,98	0,33	0,21
T.Protein ^c	5,10	8,70	6,95	0,67
Albumin ^c	3,00	5,20	4,38	0,49
Kreatinin ^c	0,40	4,50	1,05	0,46

22 hastada (%19,3) tanı anında sistemik semptom saptanırken, 92 hastada (%80,7) saptanmadı. 40 hastada splenomegali (%35) saptanırken, 74 hastanın (%65) dalak boyutu normaldi. Bunun yanında 114 hastanın 24 (%21)'ünde hepatomegali saptandı. Hastaların takibi sırasında herhangi bir zamanda 10 hastada (%8,8) otoimmün hemolitik anemi, 12 hastada (%10,5) immün trombositopeni, 6 hastada (%5,3) Evans sendromu, 1 hastada (%0,9) Richter transformasyonu saptandı. LDH değerine bakıldığında 20 hastanın (%17,5) LDH değerinin yüksek olduğu, 12 hastanın (%10,5) ise ikinci bir malignitesinin olduğu görüldü. Bunlardan 4 hastada akciğer, 2 hastada meme, 1 hastada over, 1 hastada endometrium, 2 hastada prostat, 1 hastada kolon kanseri ve 1 hastada derinin skuamöz hücreli karsinomu mevcuttu.

92 hastada (%80,7) periferik kanda akım sitometrik inceleme yapıldı. 68 hastada CD38 düzeyine bakıldı. CD38 değerleri >%30 pozitif kabul edildi. Tedavi alan ve almayan hastalarda CD38 pozitiflik oranları Tablo II'de görüldüğü gibidir.

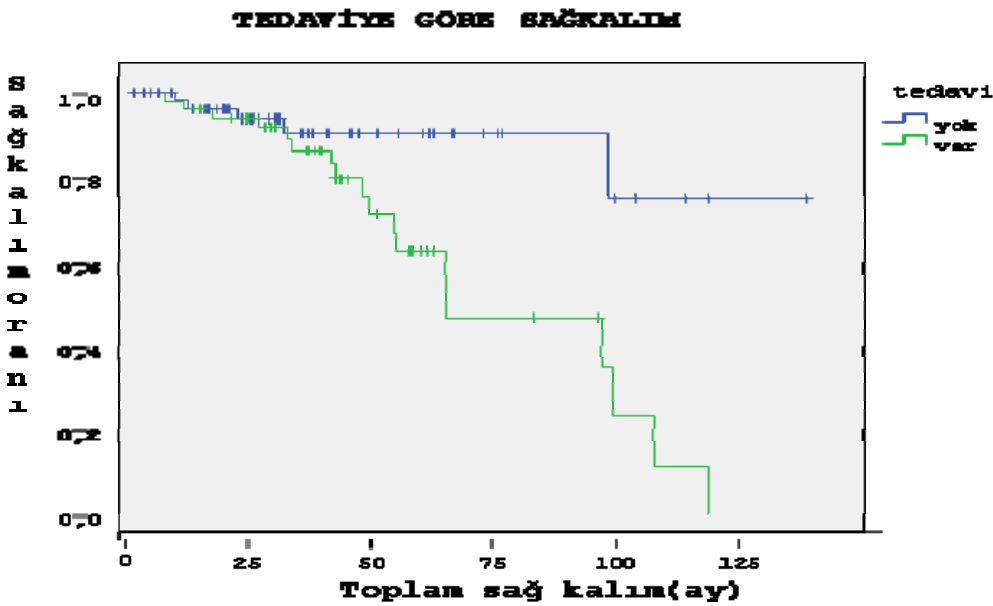
İzlem süresince 61 hasta (%53,5) hiç tedavi almazken, 53 hasta (%46,5) tedavi aldı. Tedavi gerektirmeyen grupta

5 hasta (%8,2), tedavi grubunda 18 hasta (%44) olmak üzere toplamda 23 hasta (%20,2) hayatını kaybetti. Tedavi alan hastalarda ortalama genel sağ kalım süresi 74,9 ay, tedavi almayanlarda 121,6 ay olarak bulundu. Tedavi durumunu dikkate almadan ortalama genel sağ kalım süresi 92,8 ay bulundu. Hastaların yaş ve tedavi durumuna göre genel sağ kalım eğrisi Şekil 1'de gösterilmektedir.

Tablo II. CD38 ve CD23 pozitiflik oranları

Tedavi	CD38	
	n	Yüzde (%)
Yok		
Negatif	13	21,3
Pozitif	16	42,6
Total	39	63,9
Bakılmayan	22	36,1
Var		
Negatif	7	13,2
Pozitif	22	41,5
Total	29	54,7
Bakılmayan	24	45,3

Şekil 1. Tedaviye göre genel sağ kalım eğrisi



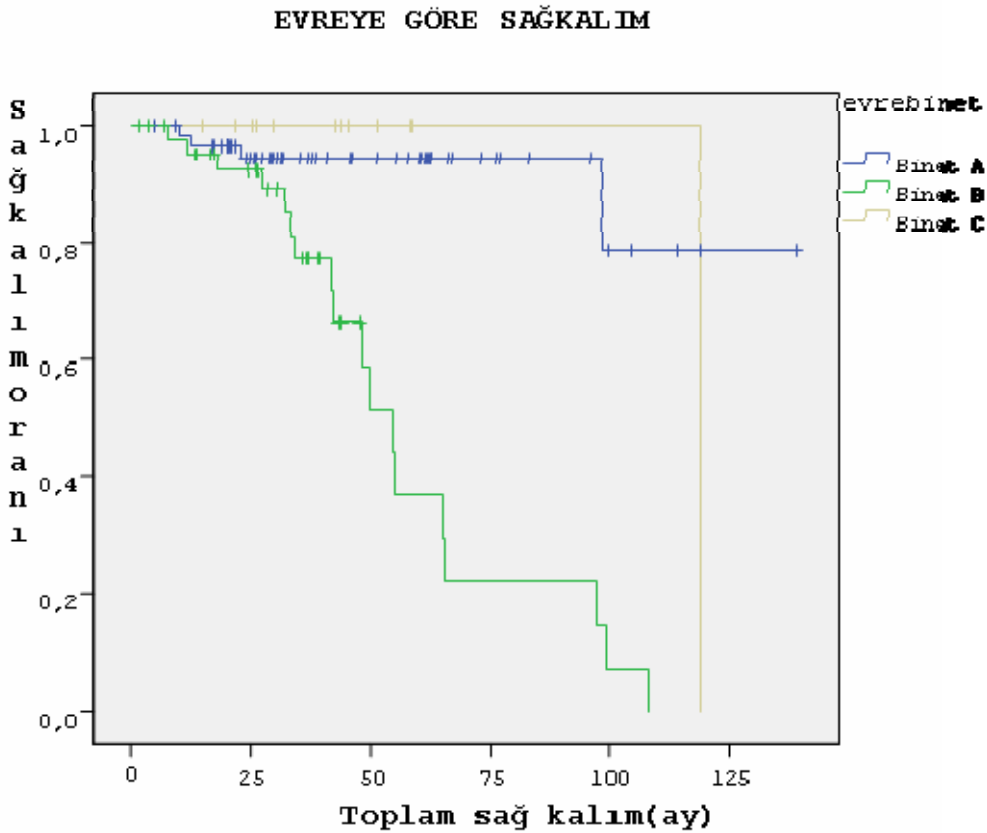
Binet evrelemesine göre sağ kalım değerlendirildiğinde; tanı sırasında evre A olan 59 hastanın 4'ü (%6,8), evre B olan 43 hastanın 18'i (%41,9) ve evre C olan 12 hastanın 1'i (%8,3) izlem sırasında yaşamını kaybetti. Evre A hastalarda ortalama sağ kalım süresi 125 ay, evre B hastalarda 57 ay ve evre C hastalarda 119 ay olarak bulunmuştur. Hastaların Binet evresine göre sağ kalım eğrisi ve tedavi alanların yüzdesi Şekil 2 ve Tablo III'de özetlenmektedir.

Cinsiyete göre sağ kalım değerlendirildiğinde; 60 erkek hastanın 16'sı (%27), 54 kadın hastanın 7'si (%13) izlem sırasında hayatını kaybetti. Erkeklerde ortalama sağ kalım süresi 88 ay, kadınlarda 94 ay olarak bulunmuştur.

Tablo III. Tedavi alan ve almayan grupta Binet evrelemesine göre hasta dağılımı

Tedavi	n	Yüzde (%)
Yok		
Binet A	51	83,6
Binet B	10	16,4
Total	61	100
Var		
Binet A	8	15,1
Binet B	33	62,3
Binet C	12	22,6
Total	53	100,0

Şekil 2. Binet evrelemesine göre sağ kalım eğrilerinin değerlendirilmesi



114 hastadan sadece 19 hastada sitogenetik analiz yapıldı. Bu hastalardan 14'ünde (%12,3) sitogenetik anomali saptanmadı. 2 hastada (%1,8) 17p delesyonu, 2 hastada (%1,8) trizomi12, 1 hastada (%0,9) t(14;19) saptandı. 17p delesyonu olan her iki hasta da tanı anında Binet B evresinde, kadın hastalar olup, her ikisinde de diffüz kemik iliği tutulumu ve LDH yüksekliği mevcuttu. Bu hastalardan birisinde aynı zamanda masif splenomegali olup üç sıra kemoterapi aldı ve çalışma süresinin sonunda kısmi yanıt elde edildi. Diğer hasta da aynı şekilde üç sıra kemoterapi aldı ve çalışma süresinin sonunda stabil hastalık yanıtı elde edildi. Trizomi 12 anomalisi olan iki hastadan birisi evre A diğeri evre B olup bu hastalar kemoterapi almadı. t(14,19) anomalisi olan bir hastada Evans sendromu saptandı, bu hasta iki sıra kemoterapi aldı ve yedi yıllık takip süresinin sonunda hastalık ilişkili nedenlerle hayatını kaybetti.

22 hastaya (%20,2) kemik iliği biyopsisi yapılmadı. Biyopsi yapılan 92 hastanın (%79,8) 39'unda (%34,2) diffüz, 53'ünde (%46,5) non-diffüz kemik iliği infiltrasyonu saptandı.

Sadece 20 hastada (%17,5) β 2 mikroglobulin düzeyine bakıldı ve bu hastaların 11'inde (%9,6) β 2 mikroglobulin yüksek bulundu.

Tedavi alan 53 hastanın tedavisiz sağ kalım süresinin 2 ile 88 ay arasında değiştiği görüldü ve ortalama tedavisiz sağ kalım süresi 15,57 ay olarak bulundu. Birinci, ikinci ve üçüncü sıra tedavilerin progresyonsuz sağ kalım süreleri Tablo IV'de sunuldu.

Birinci sıra tedavide 33 hasta (%62,3) klorambusil, 11

hasta (%20,8) FC, 2 hasta (%3,8) FCR ve 7 hasta (%13,2) CVP tedavisi aldı. Klorambusil alanlarda PFS; 7 ile 85 ay arasında ortalama 15,63 ay, FC alan hastalarda PFS; 6 ile 53 ay arasında, ortalama 23,61 ay, FCR alan 2 hastada PFS; 12 ile 17 ay arasında ortalama 14,68 ay, CVP tedavisi alan hastalarda ise PFS; 6 ile 99 ay arasında, ortalama 21,26 ay olarak saptandı

İlk sıra kemoterapi alanlara bakıldığında 8 hastada (%15) lenfosit ikilenme zamanında kısıalma, 18 hastada (%34) sistemik semptom, 9 hastada (%17) LAP progresyonu, 6 hastada (%11) immunsitopeni, 12 hastada (%23) ise kemik iliği yetmezlik bulgusu endikasyonlarıyla kemoterapiye başlandığı görülmüştür.

İlk sıra kemoterapi sonunda klorambusil alan 1 hastada tam yanıt (CR %3), 26 hastada kısmi yanıt (PR %78), 6 hastada stabil hastalık yanıtı (SD %18), FC alan 4 hastada tam yanıt (%37), 6 hastada kısmi yanıt (%54), 1 hastada stabil hastalık yanıtı (%9), FCR alan 2 hastada kısmi yanıt (%100), CVP alan 6 hastada kısmi yanıt (%86), 1 hastada progresif hastalık yanıtı (PD %14) elde edilmiştir.

İkinci sıra tedavide 1 hasta (%1,9) klorambusil, 1 hasta (%1,9) fludarabin, 1 hasta (%1,9) CHOP, 1 hasta (%1,9) R-CHOP, 1 hasta (%1,9) R-CVP, 1 hasta (%1,9) alemtuzumab, 2 hasta (%3,8) rituksimab/prednizon, 3 hasta (%5,7) FCR, 4 hasta (%7,5) CVP, 10 hasta (%18,9) FC aldı.

İkinci sıra kemoterapi alan 25 hastanın 7'sinde lenfosit ikilenme zamanında kısıalma, 6 hastada LAP progresyonu, 5 hastada immunsitopeni, 5 hastada kemik iliği yetmezlik bulgusu, 1 hastada sistemik semptom, 1 hastada ise Richter transformasyonu endikasyonu ile kemoterapi başlandı.

Tablo IV. Tedavi alan hastaların tedavisiz ve progresyonsuz sağ kalım süreleri

	n	minimum	maksimum	ortalama	Standart sapma
Tedavisiz sağ kalım	53	2	88	15,57	22,35
Progresyonsuz sağ kalım1	53	6	99	17,99	20,58
Progresyonsuz sağ kalım2	25	4	36	6,23	8,83
Progresyonsuz sağ kalım3	6	4	23	5,50	8,90

İkinci sıra kemoterapi sonunda 1 hastada CR, 20 hastada PR, 1 hastada SD ve 3 hastada PD saptandı.

3. sıra kemoterapi alan 6 hastadan 2 hastaya FC verilirken, 1 hastaya tek başına steroid, 1 hastaya fludarabin, 1 hastaya rituksimab/prednizon ve 1 hastaya CFAR tedavisi verildi. Üçüncü sıra kemoterapi alan 6 hastanın 3'ünde kemik iliği yetmezlik bulgusu, 2 hastada LAP progresyon ve 1 hastada lenfosit ikilenme zamanının kısalması nedeniyle kemoterapi başlandı

Çalışma süresi tamamlandığında 91 hastanın yaşadığı, 14 hastanın hastalık ilişkili nedenlerle, 9 hastanın ise hastalık dışı nedenlerle öldüğü görüldü. Sağ olan hastalardan 21 hastanın kısmi yanıtı, 4 hastanın tam yanıtı, 65 hastanın stabil olduğu ve 1 hastada ise progresif hastalık olduğu görüldü.

Çalışmamızda Binet ve Rai evresi yüksek olan hastalarda birinci sıra kemoterapiye kadar geçen sürenin (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,004$) ve yüksek evre hastalarda PFS1 süresinin anlamlı olarak kısa olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,014$ $p=0,013$). Ancak PFS2, PFS3 ve toplam sağ kalım arasında anlamlı ilişki saptanamadı.

Hepato-splenomegali ile OS, TFS arasında anlamlı ilişki bulunmazken kitlesel lenf nodu olanlarda TFS'in daha kısa olduğu görüldü ($p=0,030$).

CD38 pozitifliği ile OS süresi arasında negatif, CD23 pozitifliği ile OS süresi arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,026$ ve $p=0,043$). Ancak bu iki parametreyle TFS arasında ilişki bulunamadı.

Prognostik belirteçlerden biri olan $\beta 2$ mikroglobulin ile OS ve TFS arasında bağlantı bulunamadı. LDH yüksekliği ile OS arasında negatif korelasyon saptandı ($p=0,001$). Ayrıca LDH yüksekliği olan hastalarda diffüz kemik iliği tutulumunun daha fazla olduğu görüldü ($p=0,043$).

OIHA, ITP ve EVANS sendromu ile OS arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,010$, $p=0,001$, $p=0,003$). Bu parametrelerle TFS arasında ilişki bulunamadı.

Yaş, cinsiyet ve kemik iliği tutulum şekli ile TFS, PFS1, PFS2, PFS3 ve OS arasında anlamlı ilişki saptanamadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

KLL batı ülkelerinde sık görülen bir lösemi türüdür. Ülkemizdeki sıklığı bilinmemektedir. Genellikle yaşlı bireylerde ortaya çıkar. Hastalığın doğal seyri agresif olmamasına rağmen tedavi gereken hastalarda ortaya çıkan komplikasyonlar önemli morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır.

Hastalığın tanısı, prognostik belirteçleri, tedavi ve tedaviyi etkileyen faktörler üzerinde birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmalarda ortaya konan prognostik faktörler sayesinde kötü prognostik özelliklere sahip hasta popülasyonunda erken tedaviye başlanması ve yeni tedavi rejimleri ile son yıllarda KLL hastalarının yaşam sürelerinde önemli oranda iyileşme elde edilmiştir. Batı ülkelerinde gelişmiş tanı ve tedavi klavuzları sayesinde bu prognostik belirteçler tanı esnasında bakılmakta, tedavi için hasta seçimleri çok iyi yapılabilmekte ve bu sayede sağ kalım süreleri önemli derecede uzamaktadır.

Ülkemizde birçok hastalığın kayıtları iyi tutulmamaktadır. Biz çalışmamızda KLL hastalarının genel klinik özelliklerini ortaya koymanın yanında ülke verilerine katkı sağlamayı da amaçladık. Araştırmaya dâhil edilen hasta grubunu değerlendirdiğimizde yaş ortalamalarının batı kaynaklarıyla benzer olduğu görülmüştür (18). Hastalık, diğer çalışmalarda erkeklerde kadınlara göre iki kat daha sık görülmesine rağmen bizim çalışmamızda erkek ve kadın sayısı birbirine yakın bulunmuştur (19,20). Kadınlarda ortalama toplam sağ kalım süresi ılımlı olarak yüksek bulunmuş olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,076$). Hastalar evrelere göre değerlendirildiğinde Rai düşük risk grubunda %26,3, orta risk grubunda %63,1, yüksek risk grubunda %10,6 hasta bulunurken Rai ve ark yaptığı çalışmada düşük risk grubunda %31, orta risk grubunda %61 ve yüksek risk grubunda ise %8 hasta olduğu bulunmaktadır (21). Bizim çalışmamızda Binet evresine göre hasta dağılımı evre A %51,8, evre B %37,7 ve evre C %10,5 iken Binet ve ark yaptığı çalışmada ise evre A %55, evre B %30, evre C %15 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki bulgularla bu çalışmalardaki hastaların evrelere göre dağılımlarının benzer olduğu görüldü (22).

Rai yüksek risk grubu ya da Binet evre C olan hasta-

larda en önemli bulgular anemi ve trombositopenidir. Buradaki sitopenilerin otoimmün ya da başka bir sebebe bağlı olmaması gerekmektedir. Ancak hastalarımızın değerlendirilmesinde özellikle anemi açısından sıkıntılar yaşanmaktadır. Hastalarımızda görülen anemi yaşlılığa, demir eksikliğine ya da kronik hastalık anemisi gibi başka nedenlere bağlı olabilir. Genellikle ilk değerlendirme sırasında hastalarda lenfadenopati, splenomegali, B semptomları gibi diğer nedenler dikkate alınırken anemi nedeni genellikle dikkate alınmaz ve hasta ileri evre olarak kabul edilir. Bu noktada kemik iliği biyopsisi bize yardımcı olabilir. Anemi ile gelen KLL hastalarında kemik iliğinde diffüz lenfoid infiltrat, eritroid baskılanma ve yeterli demir depoları gösterilirse bu hastalardaki aneminin KLL'ye bağlı olduğunu söyleyebiliriz. Anemi de olduğu gibi trombositopenide de yeterince araştırma yapılmamaktadır ve hastalar ileri evre olarak kabul edilmektedir. Otoimmün trombositopeniyi tanımlamak için rutin kullanılabilen bir test yoktur. KLL düşünülen hastalarda hastalık evrelendirilmesi sırasında anemi ve trombositopeninin nedenleri iyi araştırılmalıdır.

Çalışmamızda mutlak lenfosit değerleri ortalaması 34,082/ml bulunmuştur. Oscier ve ark yaptığı bir çalışmada İngiltere'de KLL hastalarının ilk tanı anında ortalama lenfosit sayısının <20,000/ml olduğu bulunmuştur (23). Lenfosit sayısının yüksek olmasının sağ kalımı olumsuz etkilediği bilinmektedir (10). Bizim çalışmamızda mutlak lenfosit sayısının yüksek çıkmasının nedeni hastaların yüksek değerlerde hematolojiye yönlendirilmesi olabilir. Çalışmamızda yüksek lenfosit değerlerinin sağ kalımı olumsuz etkilediğine dair istatistiksel korelasyon saptanmamıştır.

CD38 iyi bilinen bir prognostik belirteçtir. Çalışmamızda 68 hastada periferik kanda CD38 ekspresyon düzeyine bakıldı. >%30 düzeyi pozitif kabul edildi. Tedavi alan hastalardan 22 hastada (%41), tedavi gerektirmeyenlerden 16 hastada (%42) CD38 pozitif bulundu. Damle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CD38 pozitif olan hastalarda IgVH mutasyonunun görülmediği ve kötü prognoza sahip oldukları bulundu (13). Çalışmamızda CD38 pozitifliği ile TFS ve PFS arasında bağlantı bulunamamış ancak bu hastalarda Damle ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi OS süresinin kısaldığı görülmüştür ($p=0,026$). Ancak

tedavi grubunda ve tedavi gerektirmeyen grupta CD38 pozitifliği görülme yüzdesinin eşit olması bu parametrenin tedavi kararı vermede katkısı olmadığını düşündürmektedir.

KLL ile otoimmün sorunların birlikteliği bilinmektedir. Çalışmamızda 10 hastada OIHA (%8,8), 12 hastada ise ITP (%10,5) saptandı. Hastalarımızda OIHA ve ITP ile OS süresi arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,010$, $p=0,001$). Moreno ve ark yaptığı 961 hastayı içeren çalışmada OIHA %5, ITP %2 sıklıkta bulundu ve bu hastalardaki otoimmün sitopenilerle OS arasında anlamlı ilişki bulunamadı (24). Visco ve ark yaptığı 1278 hastayı içeren çok merkezli çalışmada OIHA %3,6 ITP %5 sıklığında bulundu ve ITP'si olan hastalarda OS süresinin daha kısa olduğu görüldü (25).

KLL hastalarında normal popülasyona göre solid tümör sıklığında artış vardır. Özellikle deri kanserleri, akciğer kanseri ve gastrointestinal kanser sıklığında artış bildirilmiştir (26-28). İkincil malignite sıklığının artması KLL'deki lenfosit fonksiyonlarında bozukluğa bağlı olabilir. Çalışmamızda 4 hastada akciğer, 2 hastada meme, 2 hastada prostat, 1 hastada over, 1 hastada endometriyum, 1 hastada kolon ve 1 hastada deri kanseri olmak üzere toplam 12 hastada ikincil malignite saptandı. Akciğer kanseri olan hastaların hepsi izlem sırasında akciğer kanserine bağlı olarak yaşamını kaybetti.

Evre ilerledikçe sağ kalım süresinin ve prognozun kötüleştiği bilinmektedir. Ancak bizim çalışmamızda hastalık evresinin OS süresini etkilemediği görüldü. Bununla birlikte Rai ve Binet evreleri yüksek olan hastalarda TFS ve PSF1'in daha kısa olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,001$ $p=0,004$). Evre A olan hastaların %13'ü, evre B hastaların %76'sı, evre C hastaların tümü tedavi aldı. Tedavi dikkate alınmadan tüm hastalara bakıldığında; evre A hastaların ortalama sağ kalım süresi 125 ay, evre B hastaların 57 ay, Evre C hastaların 119 ay olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre en fazla tedavi alan evre B grubunda ya da Rai orta risk grubunda sağ kalım süresinin en kısa olduğu görülmektedir. Bilindiği gibi evreleme hastalık prognozu ile ilgili tek başına yeterli öngörü sağlamamaktadır. Orta risk grubundaki yani en fazla tedavi alan hastalarda ortalama sağ kalım süresinin ileri evre hasta-

lardan daha kısa olmasının nedeni, bu grupta yer alan hastalarda merkezimizde bakılmayan ve hastalıkta kötü prognoz göstergesi olan parametrelerin bu hastalarda varlığı olabilir. Bunun yanında çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı ve ileri evrede sadece 12 hastanın bulunması bu sonuca neden olabilir. Ayrıca daha önce bahsedildiği şekilde evre C ya da Rai yüksek risk grubu hastaların bazılarında tanı anındaki anemi ya da trombositopeninin hastalık dışı nedenlere bağlı olma olasılığı düşünülmelidir. Evre C hastaların ortalama yaşam süresinin daha uzun olmasının bir diğer nedeni bu gruptaki hastaların 2. ve 3. sıra tedavilerde diğer hastalardan daha fazla monoklonal antikor tedavisi almaları olabilir. Ayrıca ülkemizde sağlık uygulama tebliği gereğince şu an için ilk sırada monoklonal antikor tedavisi uygulanmamaktadır. Halbuki bu ilaçların tedaviye eklenmelerinin tedavi yanıtı ve sağ kalımı arttırdıkları bilinmektedir (29-31). Çalışmamızda monoklonal antikor tedavisinin çok az kullanılması orta risk grubundaki OS süresinin kısalmasının nedeni olabilir.

Klorambusil ile yapılan çalışmalarda CR %4-10, PR %36-50 arasında değişmektedir (32-35). Bizim çalışmamızda 1.sıra tedavide klorambusil alan 33 hastanın %3'ünde CR, %79'unda PR ve %18'inde SD yanıtı elde edildi. Birinci sıra tedavide sadece 2 hasta rituksimab içeren FCR tedavisi alabildi ve bu iki hastada PR yanıtı elde edildi. Geriye kalan 11 hasta FC (%37 CR, %54 PR, %9 SD) 7 hasta ise CVP (%86 PR, %14 PD) tedavisi aldı. Klorambusil alan hastalarda PFS ortalama 15,6 ay, FC alan hastalarda 23,6 ay, FCR alan hastalarda 14,6 ay, CVP alan hastalarda 21,2 ay olarak bulundu. Wolfgang ve ark yaptığı çalışmada klorambusil tedavisi alan hastalarda PFS 8,3 ay, Eichhorst ve ark yaptığı çalışmada 18 ay olarak bulundu (36,37). Robak ve ark yaptığı çalışmada FC alan hastalarda PFS ortalama 27 ay olarak bulundu (38). Çalışmamızda ikinci ve üçüncü sıra tedavilerde çok çeşitli kemoterapi rejimlerinin kullanılması bunlarda yorum yapmayı güçleştirmektedir. Ancak her bir sıra kemoterapiye geçişte PFS'nin giderek kısaldığı dikkati çekmektedir (PFS1 ortalama 18 ay, PFS2 ortalama 6 ay, PFS3 ortalama 5,5 ay).

Çalışmamızda 114 hastadan sadece 19 hastada sitogenetik analiz yapıldı. Bu hastalardan 14'ünde

sitogenetik anomali saptanmadı. 2 hastada 17p delesyonu, 2 hastada trizomi12, 1 hastada t(14;19) saptandı. Çok az sayıda hastada sitogenetik analiz yapıldığı için bu hastalarda istatistiksel korelasyon çalışması yapılamadı. Anomali saptanan 5 hastaya bakıldığında bu hastalarda LDH yüksekliği, splenomegali, diffüz kemik iliği tutulumu gibi kötü prognostik belirteçlerin de bulunduğu görüldü.

114 hastadan sadece 20 hastada LDH yüksekliği saptandı. Az sayıda hastada LDH yüksekliği olmasının, KLL'nin yavaş ilerleyen bir hastalık olmasına ve hücrelerin çoğunun G0 fazında beklemesine bağlı olduğu düşünüldü. Nitekim LDH değeri yüksek olan hastalarda hastalığın daha saldırgan olduğunu destekler şekilde OS süresi daha kısa bulunmuştur ($p=0,001$). Ayrıca bu hastalarda bir diğer kötü prognoz belirtisi olan diffüz kemik iliği tutulumunun daha fazla olduğu görüldü ($p=0,043$).

Çalışmamızda bazı eksiklikler olmasına karşın, ülkemizde KLL üzerine yapılan az sayıdaki sağ kalım çalışmasından biridir. Hastalıkları risk gruplarına göre ayırıp tedavi ve takip planı oluşturmak için bu hastalıklarla ilgili prognostik belirteçlerin iyi bilinmesi gereklidir. Ülkemizde hastalık kayıt sistemlerinin geliştirilmesi ile yapılan çalışmaların anlamlılık düzeyinin artacağı görüşünderiz. Ayrıca gelişmiş sitogenetik analizlerin ve prognostik belirteçlerin tanı anında kullanılabilmesi, KLL tedavi ve takibinin daha iyi yapılabilmesini ve sağ kalım sürelerinin uzatılabilmesini sağlayacaktır. Ülkemizde birçok hastalıkta olduğu gibi KLL tedavisinde de gelişmiş tedavi yöntemleri, sağlık uygulama tebliği gereği ilk sırada kullanılmamaktadır. Bu da alınan tedavi sonuçlarının batı ülkelerinden daha kötü olmasına yol açmaktadır. Yine de bizim çalışmamızda elde edilen veriler yapılan diğer çalışmalarla hemen hemen benzerdir. Ülkemiz verilerini yansıtabilecek daha iyi sonuçların yüksek sayıda hasta içeren çok merkezli prospektif çalışmalarla elde edileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Cheson, BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; 87: 4990-4997.

2. Rozman C, and Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1052-1057.
3. 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: 5446-5456.
4. Chiorazzi N, Rai KR, and Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2005; 352: 804-815.
5. Yee KW, and O'Brien SM. Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1105-1129.
6. Montserrat E. New prognostic markers in CLL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 279-284.
7. Thomas R, Ribeiro I, Shepherd P, et al. Spontaneous clinical regression in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2002; 116: 341-345.
8. Mauro FR, Foa R, Giannarelli D, et al. Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. *Blood* 1999; 94: 448-454.
9. Catovsky D, Fooks J, Richards S. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukaemia: the importance of age, sex and response to treatment in survival. A report from the MRC CLL 1 trial. *MRC Working Party on Leukaemia in Adults. Br J Haematol* 1989; 72: 141-149.
10. 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: 929-936.
11. Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Viñolas N, Rozman C. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. *Br J Haematol* 1986;62: 567-575.
12. Oscier DG, Gardiner AC, Kalp SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors. *Blood* 2002;100: 1177-1184.
13. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94: 1840-1847.
14. Kröber A, Seiler T, Benner A, et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;100: 1410-1416.
15. Poeta GD, Maurillo L, Venditti A, et al. Clinical significance of CD38 expression in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001; 98: 2633-2639.
16. Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, et al. ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2004; 363: 105-111.
17. Pangalis GA, Boussiotis VA, Kittas C. B-chronic lymphocytic leukemia. Disease progression in 150 untreated stage A and B patients as predicted by bone marrow pattern. *Nouv Rev Fr Hematol* 1988; 30: 373-375.
18. Diehl LF, Karnell LH, Menck HR. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. The National Cancer Data Base report on age, gender, treatment, and outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1999; 86: 2684-2692.
19. Cartwright RA, Gurney KA, Moorman AV. Sex ratios and the risks of haematological malignancies. *Br J Haematol* 2002; 118: 1071-1077.
20. Dores GM, Anderson WF, Curtis RE, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol* 2007; 139: 809-819.
21. Rai KR, Sawitsky B, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN and Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219-234.
22. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198-206.
23. Oscier DG, Matutes E, Copplestone A, 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: 934-939.
24. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence,

- clinical associations, and prognostic significance. *Blood* 116: 4771-4776.
25. Visco C, Ruggeri M, Evangelista LM, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 111: 1110-1116.
 26. Robak T. Second malignancies and Richter's syndrome in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematology* 2004; 9: 387-400.
 27. Kyasa MJ, Hazlet L, Rudolph SP, et al. Veterans with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) have a markedly increased rate of second malignancy, which is the most common cause of death. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 507-513.
 28. Travis LB, Curtis RE, Hankey BF, Fraumeni JF, Jr. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1422-1427.
 29. James DF, and Kipps TJ. Rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Adv Ther* 2011; 28: 534-554.
 30. Kennedy B, Rawstron A, Carter C, et al. Campath-1H and fludarabine in combination are highly active in refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 99: 2245-2247.
 31. Wierda WG. Current and investigational therapies for patients with CLL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 285-294.
 32. Sawitsky A, Rai KR, Glidewell O, Silver RT, et al. Comparison of daily versus intermittent chlorambucil and prednisone therapy in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1977;50:1049-1059.
 33. Montserrat E, and Rozman C. Chronic lymphocytic leukaemia treatment. *Blood Rev* 1993; 7: 164-175.
 34. Knospe WH, Loeb VJr, and Huguley CMJr. Proceedings: Bi-weekly chlorambucil treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1974; 33: 555-562.
 35. Robak 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. *Blood* 2000; 96:2723-2729.
 36. 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: 4378-4384.
 37. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114: 3382-3391.
 38. Robak T, Jamroziak K, Gora-Tybor J, et al. Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study). *J Clin Oncol* 2010 28: 1863-1869.