

Kronik Lenfositik Lösemi Tanılı Hastalarda Prognostik Faktörlerin Klinik Bulgular ve Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Effects of Prognostic Factors on Clinical Findings and Survival in Patients With a Diagnosis of Chronic Lymphocytic Leukemia

Emel İŞLEYEN¹, Sema KARAKUŞ², Feride İffet ŞAHİN³, Zerrin YILMAZ ÇELİK³

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda merkezimizde kronik lenfositik lösemi (KLL) tanısı konulan hastaların demografik ve klinik özellikleri, yaşam süreleri, yaşam sürelerine etkisi olan prognostik faktörler ve tüm bu verilerin literatür ile uygunluğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamızda 2005 ve 2012 yılları arasında, KLL tanısı ile Ankara Başkent Üniversitesi Hematoloji Kliniği'nde takip edilen 52 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların ortalama takip süresi 52.3 (10-60) aydır. Hastaların 18'i (%34.6) kadın, 34'ü (%65.4) erkekti ve yaş ortalaması 69.31 ± 10.448 (46-93) idi. Erkek hastaların ortalama yaşı 69 ± 9.7 iken kadın hastaların ortalama yaşı 69.7 ± 11.9 idi. Yaş arttıkça erkek hastalarda kadın hastalara göre hemoglobin değerinin düştüğü (p= 0.006) ve lenfosit değerinin arttığı saptanmış olup (p= 0.002) hemoglobin ve lenfosit değeri ile yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Evrelemede Binet evreleme sistemini kullandık. 5 yıllık sağkalım evre A'da %94.1, evre B'de %75.9, evre C'de 16.7 olup evre ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p= 0.000). Sağkalımı etkileyen en önemli faktör evre olarak belirlendi (p= 0.000). Sağkalım ile β2 mikroglobülin seviyesi (p= 0.04), LDH (p= 0.05), CD38 ekspresyon oranı (p= 0.02), cinsiyet (p= 0.02) ve K1 tutulum paterni (p= 0.05) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: Evreleme sistemleri tanı anında erken evre olan ancak takipte ilerleyici hastalık gelişecek olan bireyleri tesbit etmede yetersizdir. Tanı ve tedavi aşamasında evreye ek olarak prognostik faktörler de değerlendirilerek yüksek riskli hastalar belirlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kronik lenfositik lösemi; Prognostik faktörler

ABSTRACT

Objective: In our study, it is aimed to determine the general clinical features, survival and the importance of prognostic factors that might influence survival in chronic lymphocytic leukemia and compare their accordance with literature patients diagnosed at our center.

Patients and Methods: Demographics of 52 patients who admitted to hematology department between 2005 and 2012 were investigated retrospectively.

Results: The mean follow-up period of the patients is 52.3 (10-60) months. 18 of the patients were female, 34 were male, and the mean age was 69.31 ± 10.448 (46-93). The mean age of male patients was 69 ± 9.7 years and the mean age of female patients was 69.7 ± 11.9 years. As age increased, it was determined that hemoglobin value decreased (p= 0.006) and lymphocyte value

Makale atfı: İşleyen E, Karakuş S, Şahin F, Yılmaz Çelik Z. Kronik lenfositik lösemi tanılı hastalarda prognostik faktörlerin klinik bulgular ve sağkalım üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi. LLM Dergi 2021;5(2):34-43.

Yazışma Adresi

Emel İŞLEYEN

Ankara Şehir Hastanesi,
Hematoloji Kliniği
Ankara-Türkiye

Geliş: 09.09.2021 - **Kabul:** 13.10.2021

E-posta: isleyenemel396@gmail.com

increased in male patients compared to female patients ($p=0.002$). A statistically significant relationship was found between hemoglobin and lymphocyte values and age and gender. The 5-year survival was 94.1% in stage A, 75.9% in stage B, and 16.7 percent in stage C, and a statistically significant difference was found between stage and survival ($p=0.000$). The most important factor affecting survival was determined as stage ($p=0.000$). Survival with $\beta 2$ microglobulin level ($P=0.04$), LDH ($p=0.05$), CD38 expression rate ($p=0.02$), gender ($p=0.02$), and CI uptake pattern ($p=0.05$) was found to be statistically significant

Conclusion: Staging systems are insufficient to identify individuals who are at an early stage at diagnosis but who will develop progressive disease during follow-up. High-risk patients should be identified by evaluating prognostic factors in addition to stage during diagnosis and treatment.

Key Words: Chronic lymphocytic leukemia; Prognostic factors

GİRİŞ

KLL olgun görünümlü monoklonal lenfositlerin birikimi ile oluşan bir hastalıktır. Hastaların önemli bir kısmının semptomsuz olması nedeni ile hastalığın gerçek sıklığını saptamak zordur. Hastalığın insidansı yaşla artar ve erkek cinsiyette daha sık görülür. Ortalama görülme yaşı 72'dir ve hastaların %11'i 55 yaşın altındadır (1).

KLL'de tanı karakteristik akım sitometrik analizle saptanan ve kendisine özgü immünofenotipik tanımlara sahip monoklonal lenfositözün 3 aydan uzun süre dolaşımında saptanması ile konulmaktadır (2).

Diğer lösemilerden farklı olarak, KLL ile açıklanamayan sitopeniler olmadıkça kemik iliği incelemesi gerekli görülmemektedir. Yine diğer lenfoproliferatif hastalıklardan farklı olarak hızlı tümör büyümesi ve klinik ağırlaşma bulgusu gibi Richter transformasyonunu düşündürecek gelişme olmadıkça lenf nodu biyopsisi önerilmemektedir.

Hastalar genellikle lenfadenopati, yorgunluk, sık enfeksiyon şikayeti ya da B semptomları ile başvurur. Ancak hastaların %80'den fazlası asemptomatik olup rutin kan tetkiklerinde lenfosit yüksekliği saptanması sonucu tanı almaktadır.

Değişken klinik seyir gösteren kronik lenfositik lösemi-de (KLL) tanı sonrası hastaların bir kısmı son derece sessiz ve asemptomatik olup, uzun yıllar ilerleme olmaksızın yaşarken bir kısmı da tanı anında ya ileri evre ya da erken evre olmasına karşın hızla ilerleme eğilimi göstermektedir. Sessiz hastalığı olan yaşlı hastalarda ölüm, çoğunlukla KLL dışı nedenlere bağlıdır. Oysa ileri evre ya da hızla ilerleme bulguları var olan genç hastalarda beklenen sağkalım süresi küratif tedavi yaklaşımı olmaması nedeniyle oldukça kısadır.

Yapılan çalışmalarda erken evre KLL olgularına tedavi verilmesi sonrası sağkalımda fark saptanmaması nedeni ile tedavi ileri evre hastalara verilir. Ancak yaş, cinsiyet, lenfosit sayısı, lenfosit ikiye katlanma zamanı, beta 2 mikroglobulin düzeyi gibi diğer prognostik faktörler de erken evre hastalarda tedaviye başlama zamanını belirlemektedir (3).

Evrelemede Rai ve Binet evrelemesi kullanılmaktadır. Modifiye Rai sistemine göre intermediate (evre I ve II) ve yüksek risk (evre III ve IV) ya da Binet B ve C hastalar ge-

nellikle tedaviden yararlanırken asemptomatik Binet B ve intermediate Rai evresindeki hastalar semptomlar gelişinceye ya da progresyona kadar 3-6 aylık zaman dilimlerinde tedavisiz izlenebilir (4).

Bu iki sınıflamanın yanı sıra genetik verilerin de yer aldığı Kronik lenfositik lösemi-Uluslararası Prognostik İndeks (KLL-IPI) olarak adlandırılan yeni bir sınıflama sistemi de günümüzde kullanıma girmiştir. Bu sınıflamada yaş, klinik evre, TP53 durumu, IGHV mutasyon durumu ve serum $\beta 2$ -mikroglobulin seviyesini içeren 5 adet bağımsız prognostik faktör kullanılmaktadır (5).

Her ne kadar tanı anında oldukça düşük oranda hastada saptansa da p53 anomalisi varlığı, evreden bağımsız oldukça kötü prognozu yansıtmaktadır (6).

Klinik heterojenite ve hastaların birçoğunun ileri yaşta olması nedeni ile KLL'de tek bir tedavi yaklaşımı yoktur. Hastaların kemoterapi ya da immunoterapiyi tolere edecek klinik performasyonda olması, p53 anomalisi varlığı, daha önce kanıtlanmış sitopeni ya da lenfomatoz transformasyon varlığı gibi faktörler tedavi seçimini belirler (7).

Tedavide alkilleyici ajanlar, nukleozid analoglarından fludarabin, kortikosteroidler, monoklonal antikorlar ve allojenik kök hücre nakli seçenekleri kullanılır.

KLL tedavisindeki en önemli gelişme Alman çalışma grubu tarafından planlanan ve uluslararası çok merkezli bir faz 3 çalışma olarak gerçekleştirilen KLL 8 çalışması ile olmuştur. Bu çalışma sonucunda fludarabin+siklofosamid+rituksimab standart birinci sıra tedavisi olarak ortaya konmuştur (8).

Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen KLL hastalarının demografik özelliklerini, klinik bulgularını, kullanılan tedavi seçeneklerini ve hastalığın seyrini belirleyen prognostik faktörleri dosyalarından geriye dönük olarak taramadık. Hastalarımızın verilerinin literatür ile uygunluğunu belirlemeyi amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde 2005 ve 2012 yılları arasında, KLL tanısı ile takip edilen 52 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

National Cancer Institute Working Group (NCI-WG) tanı ölçütlerine göre aşağıdaki durumların varlığında hastalara KLL tanısı konmuştur:

1. Çevre kanında lenfositoz ($>5 \times 10^9$): En az bir aydır devam etmesi gerekmektedir.
2. Lenfositlerin morfolojik olarak olgun görünümü olması
3. Akım sitometrik incelemede lenfositlerde immün-fenotipik olarak aşağıda belirtilen özelliklerin saptanması
 - a. CD5 ve CD19 ile birlikte CD23 ifadenmesi
 - b. Düşük derecede CD20, CD22 ve CD79b ifadenmesi
 - c. Düşük derecede slg ifadenmesi
 - d. Her B hücrenin yüzeyinde tek tip hafif zincir ifadenmesi
 - e. CD10, siklin D1 ve FMC7 ifadenmesinin olmaması

Olguların yaşı, cinsiyeti, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları (tam kan sayımı, AST, ALT, total ve direkt bilirubin, total protein, albumin, BUN, kreatin, Na, K, Cl, Ca, periferik yayma, Laktat dehidrogenaz, albumin, C-Reaktif Protein, $\beta 2$ mikroglobulin, immünglobulin değerleri), kemik iliği tutulum tipleri (nodüler, diffüz), abdominal ultrasonografi ile değerlendirilmiş karaciğer ve dalak boyutları, akım sitometri sonuçları, RAİ evreleme sistemine göre evreleri, tedavi alan hastaların tedavi başlangıcına kadar geçen süreleri, tedavi endikasyonları, almış oldukları ke-

moterapiler, tedavi yanıtları, ortalama takip süreleri geriye dönük olarak hasta dosyalarından kayıt edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 programı (Statistical Package for the Social Sciences) kullanıldı. Dağılım normalliğinin araştırılması amacıyla Kolmogorov-Smirnoff testi kullanıldı. Dağılım normalliğinin durumuna göre iki grubun karşılaştırılması amacıyla bağımsız örneklem t-testi ya da Mann Whitney U testi kullanıldı. İki den fazla grubun karşılaştırılması amacıyla tek yönlü ANOVA ya da Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Raksal olmayan verilerin karşılaştırılması amacıyla ki-kare testi kullanıldı. Sağkalım analizleri log-rank testi kullanılarak Kaplan-Meier analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerin değerlendirilmesinde Cox regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak 0.05 değeri kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların ortalama takip süresi 52.3 (10-60) aydır. Hastaların 18'i (%34.6) kadın, 34'ü (%65.4) erkekti ve yaş ortalaması 69.31 ± 10.448 (46-93) idi. Erkek hastaların ortalama yaşı 69 ± 9.7 iken kadın hastaların ortalama yaşı 69.7 ± 11.9 idi. Erkek kadın oranı 1.8/1 saptandı.

Hastaların en sık başvuru sebebi, rutin kan sayım tetkiklerinde lökosit yüksekliği saptanmasıydı (%51.9).

Binet evrelemesine göre hastaların 17'si (%32.7) evre A, 29'u (%55.8) evre B, 6'sı (%11.5) evre C idi. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyete göre demografik özellikleri Tablo 1'de yer almaktadır. Kadın hastaların 7'si (%38.9) Binet evre A,

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyete göre demografik özellikleri

Değişken	Erkek	Kadın	Toplam
Hasta sayısı	34 (%65.4)	18 (%34.6)	52 (%100)
Evre A	10 (%29.4)	7 (%38.9)	17 (%32.7)
Evre B	18 (%52.9)	11 (%61.1)	29 (%55.8)
Evre C	6 (%17.6)	-	6 (%11.5)
Ortalama yaş	69.06 ± 9.7	69.7 ± 11.9	69.31 ± 10.448
Hb (Ortalama) g/dL	13.3 ± 2.3	12.7 ± 1.2	13.1 ± 2.05
Lenfosit (Ortalama) $10^3/uL$	51077.74 ± 52152.2	23755.28 ± 22832.9	41619 ± 6363.9
Plt (Ortalama) $10^3/uL$	172197.06 ± 77527.44	236944.44 ± 60617.8	194609.062 ± 77983.511
CD38 > %30	5 (%17.9)	1 (%6.7)	6 (%14)
ZAP-70 > %20	6 (%21.4)	2 (%13.3)	8 (%18.6)
$\beta 2$ düzeyi (Ortalama) mg/L	3.2 ± 1.6	2.8 ± 2.1	3.1 ± 1.8
LDH (Ortalama) U/L	354 ± 352.5	301.6 ± 185.9	335.8 ± 304.2
5 yıllık sağkalım	%64.7	%94.4	%75
Sağ kalan hasta sayısı	22 (%64.7)	17 (%94.4)	39 (%75)
Ölen hasta sayısı	12 (%35.3)	1 (%5.6)	13 (%25)

Tablo 2. Çalışmaya katılan hastaların evreye göre demografik özellikleri

Değişken	Evre A	Evre B	Evre C	Toplam
Hasta sayısı	17 (%32.7)	29 (%55.8)	6 (%11.5)	52
Ortalama yaş	66.41 (48-85)	71.31 (46-93)	67.83 (53-78)	69 (46-93)
Plt (Ortalama) 10 ³ /uL	237647.06 ± 63219.796	191510.34 ± 69040.021	87650 ± 49666.437	194609.062 ± 77983.511
Hb (Ortalama) g/dL	14.4 ± 1.1	12.9 ± 1.9	10.2 ± 1.3	13.1 ± 2.05
Lenfosit (Ortalama) 10 ³ /uL	16375.59 ± 2168.236	41835.97 ± 7937.878	112101.67 ± 21848.139	41619 ± 6363.9
β2 mikroglobulin düzeyi (Ortalama) mg/L	2.1 ± 0.57	3.3 ± 1.8	4.9 ± 2.5	3.1 ± 1.8
LDH (Ortalama) U/L	221.71 ± 22.8	357.69 ± 48.5	553.83 ± 267.2	335.8 ± 304.2
ZAP-70 > %20	1(%5.8)	6 (%20)	1 (%20)	8 (%25)
CD38 > %30	-	4 (%16.6)	2 (%66.6)	6 (%13.9)
5 yıllık sağkalım	%94.1	%75.9	%16.7	%75
Ölen hasta sayısı	1 (%5.9)	7 (%24.1)	5 (%83.3)	13 (%25)

11'i (%61.1) Binet evre B idi. Erkek hastaların 10'u (%29.4) Binet evre A, 18'i (%52.9) Binet evre B, 6'sı (%17.6) Binet evre C idi. Cinsiyet ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p= 0.162).

Binet evre A'daki hastaların ortalama yaşı 66.41 ± 8.6 (48-85), evre B'deki hastaların ortalama yaşı 71.31 ± 11.1 (46-93) ve evre C'deki hastaların ortalama yaşı 67.83 ± 11.1 (53-78) olarak saptandı. Yaş ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0.293). Hastaların evreye göre demografik özellikleri Tablo 2'de yer almaktadır.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama trombosit değeri 194.609 ± 779.83/mm³ saptandı. Evre A'da ortalama trombosit değeri 237.647 ± 63.219/mm³, evre B'de ortalama trombosit değeri 191.510 ± 69.040/mm³ ve evre C'de ortalama trombosit değeri 87.650 ± 49.666/mm³ olarak saptandı.

Evre A hastalarında ortalama Hb değeri 14.4 ± 1.1 g/dL iken evre B'deki hastaların ortalama Hb değeri 12.9 ± 1.9 g/dL ve evre C'deki hastaların ortalama Hb değeri 10.2 ± 1.3 g/dL idi.

Ortalama lenfosit sayısı 41.619 ± 6363.9/mm³ olup evre arttıkça, kan lenfosit sayısı da artmaktadır. Lenfosit sayısı ve evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p= 0.001).

LDH değeri için 250 U/L ve üzerinde olan değerler yüksek kabul edildi. LDH değeri 24 (%46.15) hastada normal iken 28 (%53.85) hastada ise yüksek saptandı. LDH düzeyi yüksek hastalarda otoimmün hemoliz saptanmamış olup evre ilerledikçe ortalama LDH düzeyi artmaktadır (p= 0.032). LDH düzeyi ile B semptomları varlığı, sitogenetik bulgular, β2 mikroglobulin değeri, lökosit yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p> 0.05).

β2 mikroglobulin seviyesi için 3.5 mg/L ve üzerinde olan değerler yüksek kabul edildi. β2 mikroglobulin 26 (%50) hastada normalken, 26 (%50) hastada yüksek saptandı. Binet evre B ve C grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu. β2 mikroglobulin değeri ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken (p= 0.002), β2 mikroglobulin seviyesi ile LDH düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki gösterilemedi (p> 0.05).

Çalışmaya alınan 52 hastadan 43'ünde CD38 yüzey proteinine bakılırken, 9 hastada bakılmadı. Bakılan hastaların 6'sında CD38 > %30 saptandı. Bu değer CD38 için pozitif değer olarak kabul edilmiştir. Evre A'daki 14 hastanın hepsinde CD38 değeri negatif, evre B'deki 4 hastada (%16.6) pozitif ve evre C'deki 2 hastada (%66.6) pozitif saptandı. Yüksek risk grubunda CD38 pozitiflik oranı daha fazla olup evre ile CD38 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p= 0.025). Yaş ve cinsiyet ile CD38 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p= 0.3).

Prognostik faktörlerden ZAP-70 proteinini çalışmaya alınan 52 hastadan 32'sinde bakılabildi. ZAP-70 > %20 olması pozitiflik olarak kabul edilmekte olup, hastalarımızın 8'inde (%15,38) ZAP-70 > %20 oranında bulunmuştur ve bu değer pozitif değer olarak kabul edilmiştir. Evre A'daki 1 hastada (%5,8) ZAP-70 pozitif, evre B'deki 6 hastada (%20) pozitif ve evre C'deki 1 hastada (%20) pozitif saptandı. Evre arttıkça ZAP-70 birlikteliği artmış olup, evre ile ZAP70 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p= 0.05). Yaş ve cinsiyetle ZAP-70 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p> 0.05).

Hastalar yaşlarına göre 65 yaş altı ve 65 yaş üstü olarak iki gruba ayrıldı. Cinsiyetlere göre 65 yaş altı ve üstü hastalarda β2 mikroglobulin düzeyi, LDH, trombosit değerleri açısından fark yokken, 65 yaş üstü erkek hastalarda yaş arttıkça, 65 yaş üstü kadın hastalara göre Hb değerinin

azaldığı ve lenfosit değerinin arttığı saptandı. Yaş arttıkça erkek hastalarda kadın hastalara göre hemogloblin değerinin düştüğü ($p=0.006$) ve lenfosit değerinin arttığı saptanmış olup ($p=0.002$) hemogloblin ve lenfosit değeri ile yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.

Hastaların 21'inde (%40.4) splenomegali saptanırken, 14 hastada (%30) hepatomegali saptandı. Hepatosplenomegali ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.000$).

5 yıllık sağkalım evre A'da %94.1, evre B'de %75.9, evre C'de %16.7 olup evre ile sağkalım arasında literatür bilgilerinde de yer aldığı şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.000$). Sağkalım-evre analizi Şekil 1'de yer almaktadır. Cox regresyon analizine göre sağkalımı etkileyen en önemli faktör evre olarak belirlendi ($p=0.000$).

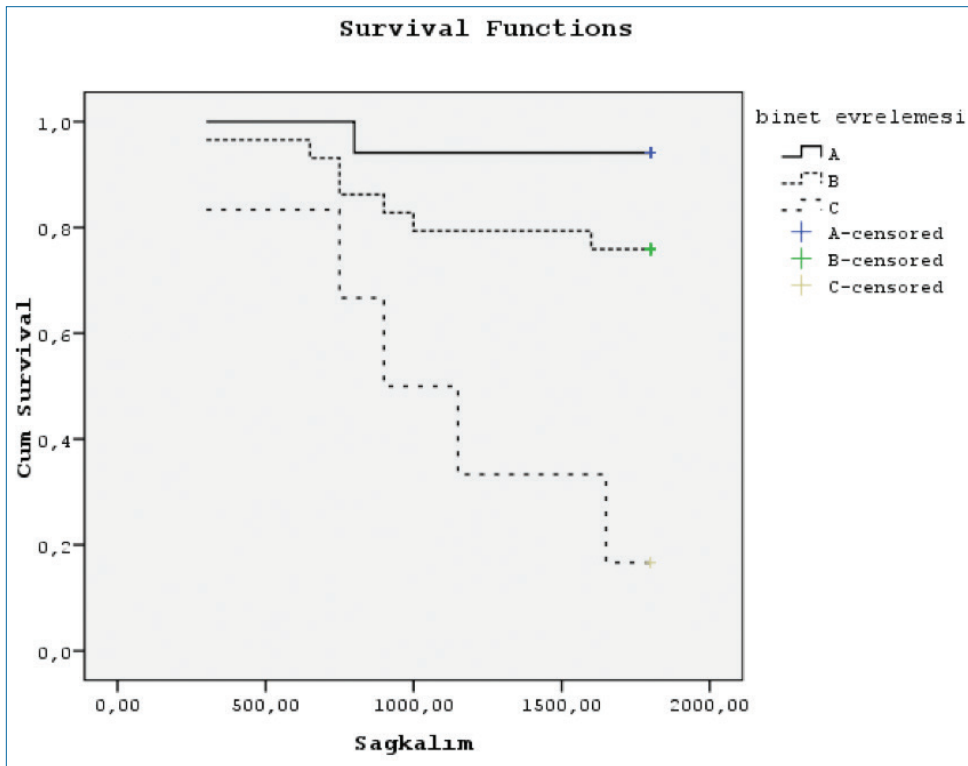
Sağkalım ile $\beta 2$ mikroglobülin seviyesi ($p=0.04$), LDH ($p=0.05$), CD38 ekspresyon oranı ($p=0.02$), cinsiyet ($p=$

0.02) ve Kİ tutulum paterni ($p=0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Kemik iliği (Kİ) biyopsisi 44 hastaya yapıldı. 12 (%27.3) hastada Kİ diffüz tutulum saptanırken, 32 (72.7) hastada Kİ'nin nodüler paternde tutulduğu saptandı. Evre arttıkça Kİ diffüz tutulum paterni oranının arttığı saptanmıştır ($p=0.018$). Evre ile Kİ tutulum paterni arasındaki ilişki Tablo 3'de yer almaktadır.

Hastaların 10'unda (%19.2) sekonder malignite (4'ünde KLL tanısı ile eş zamanlı, 3'ünde KLL tanısı öncesi, 3'ünde KLL tanısı sonrası sekonder malignite saptandı), 2'sinde (%3.8) birinci derece akrabalarında KLL hasta öyküsü mevcuttu.

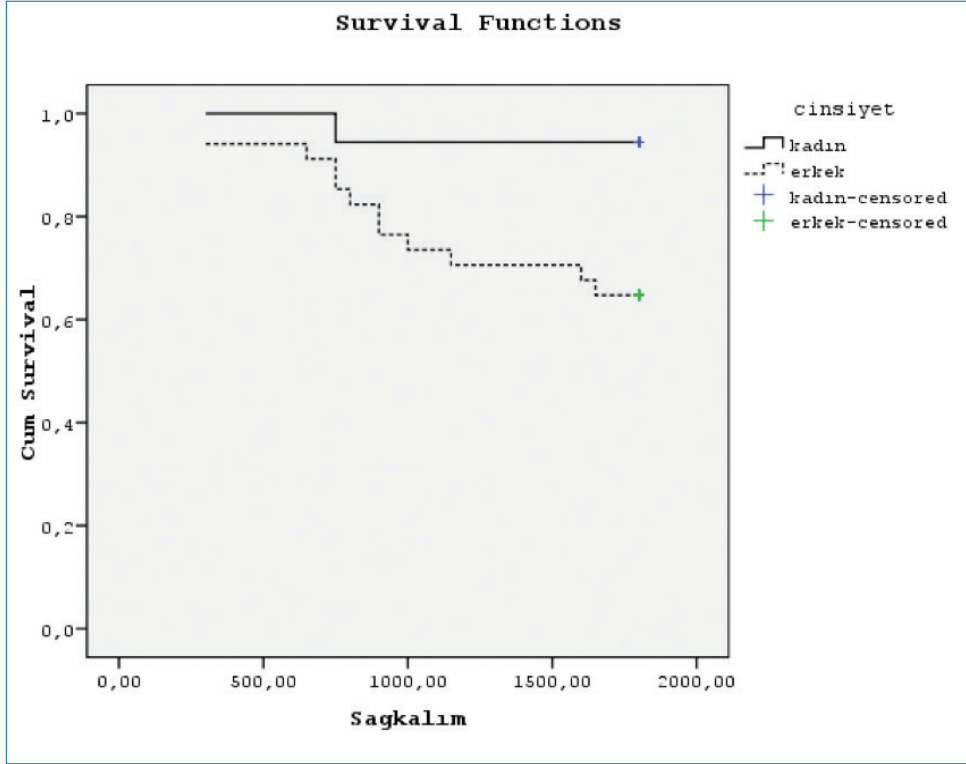
Takip süresi sonunda hastaların 39'u (%75) yaşarken, 13'ü (%25) hayatını kaybetti. Kadın hastaların 1'i (%5.6), erkek hastaların 12'si (%35.3) takip sırasında ex oldu. Cinsiyetle sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.02$). Sağkalım-cinsiyet analizi Şekil 2'de yer almaktadır.



Şekil 1. Sağkalım ile evre arasındaki ilişki.

Tablo 3. Evre ile Kİ tutulum paterni ilişkisi

Kİ patolojisi	Evre A	Evre B	Evre C	Toplam
Diffüz	3 (%6.8)	6 (%13.6)	3 (%6.8)	12 (%27.2)
Non-diffüz	11 (%25)	19 (%4.3)	2 (%4.5)	32 (%72'8)
Toplam	14 (31.8)	25 (%56.8)	5 (%11.3)	44



Şekil 2. Sağkalım ile cinsiyet arasındaki ilişki.

Tablo 4. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

	Parsiyel remisyon	Tam remisyon	Progresyon	Stabil hastalık	Toplam
Tedavisiz	-	-	2	24	26
Kemoterapi	7	7	12	-	26
Toplam	7	7	14	24	52

Ex olan hastaların ortalama yaşı 70.2 ± 11.9 , yaşayan hastaların ortalama yaşı 69 ± 10 olarak saptandı. Yaş ile sağkalım arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.71$).

Hayatını kaybeden hastalardan 8'i (%61.5) enfeksiyon, 2'si (%15.3) sekonder malignite ve 3'ü (%23.2) hastalık progresyonu nedeni ile hayatını kaybetti.

Hastalarımızdan 45'ine (%86.5) FISH yöntemiyle genetik çalışma yapıldı. Kalan 7 hasta (%13.5) genetik incelemeyi kabul etmediği için kromozom anomalisi açısından değerlendirilemedi. Genetik inceleme yapılan hastaların 30'unda (%66.8) kromozom anomalisi saptanmadı. 9 (20%) hastada 13q14 delesyonu, 2 (%4.4) hastada trizomi 12, 1 (%2.2) hastada 11q22.3 delesyonu ve 13q14 delesyonu birlikteliği, 1 (%2.2) hastada 17p delesyonu, 1 (2.2%) hastada 11q34 delesyonu, 1 (%2.2) hastada ise 13q14 delesyonu ve trizomi 12 birlikteliği saptandı. Cinsiyet, evre, yaş, ZAP-70 ifadenmesi ve CD38 ifadenmesi ile FISH sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Hastaların 26'sı (%50) tedavisiz izlenirken 26'sına (%50) kemoterapi uygulanmış olup bu hastaların 16 tanesi alkilleyici (%61.5), 10 tanesi ise fludarabin bazlı çoklu kemoterapi almıştır (%38.5). Tedaviye yanıt değerlendirilmesi Tablo 4'de yer almaktadır. Tedavi uygulanan hastalardan 7 hastada (%27) kısmi yanıt, 7 hastada (%27) tam yanıt, 12 hastada (%46) progresyonu izlenmiştir. Rituksimab tedavisi eklenen 9 hastadan 7'sinde yanıt alınmıştır. Halen takipte olan yeni tanıli hastaların bulunması nedeniyle, 1. basamak tedavisi alan hastalar ile 2. veya 3. basamak tedavisi alan hastalar arasında toplam sağkalım farkını gösterecek analiz yapılamamıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Batı toplumunda erişkinde görülen en sık hematolojik malignite olan KLL'nin prognozu oldukça değişkendir (9). Hastaların bir kısmında yavaş bir seyir gözlenirken, bazı hastalarda hızlı ve tedaviye yanıtızsız bir gidiş söz konusudur (10). Erken evre hastalarda tedaviye başlanması durumun-

da yaşam süresinin uzadığına yönelik veri olmaması nedeni ile tedavi ileri evre hastalara verilir. Ancak evre dışında hastalığın seyri ve tedavi endikasyonunu etkileyen başka faktörler de vardır (11). Ortalama yaşam süresinin yaklaşık 10 yıl olduğu belirtilen bu hastalıkta prognoz bireyden bireye farklılıklar göstermektedir (12). Kronik lenfositik lösemi'nin doğal klinik seyri, eşlik eden genetik ve biyolojik farklılıklar nedeniyle değişkendir. Bu nedenle, bireysel risk değerlendirmesinde moleküler ve biyolojik prognostik belirteçler önem taşımaktadır (13).

2009 yılında Vroblová ve arkadaşları yaptığı çalışmada klasik Rai ve Binet evreleme sistemlerinin özellikle erken evre hastalarda tanı anında hastalığın klinik seyri belirlemek için yeterli olmadığını gösterdiler (14).

Bu çalışmada amacımız Hematoloji Kliniğimizde takip edilen KLL hastalarının demografik bulguları, hematolojik verileri, evreleri, klinik seyirleri, prognostik belirteçleri, sitogenetik özelliklerinin değerlendirilmesi, sağkalım üzerinde etkili olan faktörler, prognostik belirteçler ile klinik ve hematolojik parametreler arasında ilişki varlığının araştırılması ve literatür ile uygunluğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya alınan 52 hastanın Binet evrelemesine göre 17'si (%32.7) evre A, 29'u (%55.8) evre B, 6'sı (%11.5) evre C idi. Binet ve arkadaşları yaptığı çalışmada hastaların %55'i evre A, %30'u evre B, %15'i evre C olarak saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak hasta sayısı en fazla evre B'de saptandı. Hasta dağılımının literatüre göre farklı olması ülkemizde erken evredeki hastaların asemptomatik olması nedeni ile tanı almada geç kalmasına bağlanabilir.

Hastaların en sık başvuru sebebi, rutin kan tetkiklerinde lökosit yüksekliği saptanması olup literatür ile benzer özellikteydi (16).

Çalışma grubumuzdaki hastaların ortalama periferik kan lenfosit sayısı $41.619 \pm 6363.9/\text{mm}^3$ saptandı. Evre arttıkça kan lenfosit sayısının arttığı gözlemlendi. Literatüre benzer şekilde hastaların evresi yükseldikçe lenfosit sayılarının da anlamlı yükseldiği izlendi (17).

Mozaheb ve arkadaşları (18) 70 hastada geriye dönük olarak yaptıkları bir çalışmada prognostik faktörlerin hastalığın evresi ve prognozu arasındaki ilişki araştırılmış ve serum LDH seviyesi ($p=0.3$), mutlak lenfosit sayısı ($p=0.18$) ile hastalığın evresi ve prognozu arasında ilişki saptanmazken, $\beta 2$ mikroglobulin seviyesi arttıkça ($p<0.0001$) ve LDT ($p<0.001$) süresi kıaldıkça prognoz daha kötü ve hastaların daha ileri evrelerde olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda Binet evresine göre evre A'daki hastaların ortalama $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi $2.1 \pm 0.5 \text{ mg/L}$, evre B'deki hastaların ortalama $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi $3.3 \pm 1.8 \text{ mg/L}$, evre

C'deki hastaların ortalama $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi $4.9 \pm 2.5 \text{ mg/L}$ saptandı. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde evre arttıkça $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede artmaktadır ($p=0.003$). Yine çalışmamızda $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi arttıkça tedaviye kadar geçen süre ($p=0.025$) ve sağkalım ($p=0.047$) istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmakta idi. LDH değeri 24 (%46.15) hastada normal iken 28 (%53.85) hastada yüksek saptandı. Evre arttıkça ortalama LDH düzeyi artmış olup literatürden farklı olarak LDH düzeyi ile evre ($p=0.032$) ve sağkalım ile LDH düzeyleri ($p=0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Lenfosit kinetiğinin prognostik önemi ilk olarak 1966 yılında Galton tarafından belirtildi (19). Montserrat ve arkadaşları 100 adet tedavi edilmemiş KLL hastasında, periferik lenfosit sayısının iki katına çıkması için gereken süreyi lenfosit iki katına çıkma süresi (LDT) olarak tanımlanmıştır. Klinik evre ve kemik iliği infiltrasyon şekli ile korelasyon olmasına rağmen, LDT'nin bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (20). LDT'nin özellikle erken evre KLL'de (Binet evre A, RAİ evre 1-2) prognostik önemi vardır. LDT < 12 ay olan olgularda hastalığın daha saldırgan seyredeceğini gösteren çalışmalar vardır (21). Çalışmamızda LDT < 12 ay olan 6 hastanın 2'si takip sırasında hayatını kaybetti. Literatürün aksine çalışmamızda LDT ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmamızda 52 hastanın verileri toplanarak analiz yapılmıştır. Literatür ile uyumsuz sonuçlar çıkması hasta sayımızın az olmasına bağlı olabilir.

Bairey ve arkadaşlarının İsrail'de 7 merkezde yeni tanı almış > 80 yaş KLL hastalarda yaptıkları ve hastaları 80-84 yaş ve >84 yaş olmak üzere iki gruba ayırdıkları geriye dönük çalışmada; <84 yaş olmak ($p=0.002$), erken evrede tanı almak ($p=0.003$), tanı anında düşük kan lenfosit sayısı ($p=0.015$), düşük $\beta 2$ mikroglobulin düzeyi ($p=0.006$), düşük CD38 seviyesine sahip olmak ($p=0.036$), rutin kan tahlili esnasında tanı almış olmak ($p<0.001$) ile ortalama yaşam süresinin arttığı bulunmuştur. Tanı anında genç olmak (80-84 yaş), asemptomatik iken tanı almak ve düşük kan lenfosit sayısına sahip olmak bağımsız iyi prognostik belirleyiciler olarak bulunmuştur (22). Yine Shvidel ve arkadaşları İsrail'de yaptığı 40 yıl içinde KLL tanısı almış 1,325 hastayı içeren geriye dönük olarak yapılan çalışmalarında son yıllarda tanı anında Binet evre A ve ileri yaş KLL hasta sayısında artış olduğu ve yaş arttıkça ortalama yaşam süresinin azaldığı saptanmıştır (23). Bizim çalışmamızda takip sırasında evre A'da 1 hasta, evre B'de 7 hasta, evre C'de 5 hasta hayatını kaybetti. Literatürle uyumlu olarak evre ile ($p=0.000$) sağkalım arasında ve tanı anında düşük $\beta 2$ mikroglobulin seviyesine sahip olmak ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0.047$). Ancak başvuru şikayeti ile sağkalım arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Yine çalışmamızda evre arttıkça lenfosit sayısı artmış olup, lenfosit

sayısı ve evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.001$).

Çalışmamızda yaşamını yitiren hastaların ortalama yaşı 70.2 ± 11.9 , yaşayan hastaların ortalama yaşı 69 ± 10 olarak saptandı. Moura'nın yaptığı, hastaların 55 yaş altı ve üstü olarak gruplandırıldığı çalışmada 55 yaş altı KLL'li olgularda 10 yıllık sağkalım %45.3, 55 yaş üstü grupta ise %54.8 olarak bulunmuştur (24). Literatürden farklı olarak yaş ile sağkalım arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.71$).

Bizim çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 69 (46-93) olup literatür ile benzerdir (25). Yine erkek kadın oranı da diğer çalışmalarla benzerdir (26). Literatürde 55 yaş altı hasta sayısının %20-30 olduğunu belirten çalışmalar vardır (27,16). Çalışmamızda 55 yaş altı hasta sayımız %7.7 (4 hasta) olup bu değer literatüre göre daha düşüktür. Bu durum ülkemizde asemptomatik vakaların tanı almada gecikmesine bağlı olarak hastaların daha ileri yaşlarda tesbit edilmesiyle ilişkili olabilir. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde KLL tanılı erkeklerin ortalama yaşı 70, kadınların ortalama yaşı 74 saptanmıştır (13). Bizim çalışmamızda kadınların ortalama yaşı 69.7 ± 11.9 , erkeklerin ortalama yaşı 69 ± 9.7 olup kadın hastaların ortalama yaşı literatüre göre daha düşüktür.

52 hastanın %28.8'inde FISH yöntemi ile sitogenetik anomali tespit edilmiştir. 13q14.3 delesyonu en sık sitogenetik anomali olup 11 (%24) hastada saptanmıştır. Durak ve arkadaşlarının Türkiye'de yapmış olduğu 79 vakalık çalışmada en sık gözlenen sitogenetik anomali 26 (%32,9) vakada saptanan 13q14.3 delesyonudur (28). Literatürde de en sık görülen kromozom anomalisi 13q14.3 (%55) (29) tür. Çalışmamızda Türkiye verilerine göre de daha düşük oranda 13q14.3 delesyonu saptanmıştır (28).

Literatür bilgileri ışığında CD38 ekspresyonu %30 ve üzeri (30, 31) ZAP70 ekspresyonu için %20 ve üzeri pozitiflik olarak değerlendirildi (32, 33).

Rivkina A ve arkadaşlarının yeni tanı 120 KLL hastasında retrospektif olarak serum timidin kinaz (TK), CD38 ve ZAP-70 değerlerinin evre ile arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmasında TK, CD38 ve ZAP-70 değerlerinin RAI evre II hastalarında yüksek olduğu saptanmıştır. Serum TK seviyesi ile evre arasında anlamlı ilişki varken ($p < 0.05$), diğerleri ile evre arasında korelasyon saptanmamıştır (34). Bizim çalışmamızda 43 hastaya CD38 ve 32 hastaya ZAP70 bakılmış olup 6 hastada CD38 (+), 8 hastada ZAP70 (+) saptandı. Literatürden farklı olarak CD38 yüksekliği RAI evre II'de yoğunlaşmazken, literatürle benzer şekilde ZAP70 yüksekliği en fazla RAI evre II'de 4 hastada saptandı. Yine literatürden farklı olarak CD38 ve ZAP70 ifadenmesi arttıkça evre artmış olup evre ile CD38 ($p=0.025$) ve ZAP70 ($p=0.05$) arasında anlamlı ilişki saptandı. Hastanemiz laboratuvarın-

da TK değeri çalışmadığı için TK'nın evre ile arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. Rozina S ve arkadaşları 89 hastada yaptıkları çalışmada ZAP70 pozitifliği ile evre III ve yüksek mutlak lenfosit sayısı arasında anlamlı ilişki ($p < 0.05$) saptanmıştır (35). Bizim çalışmamızda literatürden farklı ZAP70 pozitifliği RAI evre II hastalarda daha yüksek saptanmış ve yüksek mutlak lenfosit sayısı ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızdaki hasta sayısı literatürde yer alan benzer çalışmalardaki hasta sayısından az olması nedeni ile verilerimiz literatür ile uyumsuz bulunmuş olabilir.

Rassenti ve arkadaşları (36) 705 hastada yaptıkları çalışmada CD38 (+) vakalarda tedaviye kadar geçen sürenin 4 yıl, CD38 (-) olan vakalarda 5.7 yıl olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). İbrahim ve arkadaşlarının 218 olguluk çalışmalarında flow sitometrik olarak %20 veya daha çok malign hücrede CD38 ekspresyonu gözlenen olgularda prognozun kötü, ortalama yaşam süresinin az olduğu ($p = .00005$) saptanmıştır. CD38 ekspresyonunun düşük Hb seviyesi ($p = .001$), hepatomegali ($p = .05$), yüksek beta 2 mikroglobulin ($p = .00005$) ve LAP tutulumu ($p = .004$) ile ilişkili kötü prognostik faktör olduğu bulunmuştur (37). Bizim çalışmamızda CD38 ekspresyonunun düşük Hb seviyesi ($p = 0.04$) ile ilişkisi saptanırken, literatürün aksine hepatomegali ($p > 0.05$), yüksek beta 2 mikroglobulin ($p > 0.05$) ve LAP tutulumu ($p > 0.05$) ile ilişkisi saptanmadı. Domingo-Domenech ve arkadaşları CD38 pozitifliği gösteren hastaların, CD38 negatif hastalara göre daha sık tedavi gereksinimi olduğunu saptamışlardır (38). Bizim çalışmamızda tedavi gereksinimi olmayan 26 hastanın 5'inde CD38 bakılmamışken diğer 21 hastanın hepsinde CD38 negatif saptandı. Tedavi ihtiyacı olan 26 hastadan 6'sında CD38 (+) saptandı. Literatürle uyumlu olarak CD38 değeri (+) liği ile tedavi ihtiyacı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p = 0.029$). Yine Pepper ve arkadaşları Binet evre A 1154 hasta ile yaptıkları çalışmada LDT, CD38 ve tanı anındaki yaşın genel sağkalım için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır (38-39). Bizim çalışmamızda CD38 (+) olan hastalarda tedaviye kadar geçen sürenin (6.67 ± 9.1 ay), CD38 (-) olan vakalara göre daha düşük olduğu saptandı (35 ± 32 ay) ($p = 0.0001$). Literatürle uyumlu olarak CD38 ifadenleme oranı ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0.02$).

Šoljić ve arkadaşlarının 65 adet KLL hastasının Kİ ve periferik kanlarında ZAP-70 ekspresyonunun araştırıldığı çalışmada hastaların 35'inde (%54) ZAP-70 ekspresyonu saptanmış. ZAP-70 ile evre ($p < 0.001$), β2 mikroglobulin seviyesi ($p = 0.006$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (40). Crespo tarafından yapılan pilot çalışmada Schroerse'nin yaptığı çalışma sonuçlarını destekler şekilde ZAP-70 değeri %20'den fazla olan hastalarda ZAP-70 değeri %20'den az olan hastalara göre hastalığın daha saldırgan seyrettiği ve sağkalımın bu hastalarda daha az olduğu bulunmuştur (41). Bizim çalışmamızda ZAP-70 (+)

vakalarda tedaviye kadar geçen süre (6.88 ± 12 ay), ZAP-70 (-) vakalara göre anlamlı derecede daha düşüktür (35.2 ± 33.1 ay) ($p= 0.000$). Ayrıca literatürle uyumlu olarak evre arttıkça ZAP-70 birliktelik oranı artmış olup evre ile ZAP70 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p= 0.05$). Ancak ZAP-70 değeri ile 5 yıllık sağkalım ve $\beta 2$ mikroglobulin seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Yapılan etiyolojik çalışmalarda radyasyon, diyet, kimyasal, viral enfeksiyon ve otoimmün hastalıkların KLL gelişmesindeki rolü bugüne kadar kesin olarak gösterilememiştir (42). Fakat KLL'ye yakalanan kişilerin birinci ve ikinci derecedeki akrabalarında bu lösemi gelişme ihtimalinin yüksek olduğu bilinmektedir (43). Bizim çalışmamızda 52 hastanın 2'sinde (%3,8) birinci derece akrabalarında KLL hastalık öyküsü mevcut olup literatüre göre oran daha düşüktür (44).

Jahic ve arkadaşlarının yaptığı geriye dönük 40 yeni tanı, tedavi almamış KLL hastasında Kİ tutulum paterninin evre ile arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada evre ile Kİ tutulum paterni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p= 0.005$). Evre A hastalarda Kİ nodüler tutulum ihtimali evre B ve C hastalara göre 19 kat daha fazla olduğunu bulunmuş (45). Çalışmamızda kemik iliği (Kİ) biyopsisi 44 hastaya yapıldı. 12 (%27.3) hastada Kİ diffüz tutulum saptanırken, 32 (%72.7) hastada Kİ'nin nodüler paterde tutulduğu saptandı. İleri evrelerde Kİ diffüz tutulum paterninin arttığı saptanmış olup, literatürle uyumlu olarak evre ile Kİ tutulum paterni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p= 0.018$). Ayrıca çalışmamızda Kİ yaygın tutulum paterni ile 5 yıllık sağkalım ($p= 0.05$) ve ilk tedaviye kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup ($p= 0.05$), literatürle benzer şekilde Kİ nodüler tutulan hastalara göre bu süre daha kısadır.

KLL'de solid tümör sıklığının normal popülasyona göre olduğu bilinmektedir (46). Bizim çalışmamızda ikincil malignite olarak 3 hastada prostat, 1 hastada serviks, 1 hastada mesane, 1 hastada cilt, 2 hastada kolon, 1 hastada safra kesesi, 1 hastada meme malignitesi saptanmıştır.

Evreleme sistemleri tanı anında erken evre olan ancak takipte ilerleyici hastalık gelişecek olan bireyleri tesbit etmede yetersizdir. Tanı ve tedavi aşamasında evreye ek olarak prognostik faktörler de değerlendirilerek yüksek riskli hastalar belirlenmelidir.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 18.09.2012, Karar no: KA12/211).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: Eİ; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: SK; Verilerin toplanması: Tüm yazarlar; Makalenin yazımı: Eİ; Onaylama: SK.

KAYNAKLAR

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse S et al. SEER Cancer Statistics Review 1975–2009. National Cancer Institute. Bethesda, MD, Accessed from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, Available date: November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2012.
2. Bene MC, Nebe T, Bettelheim P, Buldini B, Bumbea H, Kern W, et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia* 2011;25:567–74.
3. Molica S, Mauro FR, Callea V, Giannarelli D, Lauria F, Rotoli B, et al. The utility of a prognostic index for predicting time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia: the GIMEMA experience. *Haematologica* 2010;95:464–9.
4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D. 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;111:5446–56.
5. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2016;17:779–790.
6. Best OG, Gardiner AC, Davis ZA, Tracy I, Ibbotson RE, Majid A, et al. A subset of Binet stage A CLL patients with TP53 abnormalities and mutated IGHV genes have stable disease. *Leukemia* 2009;23: 212–214.
7. Goede V, Hallek M. Optimal pharmacotherapeutic management of chronic lymphocytic leukaemia: considerations in the elderly. *Drugs and Aging* 2011;28:163–76.
8. Bottcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimalresidual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 Trial. *J Clin Oncol* 2012;30:980–8.
9. Ghia P, Ferreri AM, Galigaris-Cappio F. Chronic Lymphocytic Leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64(3):234–46.
10. Hallek M, Kuhn-Hallek I, Emmerich B. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1997;11(Suppl 2):S4–13.
11. Zwiebel JA, Cheson BD. Chronic lymphocytic leukemia: Staging and prognostic factors. *Semin Oncol* 1998;25:42–59.
12. Bojarska-Junak A, Rolinski J, Kawiak J. Modification of immunocytochemical ZAP-70 assay for potential clinical application in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Folia Histochem Cytobiol* 2005;43(1):19–23.
13. Dighiero G, Hamblin TJ. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2008;371:1017–29.

14. Vroblová V, Smolej L, Vrbacký F. Biological prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2009;52(1):3-8.
15. Binet JL, Auquier A, Dighiero G. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198-206.
16. Call TG, Phyliky RL, Noel P, Habermann TM, Beard CM, O'Fallon WM, et al. Incidence of chronic lymphocytic leukemia in Olmsted County, Minnesota, 1935 through 1989, with emphasis on changes in initial stage at diagnosis. *Mayo Clin Proc* 1994;69(4):323-8.
17. Rai KR, Sawitsky B, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN and Paster-nack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-34.
18. Mozaheb Z, Hasanzadeh Nazar Abadi MH, Aghaee MA. Chronic lymphocytic leukemia and prognostic factors. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(7):3009-13.
19. Galton DAG. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Can Med Assoc J* 1966;94:1005-10.
20. Montserrat E, Sanchez-Bisonó J, Vinolas N, Rozman C. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia. Analysis of its prognostic significance. *Br J Haematol* 1986;62:567-75.
21. Dhodapkar M, Tefferi A, Su J. Prognostic features and survival in young adults with early/intermediate chronic lymphocytic leukemia (B-CLL): a single institution study. *Leukemia* 1993;7:1232-5.
22. Bairey O, Ruchlemer R, Rahimi-Levene N, Herishanu Y, Braester A, Berrebi A, et al; Israeli CLL Study Group (ICLLSG). Presenting features and outcome of chronic lymphocytic leukemia patients diagnosed at age 80 years or more. An ICLLSG study. *Ann Hematol* 2011 Oct;90(10):1123-9.
23. Shvidel L, Braester A, Bairey O, Rahimi-Levene N, Klepfish A, Herishanu Y, et al; Israeli CLL Study Group. Survival trends among 1,325 patients with chronic lymphocytic leukemia seen over the past 40 years in Israel. *Am J Hematol* 2011 Dec;86(12):985-92.
24. Mauro FR, Foa R, Giannarelli D. Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. *Blood* 1999;94:448-54.
25. 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;86:2684-92.
26. Dores GM, Anderson WF, Curtis RE. Chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol* 2007;139:809-19.
27. Patel DV, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. *Hematology, Basic Principles and Practice*. 4th edition. Philadelphia: Elsevier, 2005; p.1437-1454.
28. Durak B, Akay OM, Aslan V. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2009;188:65-9.
29. Gallego A, Vargas JA, Castejon R, Citores MJ, Romero Y, Millan I, et al. Production of Intracellular IL-2, TNF- α , and IFN- γ by T cells in B-CLL. *Cytometry Part B(Clinical Cytometry)* 2003;56B:23-29.
30. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of disease. *Blood* 2002;99:1023-9.
31. Kröber A, Seiler T, Benner A, Bullinger L, Brückle E, Lichter P, et al. VH mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Neoplasia* 2002;4:1410-6.
32. Düring J, Nüchel H, Cremer M, Führer A, Halfmeyer K, Fandrey J, et al. ZAP70 expression is a prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2003;17:2426-34.
33. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL. ZAP70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:893-901.
34. Rivkina A, Vitols G, Murovska M, Lejniece S. Identifying the stage of new CLL patients using TK, ZAP-70, CD38 levels. *Exp Oncol* 2011 Jun;33(2):99-103.
35. Zeeshan R, Irfan SM, Sultan S, Bhimani S. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(4):1587-90.
36. Rassenti LZ, Jain S, Keating MJ, Wierda WG, Grever MR, Byrd JC, et al. Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;112(5):1923-30.
37. İbrahim S, Keating M, Do KA, O'Brien S, Huh YO, et al. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001;98(1):181-6.
38. Domingo-Domenech E, Domingo-Claros A, Gonzalez-Bora E, Benitez D, Alonso E, et al. CD38 expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia: association with clinical presentation and outcome in 155 patients. *Haematologica* 2002;87:1021-7.
39. Pepper C, Majid A, Lin TT, Hewamana S, Pratt G, Walewska R, et al. Defining the prognosis of early stage chronic lymphocytic leukemia patients. *Br J Haematol* 2012 Feb;156(4):499-507.
40. Soljić V, Perak RB, Vukojević K, Saraga-Babić M, Bubalo P, Karan D, et al. ZAP-70 expression and proliferative activity in chronic lymphocytic leukemia. 2013 Jun;54(6):1171-6.
41. Crespo M, Bosch F, Villomor N, Bellosillo B, Colomer D, Rozman M, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(18):1764-75.
42. Sgambali MT, Linet MS, Devesa SS. Chronic lymphocytic leukemia: epidemiological, familial, and genetic aspects. In: Cheson BD, ed. *Chronic lymphoid leukemias*, 2nd ed. New York: Mareel Dekker Inc. 2001, p. 33-62.
43. Pottern LM, Linet M, Blair A, Dick F, Burmeister LF, Gibson R, et al. Familial cancers associated with subtypes of leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Res* 1991;15(5):305-14.
44. Capalbo S, Trerotoli P, Ciancio A, Battista C, Serio G, Liso V. Increased risk of lymphoproliferative disorders in relatives of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: relevance of the degree of familial linkage. *Eur J Haematol* 2000;65(2):114-7.
45. Jahic A, Iljazovic E, Arnautovic-Custovic A, Hailbasic A, Simendic V, Zabic A. Prognostic significance of bone-marrow pattern and immunophenotypic score in B-chronic lymphocytic leukemia at diagnosis. *Med Arh* 2011;65(3):132-6.
46. Travis LB, Curtis RE, Hankey BF, Fraumeni JF, Jr. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1422-7.