

# Kronik Lenfositik Lösemi/Lenfoma Hastalarımızın Tek Merkezli 5 Yıllık Retrospektif Değerlendirmesi

## 5 Years Single Center Retrospective Evaluation of Our Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Lymphoma

Yeşim EKŞİ SEREL<sup>1</sup>, Ali SEREL<sup>1</sup>, Tuğba ÇETİNTEPE<sup>2</sup>, Demet KİPER ÜNAL<sup>2</sup>, Aslı SUBAŞIOĞLU<sup>3</sup>, Şerife SOLMAZ<sup>2</sup>, Kadriye Bahriye PAYZIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> İzmir Urla Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> İzmir Katip Çelebi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> İzmir Katip Çelebi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) olgun görünümlü küçük lenfositlerin periferik kan, kemik iliği ve lenfoid dokularda anormal artışıyla karakterize hematolojik bir malignitedir. Bu çalışma ile merkezimizde takip ve tedavi edilmiş KLL tanılı hastaların genel klinik özelliklerini, prognostik özelliklerini, kullanılan tedavi rejimlerini, tedavi yanıtlarını, sağkalıma etkisi olabilecek klinik ve laboratuvar belirteçlerini saptayarak hasta yaklaşım algoritmalarına katkı sağlamayı amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmamıza Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji kliniğinde KLL tanısı alan ve verilerine ulaşılabilen 216 hasta alındı. Tedavi yanıtları, sağkalım durumu ve toplam sağkalım (OS) üzerine etki eden faktörler retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 216 hastanın 125'i erkek (% 57.9), 91'i kadın (% 42.1) olup, medyan yaş  $68 \pm 10$  (37-91) idi. Çalışmamız neticesinde tanı anında laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi yüksek olan grupta daha kısa sağkalım gözlemlendi ( $p=0.05$ ). İzlem süresince 156 hasta (% 72.3) hiç tedavi almazken, 60 hasta (%27.7) tedavi aldı. Hastaların RAI evrelerine göre sağkalım durumlarına bakıldığında ileri evre (RAI 3-4) olan hastaların sağkalımlarının daha düşük olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.015$ ). Beş yıllık toplam sağkalım %86, progresyonsuz sağkalım %61'di.

**Sonuç:** Uzun süre takipte izlenebilen KLL tanılı hastaların tedavi ihtiyacı doğduğunda doğru evreleme yapılmalı, sitogenetik ve floresan insitu hibridizasyon (FISH) değerlendirme ile prognostik durum doğru belirlenerek, hastalar için en uygun tedavi ajanları belirlenmelidir. Tam remisyon hedefli tedaviyi tolere edebilecek hastalar için uygun ve etkin kemo-immunoterapi ajanlarına doğru zamanda başlanılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik lenfositik lösemi; prognoz; sağkalım

### ABSTRACT

**Objective:** Chronic Lymphocytic leukemia (CLL) is a hematologic malignancy that is characterized by mature-appearing small lymphocytes in peripheral blood, bone marrow and lymphoid tissues. The aim of this study was to evaluate the general clinical and prognostic features, treatment regimens, response to treatment, clinical and laboratory markers of patients with CLL diagnosed in our center in order to contribute to approach algorithms for patients.

**Patients and Methods:** In our study 216 patients diagnosed with CLL in the hematology clinic of İzmir Katip Çelebi Atatürk Training and Research Hospital between January 2015-December 2019 with available data were included. Treatment responses, survival status, factors effecting overall survival (OS) were evaluated retrospectively.

**Makale atfı:** Ekşi Serel Y, Serel A, Çetintepe T, Kiper Ünal D, Subaşıoğlu A, Solmaz Ş ve ark. Kronik lenfositik lösemi/lenfoma hastalarımızın tek merkezli 5 yıllık retrospektif değerlendirilmesi. LLM Dergi 2020;4(4):71-8.

### Yazışma Adresi

Yeşim Ekşi Serel

İzmir Urla Devlet Hastanesi,  
Dahiliye Kliniği,  
İzmir-Türkiye

**Geliş:** 22.02.2021 - **Kabul:** 01.03.2021

**E-posta:** yesimeksiii@hotmail.com

**Results:** Of the 216 patients included in the study, 125 were male (57.9%), 91 were female (42.1%), and the median age was  $68 \pm 10$  (37-91). As a result of our study, shorter survival was observed in the group with high lactate dehydrogenase (LDH) at the time of diagnosis ( $p=0.05$ ). During the follow-up, 156 patients (72.3%) did not receive any treatment, while 60 patients (27.7%) received treatment. Considering the survival status of patients according to RAI stages, patients with advanced stage (RAI 3-4) were found to have short survival and it was found statistically significant ( $p=0.015$ ). Five-year OS was 86%, progression-free survival was 61%.

**Conclusion:** When patients with CLL with wait and watch protocol necessitate treatment, they should carefully evaluated for choosing the optimal therapy with proper staging and correctly determined prognostic status with cytogenetic and fluorescent insitu hybridization (FISH). For patients who can tolerate complete remission targeted therapy, appropriate and effective chemoimmunotherapy should be started at the right time.

**Key Words:** Chronic lymphocytic leukemia; prognosis; survival

## GİRİŞ

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), fonksiyonel olarak olgunlaşmamış B lenfositlerin perifer kanı, kemik iliği, dalak ve lenf düğümlerinde monoklonal birikimi ile karakterize bir neoplazidir. Batı toplumunda en sık karşılaşılan lösemi tipidir (1). Batı yarım küredeki insidansı yılda 4.6/100.000 iken; doğu yarım kürede bu oran daha azdır (2). Fakat hastaların büyük bir kısmının semptomsuz olması nedeniyle gerçek sıklığını saptamak zordur. Batıda son yıllarda asemptomatik olguların eski yıllara göre çok arttığı ve %60 düzeyinde olduğu bildirilmektedir (3). Genellikle yaşlı popülasyonda ve ortalama 70 yaş civarında görülen bir hastalıktır. Klinik spektrumu oldukça geniştir. Hastalık asemptomatik seyredebileceği gibi anemi semptomları ya da hipersplenizm bulguları da görülebilir (4). KLL seyri sırasında özellikle kan elemanlarına karşı antikör üretilmesiyle otoimmün sitopeniler gelişebilmektedir (5). Hipogammaglobulinemi gelişebilmesi nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık sık görülmektedir (6). Evreleme amacı ile genellikle Rai ve Binet evreleme sistemleri kullanılmaktadır (7,8). Rai ve Binet evreleme sistemlerinin yanında hastalığın seyrini ve genel sağkalımı etkileyen kötü prognostik belirteçler arasında; erkek cinsiyet, genç yaş, tanı anında lenfosit sayısının yüksek olması, mutlak lenfosit sayısının ikiye katlanması için geçen sürenin kısa olması (lenfosit ikilenme zamanı), sitogenetik anomali bulunması, serum LDH ve  $\beta 2$  mikroglobulin yüksekliği ve kemik iliği diffüz tutulumu gibi faktörler sayılabilir. Moleküler biyolojideki gelişmelerle birlikte KLL hastalarında yeni prognostik belirteçler hastaların klinik seyri konusunda yardımcı olmaktadır. CD38 ifadelenmesindeki artış, IgVH genindeki somatik mutasyon bulunmaması, p53 inaktivasyonu kötü prognostik belirteçler olup ve yine FISH bakışı ile delesyon (del) 17 p, del 13 q, del 11q, trizomi 12 tespiti prognozu öngörmede önemlidir (11-13).

Bu çalışmada İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji kliniğinde 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.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi hematoloji kliniğinde KLL tanısı alan ve sistemde verilerine ulaşılabilen 216 hasta alındı. Çalışmaya 18 yaş üstü, kadın ve erkek hastalar dahil edildi. Klinik, tam kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu, kemik iliği biyopsisi, flow sitometri  $\pm$  sitogenetik/FISH değerlendirme ile KLL tanısı konulan hastalar çalışmaya alındı. KLL tanılı hastaların demografik bilgileri, oturdukları bölge, tam kan sayımı, biyokimyasal parametreleri, periferik yayma bulguları, akım sitometrisi, kemik iliği özellikleri, lenfadenopati (Lap) ve organomegali durumları, tedavi başlama nedenleri, sitogenetik durumları, tedavileri ve yanıtları, sağkalım durumları geriye dönük olarak hastane veri programından (probel) ve arşiv dosyalarından taranarak elde edilmiştir. Hastaların prognostik belirteçleri, birinci, ikinci ve üçüncü sıra tedavileri ile tedavilerin yanıtları incelendi. Ayrıca toplam sağkalım (OS) üzerine etki eden faktörler retrospektif olarak değerlendirildi. KLL tanısı ve tedaviye yanıt kriterlerinde, ulusal kanser enstitüsü KLL çalışma grubunun (NCIWG - IWCLL) 1996'da yayımlanan ve 2008 yılında gözden geçiren tedavi endikasyonları kullanılmıştır (14).

### İstatistiksel Değerlendirme

Değişken dağılımları Shapiro Wilk normalite testleri ve Q-Q plotlar kullanılarak değerlendirildi. Örneklem büyüklükleri ve değişken dağılımları göz önünde bulundurularak gruplar arası karşılaştırmalarda Student t testi, ANOVA testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi kullanıldı. Eşlenik gruplar arası farklar ise Paired Samples T test ve Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. Post hoc test olarak Bonferroni testi kullanıldı. Parametrik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson; non parametrik veya ordinal değişkenler arası ilişkiler ise Spearman Korelasyon analizleri ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler ise Ki Kare testi ve Fisher's Exact test kullanılarak analiz edildi. Sonlanım noktası ile ilişkilerin saptanması amacı ile sürekli bağımlı değişkenlerde Lineer Regresyon Analizi, kategorik bağımlı değişkenlerde Logistik ve Cox Regresyon analizleri kullanıldı. İlişkili saptanan öğelerin bağımsız öngördürücülüklerini

değerlendirebilmek için çok değişkenli Lineer, Lojistik ve Cox Regresyon analizleri uygulandı. Hastaların sağkalım yüzdelerini belirlemek için Kaplan Meier sağkalım analizi kullanıldı. Parametrik veriler, ortalama  $\pm$  standart sapma, non parametrik veriler ortanca ( minimum-maksimum) ve kategorik veriler de yüzde olarak belirlendi. İstatistiksel analizler SPSS programının 22.0 versiyonu ile yapıldı ve istatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  (çift-yönlü) olarak kabul edildi.

Çalışmamız İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kuruluna sunulmuş olup, 13.02.2020 tarih ve 630 sayılı kararı ile onay almıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 216 hastanın 125'i erkek (%57.9), 91'i kadın (%42.1) olup, medyan yaş  $68 \pm 10$  (37-91) idi. 141 hastanın (%65.3) 65 yaş üstü olduğu gözlemlendi. Hastaların tanı anındaki laboratuvar verileri incelendiğinde tanı anında Hb mean  $12.8 \pm 1.9$  g/dL (7-16 g/dL), WBC mean  $35 \times 10^3/\mu\text{L} \pm 34 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $4-310 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), trombosit mean  $213 \times 10^3/\mu\text{L} \pm 82 \times 10^3/\mu\text{L}$  ( $13-530 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 1).

Olguların tanısı 133 hastada (%61.6) flow-sitometrik analiz ile, 69 hastada (%32) kemik iliği biyopsisi yapılarak, 14 (%6.4) hastada ise lenf nodu biyopsisi alınarak konulmuştu.

Hastaların 27'sinde (%12.5) tanı anında B semptomu mevcuttu. 25 hastada (%11.5) hepatomegali, 58 hastada (%27) splenomegali, 4 hastada (%2) bulky hastalık saptandı. 77 hastada (%35.6)  $\geq 3$  bölge lenfadenopati olduğu, 139 hastada (%64.4) ise  $< 3$  bölge lenfadenopatiye sahip olduğu saptandı. Yirmi yedi hastanın B2 mikroglobulin düzeyine ulaşıldı (mean  $3.2 \pm 1.7$ ). Yaş, B semptomu, kemik iliği tutulumu, B2 mikroglobulin düzeyi, bulky hastalık, hepatomegali, splenomegali ile PFS1 ve OS arasında istatistiksel anlamlılık gösteren bir bağlantı gözlemlenmedi. Tanı LDH düzeyi ile OS arasında istatistiksel anlam vardı. Tanı LDH yüksek

olan grupta daha kısa sağkalım gözlemlendi (OS: 105 x 140 ay) ( $p = 0.05$ ). Tanı lenfosit oranı ile sağkalım arasında ilişki görüldü. Yükseldikçe sağkalım düşmekteydi ( $p = 0.0001$ ).

189 hastanın ELISA ile hepatit serolojisi bakılmış. Sonuçlara göre hepatit B virüsü (HBV) 112 hastada (%51.9) negatif, 40 hasta (%18.5) aşı, 19 hasta pozitif (%18.8), 18 hastada geçirmişti (%8.3). 27 hastada (%12.5) hepatit serolojisine ulaşamadı. HBV reaktivasyonu hiç gözlenmezken, 10 hasta antiviral tedavi almaktaydı.

100 hastada FISH gönderilmiş olup 10'unda 17 p pozitif (%4.6), 5 hastada 13 q pozitif (%2.3), 1 hastada 11 q pozitif, 84 hastada hepsi negatifti. 116 hastada (%53.7) ise FISH bakılmamıştı.

Hastaların takibi esnasında 147 hastada (%68) herhangi bir zamanda kemik iliği biyopsisi yapıldığı izlendi. Hastaların takibi esnasında 11 hastada (%5) immün-hemolitik anemi saptandı. İmmün trombositopenik purpura ise 6 hastada (%3) tespit edildi. İmmunglobulin düzeyi bakılan 77 hastadan 11 tanesinde (%5) Ig G  $< 500$  mg/dL olup hipogammaglobulinemi saptandı.

Tanı anında evreleri değerlendirildiğinde RAI evre 0 %34.3 (n= 74), evre 1 %25.5 (n= 55), evre 2 %22.7 (n= 49), evre 3 %7.9 (n= 17), evre 4 %9.7 (n= 21) olduğu tespit edilmişti. BINET evrelemesine göre ise evre A %58.8 (n= 127), evre B %28.7 (n= 62), evre C %12.5 (n= 27) olduğu görülmüştü (Tablo 2).

İzlem süresince 156 hasta (%72.3) hiç tedavi almazken, 60 hasta (%27.7) tedavi aldı. Tedavi başlama nedenleri değerlendirildiğinde; %36.8 hastada Lap progresyonu ve organomegali, % 25 hasta ikilenme zamanı kısalması nedeni ile, %20 hasta evre 4, %11.6 hasta evre 3, %6.6 hasta ise B semptomu ve ikilenme zamanı kısalması nedeni ile tedaviye başlandığı saptandı.

**Tablo 1. Hastaların tanıdaki laboratuvar değerleri**

Laboratuvar verisi	Mean $\pm$ Standart sapma	Minimum-Maksimum
Tanı hb (gr/dL)	12.8 $\pm$ 1.9	7-16
Tanı lökosit (mm <sup>3</sup> )	37 x 10 <sup>3</sup> $\pm$ 46 x 10 <sup>3</sup>	4-497 x 10 <sup>3</sup>
Tanı trombosit (mm <sup>3</sup> )	213 x 10 <sup>3</sup> $\pm$ 82 x 10 <sup>3</sup>	13-530 x 10 <sup>3</sup>
Tanı lenfosit (mm <sup>3</sup> )	31 x 10 <sup>3</sup> $\pm$ 43 x 10 <sup>3</sup>	4-409 x 10 <sup>3</sup>
Tanı nötrofil (mm <sup>3</sup> )	5.2 x 10 <sup>3</sup> $\pm$ 2.2 x 10 <sup>3</sup>	1-15.7 x 10 <sup>3</sup>
Tanı sedim (mm/h)	20 $\pm$ 17	2-105
Tanı AST (U/L)	22 $\pm$ 27	8-387
Tanı ALT (U/L)	21 $\pm$ 22	6-295
Tanı creat (gr/dL)	0.9 $\pm$ 0.2	0.55-2.7
Tanı albumin (gr/dL)	4.2 $\pm$ 0.4	2.3-5.2
Tanı LDH (U/L)	197 $\pm$ 75	96-654
Serum $\beta 2$ Mikroglobulin (mg/L)	3.2 $\pm$ 1.7	1.4-9.2

**Tablo 2. Tedavi alan ve almayanlarda RAİ/ BİNET evresine göre dağılım**

Tedavi	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
<b>Almayan</b>		
Binet A	112	71.8
Binet B	33	21.2
Binet C	11	7.0
RAİ Düşük	70	45.0
RAİ Orta	70	45.0
RAİ Yüksek	16	10.0
<b>Alan</b>		
Binet A	15	25.0
Binet B	29	48.3
Binet C	16	26.7
RAİ Düşük	4	6.7
RAİ Orta	34	56.7
RAİ Yüksek	22	36.6

**Tablo 3. İlk sıra tedaviler**

Tedavi Seçenekleri	N/%
R-FC	25/41.7
R-Bendamustin	17/28.4
R-CHOP	8/13.4
FC	4/6.6
R-CVP	4/6.6
R- Klorombusil	2/3.3

İlk sıra tedaviler incelendiğinde 25 hastanın (%41.7) Ritüksimab- Fludarabin, Siklofosomid (R-FC), 17 hastanın (%28.4) Ritüksimab-Bendamustin ( R-B), 8 hastanın (%13.4) Ritüksimab-Siklofosomid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizolon (R-CHOP), 4 hastanın (%6.6) Fudarabin, Siklofosomid (FC), 4 hastanın (%6.6) Ritüksimab- Siklofosomid, Vinkristin, Prednizolon R-CVP, 2 hastanın (%3.3) Ritüksimab-Klorombusil (R-K) aldığı görüldü (Tablo 3).

İlk sıra yanıtları incelendiğinde 7 (%12) hastanın ex olduğu, 53 hastanın ise (%88) yaşadığı tespit edildi. Tedavi alan grupta hastaliksız sağkalımın median 44 ay olduğu, toplam sağkalımın 66 ay olduğu gösterildi.

Evreye göre sağkalımda istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı ( $p= 0.1, 0.2$ ). Toplamda 60 yaş altı 75 hasta olup bun-

lardan 20 tanesinin tedavi aldığı görüldü. 60 ve 65 yaş altı ve üstü gruplar sağkalım açısından fark yoktu ( $p= 0.76, 0.91$ ).

R-FC tedavisi alan 25 hastamızda yanıt oranları incelendiğinde 15 hastanın (%62.5) tam yanıtı olup yaşadığı, 9 hastanın ex olduğu ve toplam sağkalımın ise %62.5 olduğu bulunmuştur. R-B alan 17 hastadan 3'ünün (%17.6) yanıtı olup ex olduğu, 8 R- CHOP alan hastadan da 3 tanesinin ex olduğu gözlemlendi.

İkinci sıra tedavi alan 13 hastadan; 5 tanesi R-B, 3 tanesi R-FC, 3 tanesi R-CHOP ve 2 hastanın da R-CVP aldığı görüldü.

İkinci sıra tedavi alan 13 hastanın 4 tanesi ex olmuştur. Hastaların hastaliksız sağkalım süresi 48 ay olup, 3 tanesi 17 p mutasyonu pozitif olup üçüncü sırada ibrutinib tedavisi almıştı. İbrutinib alan 2 hastadan birinin 14. ayda, diğer hastanın da 1. yılda ex olduğu, diğer hastanın ise atriyal fibrilasyonu geliştiği ve ilacın kesildiği izlendi.

Hastaların ek hastalıkları açısından değerlendirildiğinde 73 hastada (%34) saptanmadı, 79 hastada (%37) hipertansiyon, 24 hastada (%11) diabetes mellitus, 10 hastada (%4.7) tiroid patolojisi, 8 hasta (%3.7) koroner arter hastalığı, 6 hastada (%2.8) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) saptandı. 15 hastada ise ikinci malignite olduğu görüldü (Tablo 4).

**Tablo 4. Komorbite durumları**

Hastalık	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Hipertansiyon	79	37.0
Diabetes mellitus	24	11.0
Tiroid patolojisi	10	4.7
Koroner arter hastalığı	8	3.7
KOAH	6	2.8
Malignite	23	11.0
Komorbite yok	73	34.0

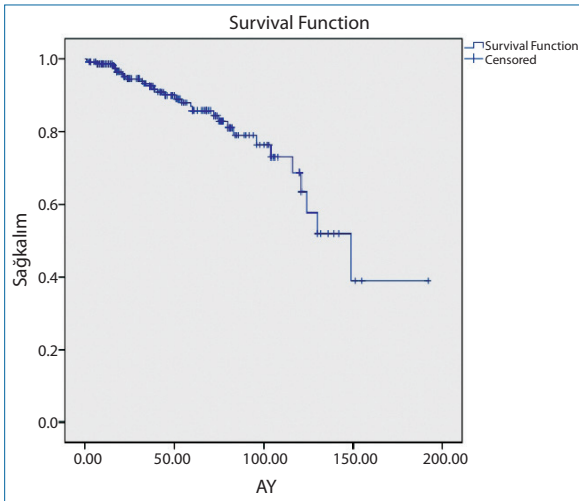
Malignitelere bakıldığında, 5 hastada meme malignitesi, 4 hastada mesane malignitesi, 2 hastada kolon malignitesi, 2 hastada prostat kansinomu, 2 hastada bazal hücreli deri malignitesi, 2 hastada prostat ve kolon malignitesi, 1 hastada prostat ve mide malignitesi, 1 hastada Kaposi sarkomu, 1 hastada malign melanoma, 1 hastada skuamöz hücreli karsinom, 1 hastada larinks malignitesi, 1 hastada paratiroid malignitesi geliştiği saptandı.

Hastalar geçirdikleri enfeksiyonlar açısından bakıldığında 39 hastada pnömoni (37'sinin yatış gerektirdiği), 15'inde idrar yolu enfeksiyonu (İYE), 6'sında üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), 5 hastada selülit, 2 hastada kolanjit, 1 hastada kolesistit, 1 hastada peritonit ve 1 hastada zona enfeksiyonu geçirdiği saptandı.

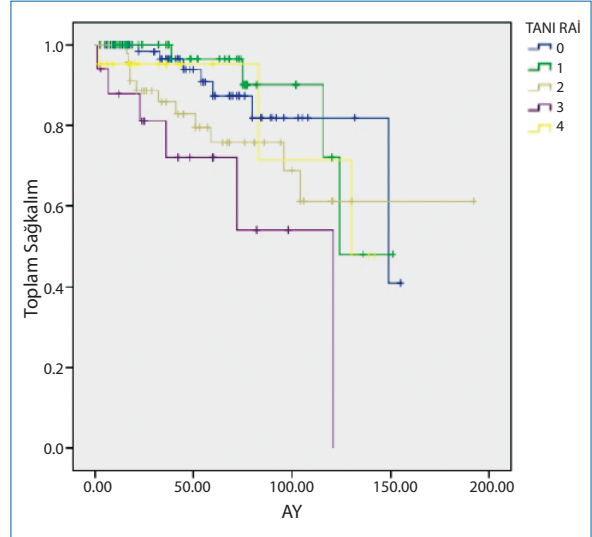
Hastaların 31 tanesi ex olmuş (%14.4), 185 tanesi ise yaşıyor (%85.6) olarak saptandı. Tüm KLL hastalarında ortalama izlem süresi  $51 \pm 37$  ay (min: 1 - max: 192 ay) olup tedavi almayan hastalarda ortalama izlem süresi  $45 \pm 34$  aydı (min: 2 - max: 155 ay). 1 yıllık sağkalım %98, 5 yıllık sağkalım %86 olarak saptandı (Şekil 1).

Tedavi alan ve almayan hastalar arasında istatistiksel anlamlı sağkalım avantajı saptanmadı ancak tedavi alan hastaların sağkalım süresi bir miktar daha uzundu (OS: 150 x 130 ay) ( $p=0.3$ ). 65 yaş altı ve üstü grupta ise sağkalım açısından fark saptanmadı (OS: 118 x 137 ay) ( $p=0.65$ ). Yine 60 yaş altı ve üstü olarak ayrıldığında da sağkalım açısından istatistiksel fark yoktu (120 x 137 ay) ( $p=0.72$ ).

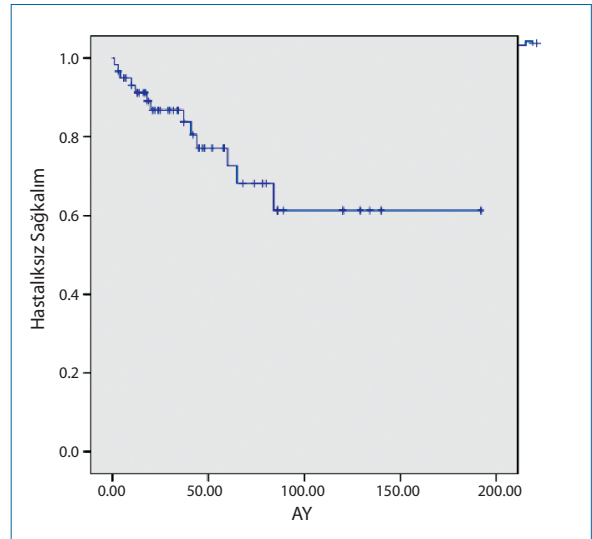
Hastaların RAI evrelerine göre sağkalım durumlarına bakıldığında ileri evre 3,4 olan hastaların sağkalımlarının daha az olduğu görüldü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.015$ ) (Şekil 2). RAI evre 0; 135 ay, evre 1; 130 ay, evre 2; 140 ay, evre 3; 83 ay ve evre 4 hastaların ise 118 ay sağkalım süreleri mevcuttu. BINET evresine göre sağkalım durumları incelendiğinde; BINET A hastaların 127 ay, BINET



Şekil 1. Tüm hastaların sağkalım eğrisi.



Şekil 2. Tanı RAI evresine göre sağkalım durumları.



Şekil 3. Hastaların hastaliksız sağkalım durumları.

B hastaların 144 ayı ve BINET C hastaların sağkalım süresi daha az 98 aydı, ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı ( $p=0.13$ ) Cinsiyete göre sağkalım değerlendirildiğinde 91 kadın hastanın 7 tanesi (%8), 125 erkek hastanın 24 (%19.2) tanesi hayatını kaybetmişti. Erkeklerde ortalama sağkalım süresi 111 ay ve kadınlarda 163 aydı. Kadınlarda istatistiksel anlamlı olarak sağkalım oranının daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0.02$ ).

Hastaların 1 yıllık hastaliksız sağkalım %91.5 yıllık %61 idi (Şekil 3). RAI ve BINET evreleri ile PFS arasında istatistiksel anlam saptanmadı ( $p=0.7-0.72$ ). Cinsiyete göre bakıldığında ise kadınların PFS süresi daha uzun olup istatistiksel anlam vardı (PFS: 182X88 ay) ( $p=0.03$ ).

## TARTIŞMA ve SONUÇ

KLL batı ülkelerinde en yaygın lösemi formu olup, erişkin lösemilerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Hastaların %80'i asemptomatik dönemde tanı almaktadır. Hastalık erkeklerde daha baskın olup, tanı sırasında hastaların ortalama yaşı 70 civarındadır. Ülkemizde ortalama yaş 63 olup, Türkiye'den başka bir çalışmada ortalama yaş 68 olarak saptanmıştır. Erkeklerde kadınlardan iki kat fazla görülmektedir (1,15-17). Bizim çalışmamızda ise ortalama yaş 68 olup, cinsiyet açısından da erkek/kadın oranı 1.4 literatür ile uyumlu bulunmuştur. Kadınlarda istatistiksel anlamlı olarak total sağkalım ve hastalısız sağkalım oranının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Hastalığın en belirgin özelliği artmış beyaz küre sayısı ile yüksek lenfosit oranı ve mutlak lenfositozdur. Anemi %10'dan azdır, benzer olarak tanıda trombositopeni de daha az görülür. En sık bulgu lenfadenopatidir, bunu splenomegali ve hepatomegali izler. Bizim olgularımızda da; %35.6'sında  $\geq 3$  bölge lenfadenopati olduğu, %64.4 hastada ise  $< 3$  bölge lenfadenopatiye sahip olduğu saptandı, bunu %27'sinde splenomegali, % 11.5'te hepatomegali, %2 bulky hastalık saptandı. Yine çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak anemi %16.7, trombositopeni ise %6 olarak saptandı. KLL hastalarında izole trombositopeniler çoğu zaman immune kökenlidir. Visco ve arkadaşları 1278 olguluk çalışmasında da ITP sıklığı %5 olup ve bu hastaların sağkalım süresi daha kısa bulunmuştur (18). Moreno ve arkadaşları çalışmasında 961 hastalık seride %5-10 OIHA, %2 ITP gözlenmiştir (19). Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da, OIHA %5, ITP %3 olguda görülmüştür. KLL olgularında otoimmün süreçler literatürde değişen sıklıklar ile tanımlanmış olup pur red cell apalaziler, izole granulositopeniler de görülebilmektedir. Ancak bizim olgularımızda rastlanmamıştır.

KLL hastalarında sekonder immün yetmezlik nedeni ile enfeksiyon sıklığı ve komplikasyonu artmaktadır. Bu hastalarda intravenöz immunoglobulin tedavi ile profilaksi yapılabilmektedir, fakat sağkalım avantajı gösterilememiştir (20). KLL hastalarında yaygın ölüm nedeni olan enfeksiyonlar, hipogammaglobulinemi, immunsupresyon ve tedavi ilişkili myelotoksite ile ilgili olabilir.

Hipogammaglobulinemiler literatürde %30 gibi bir oranla daha sık olarak rastlanmakla beraber bizim çalışmamızda bu oran %14'tür. Bu hastalara intravenöz immunoglobulin tedavi profilaksisi yapılmıştır. Hastalarımıza geçirdikleri enfeksiyonlar açısından bakıldığında en sık pnömoni, iye, üsye ve selülit şeklindedir.

Yine anti-CD20 tedavisi alan hastalarda HBV reaktivasyonu olabilmektedir. HBsAg veya anti-HBc pozitifliği halinde reaktivasyon riski bulunmaktadır. Bu nedenle antiviral

profilaksi uygulanmaktadır. Literatürde KLL tanısı olan hastalarda hepatit virus enfeksiyon sıklığı arttığını gösteren çalışmalar dışında, HBV ve HCV enfeksiyon pozitifliğinin hastalığın agresifliğine katkısı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (21,22). Çalışmamızda, HBV %51.9 negatif, %18.5 aşıllı, 18.8 olguda pozitif ve %8.3 hastada geçirmişti. HBV reaktivasyonu hiç gözlenmezken, 10 hasta antiviral tedavi almaktaydı.

Hastalarımız evrelere göre değerlendirildiğinde RAI düşük riskli grup %34.3, orta risk grubu %48.2, yüksek risk grubu %17.5 olarak saptanmış olup RAI ve arkadaşlarının çalışmasında ise düşük risk grubu %31, orta risk grubu %61 ve yüksek risk grubu %8 olarak saptanmıştır (7). BINET evresine göre hasta dağılımı ise çalışmamızda evre A %58.8, evre B %28.7, evre C %12.5 olup, BINET ve arkadaşlarının çalışmasında da evre A %55, evre B %30, evre C %15 olduğu bildirilmiştir (8). İleri evre kararı verirken anemi ve trombositopeninin öncelikle immün hemoliz, kanama, kronik hastalık, hipersplenizm, demir ve vitamin eksikliği gibi nutrisyonel durumlar ve myelospresyon gibi etyolojik diğer nedenlerden kaynaklanmadığının ispatı gerekmektedir. Bu nedenle tedavi aşamasında kemik iliği biyopsi ile hastalık durumunu değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda mutlak lenfosit ortalama değeri 31.000 olup Demir ve arkadaşlarının çalışmasında ise 34.000 olarak saptanmış (1). Asemptomatik seyir nedeni ile ileri dönemde başvuru sonucu tanıdaki yüksek lenfosit düzeyi ile sağkalımın kısalması arasındaki ilişki bilinmektedir (23). Bizim çalışmamızda da; yüksek lenfosit oranı ile sağkalım düşmekteydi.

BINET evrelemesine göre ileri ve erken evre olan gruplar arasında OS, PFS açısından istatistiksel fark gözlenmedi. İleri evre hastaların daha kısa sağkalımın olduğu, ancak istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü. Olgu sayımızın az olmasından kaynaklı olacağı düşünüldü. Bu durum RAI evresine göre değerlendirildiğinde ise farklı sonuçlanmıştır. RAI'ye göre ileri evre olan hastaların sağkalımlarının daha az olduğu görüldü istatistiksel olarak anlamlı bulundu. PFS de ise istatistiksel anlam saptanmadı.

İlk sıra tedaviler değerlendirildiğinde literatür ile uyumlu olarak en çok R-FC, ardından R-B, R-CHOP, FC, R-CVP, R-K verildiği görüldü. İlk sıra yanıtları incelendiğinde %12 hastanın ex olduğu, tespit edildi. Tedavi alan grupta hastalısız sağkalımın median 44 ay olduğu, toplam sağkalımın 66 ay olduğu gösterildi. Solmaz ve arkadaşlarının çalışmasında ise ilk sıra tedavi ile hastalısız sağkalımın median 28 ay olduğu, toplam sağkalımın 52 ay olduğu gösterilmişti (24).

R-FC tedavisi alan 24 hastamızda yanıt oranları incelendiğinde %62.5 tam yanıtı olup yaşadığı, 9 hastanın ex olduğu ve toplam sağkalımın ise %62.5 olduğu bulunmuş olup literatür verilerinde ise; MDA'da R-FC uygulanan olgu-

larda %72 oranında tam yanıt, %95 toplam yanıt bildirilmiş (25). Hallek ve arkadaşları da, R-FC ile tam yanıt %44, toplam yanıt %95 olarak sunmuşlardır (26).

R-B alan 17 hastadan 3'ünün (%17.6) yanıtız olup ex olduğu, 8 R-CHOP alan hastadan da 3 tanesinin ex olduğu gözlemlendi. Literatürde bu kemo-immunoterapi seçeneği ile 117 olgu içeren bir çalışmada toplam yanıt %88, tam yanıt %23, medyan 27 aylık izlem sonunda olguların %90.5'i hayatta ve PFS 33.9 ay olarak bildirilmiştir (27,28).

İkinci sıra tedavi alan 13 hastadan; 5 tanesi R-B, 3 tanesi R-FC, 3 tanesi R-CHOP ve 2 hastanın da R-CVP aldığı görüldü. İkinci sıra tedavi alan 13 hastanın 4 tanesi ex olmuştur. Hastaların hastalığız sağkalım süresi 48 ay olup, 3 tanesi 17 p mutasyonu pozitif olup üçüncü sırada ibrutinib tedavisi almıştı. İbrutinib alan 3 hastadan birinin 14. ayda, diğer hastanın da 1. yılda ex olduğu, diğer hastanın ise atriyal fibrilasyon geliştiği ve ilacın kesildiği izlendi. Literatür verilerinde ibrutinib ile %71 oranında tam yanıt oranları, %15-20'sinde ise lenfositozun eşlik ettiği kısmi yanıt elde edilmiştir (29). Bizim 1 olgumuzda da lenfositozun eşlik ettiği kısmi yanıt eldesi sağlanmış, diğer olgumuzda ise tam yanıt sağlanmış ancak ardından atriyal fibrilasyon geliştiği için varfarin ile antikoagülasyon yapılmıştır. Hastanın takip sürecinde varfarin aşırı dozu ve gastrointestinal kanaması gelişmesi üzerine ibrutinib tedavisine ara verilmiştir.

Hastaların %14.4 ex olmuş, %85.6 ise yaşıyor olarak saptandı. Tüm KLL hastalarında ortalama izlem süresi 51 ay olup tedavi almayan hastalarda ortalama izlem süresi 45 aydı. 1 yıllık sağkalım %98, 5 yıllık sağkalım %86 olarak saptandı. Yine hastaların 1 yıllık hastalığız sağkalımı %91, 5 yıllık ise %61'di.

KLL hastalarında çoğu zaman asemptomatik bir dönem sonunda tedavi gereksinimi doğmaktadır. Tedavi öncesi olguların prognostik indeksleri belirlenmeli, sitogenetik ve FISH tetkikleri ile 17 p ile diğer mutasyon durumları bilinmelidir. Biliyoruz ki artık KLL tedavisinde, mutasyon durumlarına göre tedavi algoritmaları geliştirilmiştir. Ayrıca takipte minimal rezidüel hastalık (MRD) durumunu değerlendiren merkezler dünyada giderek artmaktadır. MRD durumuna göre tedavi stratejileri ve yeni jenerasyon ilaçlar ile artık en kötü prognozu olan 17 p mutasyonlu KLL olgularında bile tedavi yanıtları ve sağkalım oranlarının arttığı bildirilmiştir (30,31).

Birkaç büyük geriye dönük yapılmış analizde KLL hastalarında özellikle insidansı artan sekonder malign süreçler gözlemlenmiştir. Bunlar non-melanom cilt kanserleri, malign melanom, sarkomlar, akciğer, böbrek ve prostat kanseridir (32). Bunun nedeni olarak, immün baskılanma ve tedavide kullanılan ilaçlar suçlanmıştır. Ayrıca Merkel ve squamöz hücreli deri kanseri de bildirilmiştir (33,34). Bizim olguları-

mızda da, sekonder malignitelere bakıldığında, meme kanseri, gastrointestinal sistem maligniteleri, mesane ve deri malignitelerinin takipte geliştiği saptandı.

KLL yaşlı populasyon hastalığı olup, hastalarımızın komorbiditeleri, yaşam kaliteleri, fit ve unfit durumları tedavi seçeneklerimizi etkileyebilmektedir. Bu nedenle tedavi başında, hastaların komorbid durumları iyi belirlenmelidir.

Sonuç olarak; uzun süre takipte izlediğimiz KLL hastalarımızın tedavi ihtiyacı doğduğunda doğru evreleme yapılmalı, sitogenetik ve FISH ile prognostik durumu belirlenerek, olgularımızın hak ettikleri tedavi ajanları zamanında başlanmalıdır. Remisyon hedefli tedaviyi kaldırabilecek hastalarımıza uygun kemo-immunoterapiler zamanında başlanılmalıdır. Biz de çalışmamızda; KLL tanılı hastalarımızın prognostik durumlarını, tedavi yanıtlarını ve sağkalım durumlarını irdeleyerek literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

#### ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 630 Tarih: 13.02.2020).

#### 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: YES, AS, TÇ; Verilerin Toplanması: YES, ŞS, TÇ, DKÜ, AS; Makalenin Yazımı: YES, AS, ŞS; Onaylama: ŞS, KBP.

#### KAYNAKLAR

1. Demir V, Kahraman S, Katgı A, Pişkin Ö, Özsan GH, Demirkan F, et al. Kronik lenfositik lösemi hastalarının genel klinik değerlendirilmesi. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2012;26(1):9-19.
2. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Result program. SEER Stat Fact Sheets: Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Erişim tarihi: 01.07.2016 Erişim adresi: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>.
3. Kalil N, Cheson BD. Chronic lymphocytic leukemia. Oncologist 1999;4:352-69.
4. Kipps TJ. Chronic lymphocytic leukemia and related diseases. William Hematol 1995;1017-39.
5. Mauro FR, Foa R, Ceretti R, Coluzzi S, Mandelli F, Girelli G. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic and prognostic features. Blood 2000;95:2786-92.
6. Dighiero G. An attempt to explain disordered immunity and hypogammaglobulinemia in BCLL. Nouv Rev Fr Hematol 1988;30(5-6):283-8.

7. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-34.
8. Binet JL, Auguier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasyen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;198:206.
9. Montserrat E. New prognostic markers in CLL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;279-84.
10. Thomas R, Ribeiro I, Shepherd P, Johnson P, Cook M, Lakhani A, et al. Spontaneous clinical regression in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2002;116(2):341-5.
11. Mauro FR, Foa R, Giannarelli D, Cordone I, Crescenzi S, Pescarmona E, et al. Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. *Blood* 1999;94(2):448-54.
12. Pangalis GA, Bousiotis 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(5-6):373-5.
13. Rosenquist R, Cortese D, Bhoi S. Prognostic markers and their clinical applicability in chronic lymphocytic leukemia: where do we stand? *Leukemia Lymphoma* 2013;54(11):2351-64.
14. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphoid leukemia. *Blood* 2008;111:5446-56.
15. 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;97:240-5.
16. 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;31:303-11.
17. 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;139:809-19.
18. Visco C, Ruggeri M, Evangelista LM, Stasi R, Zanotti R, Giaretti I, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:1110-6.
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;116:4771-6.
20. 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. *NEngl J Med* 1988;319:902-7.
21. Vladareanu AM, Ciufu C, Neagu AM, Onisai M, Bumbea H, Vintilescu A-M, et al. The impact of hepatitis viruses on chronic lymphoproliferative disorders- preliminary results. *J Med Life* 2010;3:320-9.
22. Becker N, Schnitzler P, Boffetta P, Brennan P, Foretova L, Maynadie 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;138:1993-2001.
23. Lee JS, Dixon DO, Kantarjian HM, Talpaz M. Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: a multivariate regression analysis of 325 untreated patients. *Blood* 1987;69:929-36.
24. Solmaz Ş, Çetintepe T, Namdaroğlu S. Kronik lenfositik lösemi/lenfoma tanılı hastalarımızın retrospektif değerlendirilmesi. *Med J İzmir Hosp* 2016;20(2):87-94.
25. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do K-A, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;112:975-80.
26. 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;376:1164-74.
27. Fischer C, Cramer P, Busch R. Bendamustine in combination with Rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: a multicenter phase II trial of the German chronic lymphocytic leukaemia study group. *J Clin Oncol* 2012;30:3209-16.
28. Gentile M. Combination of bendamustine and rituximab as front-line therapy for patients with chronic lymphocytic leukaemia: multicenter, retrospective clinical practice experience with 279 cases outside of controlled clinical trials. *Eur J Cancer* 2016;60:154-65.
29. 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;369:32-42.
30. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2015;90:446-60.
31. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:16096.
32. Hisada M, Biggar RJ, Greene MH, Fraumeni JF, Travis LB. Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001;98:1979-81.
33. Tadmor T, Aviv A, Polliack A. Merkel cell carcinoma, chronic lymphocytic leukemia and other lymphoproliferative disorders: an old bond with possible new viral ties. *Ann Oncol* 2011;22:250-6.
34. Flynn JM, Andritsos L, Lucas D, Byrd JC. Second malignancies in B-cell chronic lymphocytic leukaemia: possible association with human papilloma virus. *Br J Haematol* 2010;149:388-90.