T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Dr. Büşra YOLCU

İSTANBUL / 2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Dr. Büşra YOLCU
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Emine GÜLTÜRK

İSTANBUL / 2026

TEŞEKKÜR

Asistanlığa başladığım ilk anlardan itibaren, her aşamada bilgi tecrübe ve deneyimlerini her daim bizimle paylaşan, iyi hekim olma yolunda her zaman örnek alacağım, tez konumun belirlenmesinden, hasta kontrollerinin her aşamasına kadar bana yol gösteren, akademisyen titizliğiyle destekleyip, abla sıcaklığı ile beni yönlendiren sevgili tez danışmanım Doç Dr. Emine Gültürk'e,

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi birikimi ve klinik tecrübesiyle dahiliyenin bütüncül bakış açısını kazanmamda en büyük paya sahip, hastaya yaklaşımında nezaketinden ödün vermeyen ve biz asistanlarını her zaman evladı gibi gören çok değerli hocam, Klinik Eğitim Sorumlumuz Prof. Dr. Abdülbaki Kumbasar'a,

Bilgili, deneyimli, özverili ve bir iç hastalıkları uzmanının nasıl olması gerektiğini göstererek öğreten, saygı duyarak anacağım başta Uzm. Dr. İsmet Bahtiyar, Uzm. Dr. Faruk Karandere olmak üzere diğer uzmanlarımıza ve tez sürecimde yol göstericim olan ve örnek aldığım hematoloji uzmanım Uzm. Dr. Elif Aksoy'a,

Asistanlık sürecinde beraber bu yolu yürüdüğümüz başta eşkıdemlerim olmak üzere, diğer çalışma arkadaşlarıma ve özellikle anlayışlı, en absürt sorularımı bile ciddiye alarak cevaplayan, biricik eşkıdemim ve değerli arkadaşım Dr. Zühal Çalışkan'a,

Her zaman yanımda olan, bugünlere gelebilmem için maddi manevi her türlü desteklerini her koşulda bana hissettiren hayattaki en değerli varlıklarım, biricik annem ve babam Emine-Sadettin Yolcu, canım teyzem Mine Şeneren'e ve hayatımın her zor aşamasında elimden tutan sevgili kız kardeşim Derya Yolcu'ya,

İçtenlikle sonsuz teşekkür ederim…

Büşra YOLCU

İstanbul/2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
ÖNSÖZ iv
KISALTMALAR DİZİNİ v
TABLO LİSTESİ vii
ŞEKİL LİSTESİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
1.1. Çalışmanın Amacı 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Kronik Lenfositik Lösemi 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. KLL'nin Epidemiyolojik Özellikleri (SEER Verileri) 3
2.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri 4
2.1.4. Patogenez ve Patofizyoloji 4
2.1.4.1. B Hücre Gelişimi 4
2.1.4.2. Somatik Mutasyonlar 6
2.2. Klinik 6
2.3. Laboratuvar 8
2.3.1. Periferik Kan Bulguları 8
2.3.2. Periferik Yayma 8
2.3.3. İmmün Fenotiplendirme 8
2.3.4. Moleküler Genetik Testler 9
2.3.5. Kemik İliği Aspirasyonu/Biyopsisi 9
2.3.6. Lenf Nodu Biyopsisi 9
2.4. Ayırıcı Tanı 10
2.5. KLL'de Komplikasyonlar 11
2.5.1. Enfeksiyon Yönetimi 11
2.5.2. Sekonder Maligniteler 11
2.5.3. Otoimmün Komplikasyonlar 12
2.5.4. Richter Transformasyonu 12

2.6. KLL'de Evreleme ve Risk Grupları 13
2.6.1. Klasik Rai Evreleme Sistemi 13
2.6.2. Modifiye Rai Evreleme Sistemi 13
2.6.3. Binet Evreleme Sistemi 14
2.6.4. KLL Uluslararası Prognostik İndeks (KLL-IPI) 14
2.7. Prognoz ve Prognostik Faktörler 15
2.8. Kronik Lenfositik Lösemide Tedavi 15
2.8.1. KLL Tedavi Endikasyonları 15
2.8.2. KLL Tedavisi ve Tedavi Rejimleri 16
2.8.3. KLL/SLL Hastalarında Birinci Basamak Tedavi 17
2.8.4. Relaps/Refrakter KLL/SLL Hastalarında Tedavi 19
2.9. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi 20
3. MATERYAL VE METOT 23
3.1. Çalışma Dizaynı ve Tipi 23
3.2. Hasta Seçimi ve Dahil Edilme/Dışlanma Kriterleri 23
3.3. Verilerin Toplanması 23
3.4. İstatistiksel Analiz Yöntemleri 24
3.5. Etik Kurul Onayı 25
4. BULGULAR 26
5. TARTIŞMA 55
6. SONUÇ 65
7. KAYNAKLAR 66
8. ÖZGEÇMİŞ 77
9. ETİK KURUL 78

ÖNSÖZ

Kronik lenfositik lösemi (KLL), klinik seyri ve biyolojik özellikleri açısından oldukça heterojen bir hastalık olup, tanı ve tedavi yaklaşımlarında bireyselleştirilmiş değerlendirmeyi zorunlu kılmaktadır. Son yıllarda hastalığın patogenezi ve prognozunu belirleyen genetik ve moleküler faktörlerin daha iyi anlaşılması, hedefe yönelik tedavilerin klinik pratiğe girmesiyle birlikte KLL tedavi algoritmalarında önemli değişikliklere yol açmıştır. Bununla birlikte, randomize kontrollü çalışmaların sonuçları her zaman gerçek yaşam pratiğini tam olarak yansıtamayabilmekte; hasta profili, komorbiditeler, tedaviye erişim ve takip süreleri gibi faktörler tedavi sonuçlarını etkileyebilmektedir. Bu nedenle gerçek yaşam verilerinin değerlendirilmesi, klinik karar süreçlerine katkı sağlayan önemli bir bilgi kaynağıdır.

Bu tez çalışması, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde uzun yıllar boyunca takip edilen KLL tanılı hastaların gerçek yaşam verilerini analiz ederek, hastalığın klinik seyri, tedavi gereksinimi, prognoz ve sağkalım üzerine etkili faktörleri ortaya koymayı amaçlamaktadır.

KISALTMALAR DİZİNİ

AML: Akut miyeloid lösemi
ATM: Ataxia telangiectasia mutated geni
BCL-2i: B-cell lymphoma-2 inhibitörleri
BCR: B-hücre reseptörü
BR: Bendamustin–rituksimab
BTKi: Bruton tirozin kinaz inhibitörleri
CAR-T: Kimerik antijen reseptörlü T-hücre
CMV: Sitomegalovirüs
CR: Tam yanıt
Del: Delesyon
DLBCL: Diffüz büyük B-hücreli lenfoma
DNA: Deoksiribonükleik asit
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
ERK: Extracellular signal-regulated kinase
FCR: Fludarabin–siklofosfamid–rituksimab
FISH: Floresan in situ hibridizasyon
FL: Foliküler lenfoma
HKH: Hematopoietik kök hücre
HL: Hodgkin lenfoma
IGHV: İmmünoglobulin ağır zincir değişken bölge mutasyon durumu
İTP: İmmün trombositopeni
iwCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
KİT: Kemoimmünoterapi
KLL: Kronik lenfositik lösemi
KLL-IPI: KLL Uluslararası Prognostik İndeksi
LDH: Laktat dehidrojenaz
LDT: Lenfosit ikilenme zamanı
LPL: Lenfoplazmasitik lenfoma
MAPK: Mitogen-activated protein kinase
MBL: Monoklonal B-hücreli lenfositoz
MCL: Mantle hücreli lenfoma
MZL: Marjinal zon lenfoma

OIHA: Otoimmün hemolitik anemi

OS: Genel sağkalım (Overall survival)

PD: Progresif hastalık

PFS: Progresyonsuz sağkalım (Progression-free survival)

PR: Parsiyel yanıt

R: Rituksimab

R-CVP: Rituksimab–siklofosfamid–vinkristin–prednizon

RT: Richter transformasyonu

SD: Stabil hastalık

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results

SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu

SLL: Küçük lenfositik lenfoma

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SUT: Sağlık Uygulama Tebliği

TFS: Tedavisiz sağkalım (Treatment-free survival)

TLR: Toll-like receptor

TP53: Tumor protein p53

TTNT: Bir sonraki tedaviye kadar geçen süre (Time to next treatment)

WBC: Lökosit sayısı

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Eastern cooperative oncology group (ECOG) performans durumu
Tablo 2. KLL'de immunfenotip ve diğer lenfoproliferatif hastalıkların karşılaştırılması
Tablo 3. Rai evreleme sistemi
Tablo 4. Modifiye Rai evreleme sistemi
Tablo 5. Binet evreleme sistemi
Tablo 6. KLL-IPI skorlama sistemi
Tablo 7. KLL tedavi yanıt değerlendirmesi
Tablo 8. Tedavi alma durumuna göre hastaların klinik ve demografik özellikleri
Tablo 9. Tedavi alma durumuna göre hastaların fizik muayene & klinik evreleme bulguları
Tablo 10. Tedavi alma durumuna göre hastaların laboratuvar & genetik özellikleri
Tablo 11. Tedavi alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası bulgular
Tablo 12. Tedavi özellikleri
Tablo 13. Genel sağkalım süreleri ve karşılaştırma sonuçları
Tablo 14. Mortalite ile ilişkili faktörler, Cox regresyon analizi sonuçları
Tablo 15. Progresyonsuz sağkalım süreleri ve karşılaştırma sonuçları
Tablo 16. Progresyon ile ilişkili faktörler, Cox regresyon analizi sonuçları
Tablo 17. Birinci basamak tedavi yanıtına göre kullanılan tedavi rejimleri
Tablo 18. İkinci basamak tedavi yanıtına göre kullanılan tedavi rejimleri
Tablo 19. Genetik analiz, tedavi rejimlerine göre genel sağkalım süreleri karşılaştırması
Tablo 20. Tedavisiz sağkalım süreleri ve genetik analiz, tedavi rejimlerine göre karşılaştırma sonuçları
Tablo 21. Bir sonraki tedaviye kadar geçen süre 1 ve genetik analiz, tedavi rejimlerine göre karşılaştırma sonuçları
Tablo 22: Birinci basamak tedavi rejimlerinin TTNT1 sonuçları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. KLL/SLL hastalarında birinci basamak tedavi
Şekil 2. Nüks veya progresyon gelişen KLL/SLL hastasında ikinci ve ileri basamak tedaviler
Şekil 3. Genel sağkalım eğrisi
Şekil 4. Tanı anında ECOG skoruna göre genel sağkalım eğrileri
Şekil 5. Progresyonsuz sağkalım eğrisi
Şekil 6. IGHV mutasyonuna göre genel sağkalım eğrileri
Şekil 7. Del17p pozitifliği ve unmutated IGHV için genel sağkalım eğrileri
Şekil 8. Birinci basamak tedavi rejimine göre genel sağkalım eğrileri
Şekil 9. Rituksimab ve obinotuzumab tedavileri için genel sağkalım eğrileri
Şekil 10. Tedavisiz sağkalım eğrisi
Şekil 11. IGHV mutasyonuna göre tedavisiz sağkalım eğrileri
Şekil 12. Del17p pozitifliği ve unmutated IGHV için tedavisiz sağkalım eğrileri
Şekil 13. Birinci basamak tedavi rejimine göre tedavisiz sağkalım eğrileri
Şekil 14. Rituksimab ve obinotuzumab tedavileri için tedavisiz sağkalım eğrileri
Şekil 15. Bir sonraki tedaviye kadar geçen süre 1 sağkalım eğrisi
Şekil 16. Del17p FISH sonucuna göre bir sonraki tedaviye kadar geçen süre 1 eğrileri
Şekil 17. Birinci basamak tedavi rejimine göre bir sonraki tedaviye kadar geçen süre 1 eğrileri
Şekil 18. Rituksimab ve obinotuzumab tedavileri için bir sonraki tedaviye kadar geçen süre 1 eğrileri

ÖZET

Amaç: Kronik lenfositik lösemi/Küçük lenfositik lenfoma (KLL/SLL) genellikle ileri yaşlarda görülen, erkeklerde daha sık izlenen, yavaş seyirli bir hematolojik malignitedir. Hastalık klonal B lenfositlerinin progresif birikimi ile karakterizedir ve klinik seyir oldukça heterojendir; bazı hastalar yıllarca tedavisiz izlenebilirken, bir kısmında hızlı progresyon ve erken tedavi gereksinimi ortaya çıkar. KLL'nin biyolojik özellikleri genetik ve moleküler belirteçlerle şekillenmektedir. İmmünoglobulin ağır zincir değişken bölge (IGHV) mutasyon durumu, 17p delesyonu [del(17p)]/Tumor Protein p53 (TP53) mutasyonu ve del(11q) gibi sitogenetik değişiklikler hastalığın prognozu üzerinde belirleyici rol oynar. Son yıllarda hedefe yönelik tedaviler özellikle Bruton tirozin kinaz inhibitörleri (BTKi) ve B-cell lymphoma 2 inhibitörleri (BCL-2i) KLL tedavi algoritmasını büyük ölçüde değiştirmiştir. Ancak gerçek yaşam verilerinde bu ajanların etkinliği, tedavi süreleri, progresyona etkisi ve genetik alt gruplardaki performansı kanıtlansa da halen kemoimmünoterapi (KİT) kullanılmaya devam edilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, KLL'nin gerçek yaşam koşullarındaki klinik seyrini değerlendirmek; tedavi gereksinimi ve hastalık progresyonunu öngören klinik ve genetik faktörleri belirlemek ve farklı tedavi rejimlerinin sağkalım sonuçları üzerindeki etkilerini ortaya koymaktır. Ayrıca tedavi öncesi prognostik belirteçlerin genel sağkalım (Overall Survival-OS) ve progresyonsuz sağkalım (Progression-Free Survival-PFS) üzerindeki etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde Ocak 2015–Nisan 2025 tarihleri arasında takip edilen toplam 369 KLL tanılı hastanın retrospektif değerlendirilmesine dayanmaktadır. Hastalara ait veriler, hasta dosyaları ve elektronik tıbbi kayıt sistemi üzerinden elde edilmiştir. On sekiz yaş altı hastalar ve tıbbi kayıtlarına yeterli erişim sağlanamayan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Tanı ve evreleme süreçleri, 2018 International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) kılavuzunda belirtilen kriterler esas alınarak değerlendirilmiştir. Takip süresi, tanı tarihinden son klinik kontrol veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.

OS, PFS, tedavisiz sağkalım (Treatment-Free Survival-TFS) ve bir sonraki tedaviye kadar geçen süre (Time to Next Treatment -TTNT) analiz edilmiştir. İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS v27.0) kullanılarak yapılmış, $p<0,05$ anlamlı

kabul edilmiştir. Sürekli değişkenler uygunluğa göre ortalama±SS veya ortanca (min–maks), kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlenmiştir. Sağkalım Kaplan–Meier yöntemiyle değerlendirilmiş ve gruplar log-rank testi ile karşılaştırılmıştır. Bağımsız prognostik faktörler, çok değişkenli Cox regresyon analizi ile belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 369 KLL tanılı hasta dahil edildi. Tanı anındaki yaş ortalaması 63,76 ± 11,25 olarak hesaplandı. Hastaların 208 (%56,37)'i erkek ve 161 (%43,63)'i kadın idi. Hastaların 148'i (%40,1) takip süresince en az bir basamak tedavi alırken, 221'i (%59,9) tedavisiz izlendi. Merkezimizde 98 (%66,22) hasta bir basamak, 37 (%25,00) hasta 2 basamak, 11 (%7,43) hasta 3 basamak ve 2 (%1,35) hasta 4 basamak tedavi aldı. Birinci basamak tedavi için hastaların %88,5'i KİT rejimleri (Bendamustin-Rituksimab, Fludarabin–Siklofosfamid–Rituksimab, Rituksimab–Siklofosfamid–Vinkristin–Prednizon, klorambusil bazlı kombinasyonlar) ile tedavi edilirken, geri kalan hastalar hedefe yönelik tedaviler almıştır.

Sonuç: Çalışmamızda tanı anında yüksek Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skoru, artmış lenf nodu boyutu, düşük hemoglobin ve yüksek üre düzeylerinin artmış mortalite riski ile; tanı anında yüksek ECOG skoru ve tedavi öncesi yüksek lenfosit sayısının ise artmış hastalık progresyonu ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca genetik risk faktörleri ve uygulanan tedavi rejimlerinin bir sonraki tedaviye kadar geçen süreyi etkileyebildiği, özellikle del(17p) gibi yüksek riskli genetik değişikliklerin daha kısa TTNT ile ilişkili olduğu ve bu hasta grubunda hedefe yönelik tedavilerin erken dönemde planlanmasının klinik açıdan önem taşıdığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: del(17p), Genel sağkalım, IGHV mutasyonu, KLL (Kronik lenfositik lösemi), Progresyonsuz Sağkalım

ABSTRACT

Objective: Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) is a slowly progressive hematologic malignancy that predominantly affects older individuals and is more common in men. It is characterized by the progressive accumulation of clonal B lymphocytes and exhibits a highly heterogeneous clinical course, ranging from indolent disease requiring no treatment for years to rapidly progressive disease requiring early therapy. The biological behavior of CLL is largely determined by genetic and molecular markers, including immunoglobulin heavy-chain variable region (IGHV) mutation status and cytogenetic abnormalities such as del(17p)/TP53 mutation and del(11q), which play a major role in prognosis. In recent years, targeted therapies—particularly Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKis) and BCL-2 inhibitors (BCL-2is) have substantially transformed the treatment landscape of CLL. However, despite the proven efficacy of these agents in real-world practice, chemoimmunotherapy (CIT) is still widely used.

The aims of this study were to evaluate the real-world clinical course of CLL, to identify clinical and genetic factors predicting treatment requirement and disease progression, and to assess the impact of different treatment regimens on survival outcomes. In addition, the effects of pretreatment prognostic markers on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were investigated.

Materials and Methods: This retrospective study included 369 patients diagnosed with CLL and followed at the Hematology Clinic of University of Health Sciences, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital between January 2015 and April 2025. Data were obtained from patient files and the electronic medical record system. Patients younger than 18 years of age and those with insufficient medical records were excluded. Diagnosis and staging were assessed according to the 2018 iwCLL criteria. Follow-up time was defined as the interval from diagnosis to the last clinical visit or death.

Overall survival (OS), progression-free survival (PFS), treatment-free survival (TFS), and time to next treatment (TTNT) were analyzed. Statistical analyses were performed using SPSS v27.0, and p values <0.05 were considered statistically significant. Continuous variables were summarized as mean±standard deviation or median (minimum–maximum), as appropriate, and categorical variables as numbers and percentages. Survival analyses were conducted using the Kaplan–Meier method and compared by the log-rank test. Independent prognostic factors were evaluated using multivariable Cox regression analysis.

Results: A total of 369 patients with CLL were included in the study. The mean age at diagnosis was 63.76 ± 11.25 years; 208 patients (56.37%) were male and 161 (43.63%) were female. During follow-up, 148 patients (40.1%) received at least one line of therapy, whereas 221 patients (59.9%) were managed with observation alone. In our cohort, 98 patients (66.22%) received one line, 37 (25.00%) two lines, 11 (7.43%) three lines, and 2 (1.35%) four lines of treatment. In the first-line setting, 88.5% of patients were treated with CIT regimens (BR, FCR, R-CVP, or chlorambucil-based combinations), while the remaining patients received targeted therapies.

Conclusion: In this real-world cohort, a high ECOG performance status, increased lymph node size, low hemoglobin levels, and elevated urea levels at diagnosis were independently associated with increased mortality risk, whereas high ECOG score and elevated pretreatment lymphocyte count were independently associated with increased risk of disease progression. Furthermore, genetic risk factors and treatment regimens influenced TTNT, with high-risk cytogenetic abnormalities, particularly del(17p), being associated with shorter TTNT. These findings underscore the clinical importance of early implementation of targeted therapies in high-risk patients.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia, del(17p), , IGHV mutation, Overall survival, Progression-free survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Çalışmanın Amacı

KLL genellikle ileri yaşlarda görülen, erkeklerde biraz daha sık izlenen, yavaş seyirli bir hematolojik malignitedir (1,2). Hastalık klonal B lenfositlerinin progresif birikimi ile karakterizedir ve klinik seyir oldukça heterojendir; bazı hastalar yıllarca tedavisiz izlenebilirken, bir kısmında hızlı progresyon ve erken tedavi gereksinimi ortaya çıkar. Tanı ve evreleme süreçleri 2018 Uluslararası iwCLL kriterlerine göre standartlaştırılmıştır (3).

KLL'nin biyolojisi önemli genetik ve moleküler belirteçlerle şekillenmektedir. IGHV mutasyon durumu, del(17p)/TP53 mutasyonu ve del(11q) gibi sitogenetik değişiklikler hastalığın prognozu üzerinde belirleyici rol oynar (4). Genetik yüksek riskli hastalarda sağkalımın belirgin şekilde kısaldığı ve tedaviye yanıt oranlarının daha düşük olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (5,6).

Son yıllarda hedefe yönelik tedaviler (Özellikle BTKi ve BCL-2i) KLL tedavi algoritmasını büyük ölçüde değiştirmiştir (4,7). Ancak gerçek yaşam verilerinde bu ajanların etkinliği, tedavi süreleri, progresyona etkisi ve genetik alt gruplardaki performansı kanıtlansa da halen KİT kullanılmaya devam edilmektedir.

KLL'de klinik seyir ve tedavi yanıtı, yalnızca hastanın başlangıç klinik özellikleriyle değil, aynı zamanda laboratuvar bulguları ve genetik-moleküler belirteçlerle yakından ilişkilidir. Ancak birçok merkezde IGHV mutasyon analizi, TP53 mutasyonu, del(17p) gibi kritik prognostik testlerin rutin olarak yapılamaması nedeniyle gerçek yaşam verilerinin eksik kaldığı bilinmektedir (7). Bu nedenle, geniş hasta popülasyonlarında klinik, laboratuvar ve genetik faktörlerin sağkalım sonuçları ile ilişkisini inceleyen çalışmalar hem klinik uygulamada hem rehber geliştirilmesinde büyük önem taşır.

Bu çalışmanın amacı, KLL'nin gerçek yaşam koşullarındaki seyrini, hangi klinik ve genetik faktörlerin tedavi gereksinimi ve progresyon için belirleyici olduğunu ve farklı tedavi rejimlerinin sağkalım sonuçlarına etkisini ortaya koymaktır. Özellikle tedavi öncesi belirteçlerin OS, PFS üzerindeki etkisinin Cox regresyon analizi ile incelenmesi, tedavi planı ve yönetiminde risk sınıflandırmasının güçlendirilmesine katkıda bulunacaktır.

Merkezimizde izlenen KLL olgularının demografik ve klinik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi, hastalık seyri ve tedavi yanıtlarıyla ilişkili prognostik faktörlerin belirlenmesi ve bu değişkenlerin sağkalım ile nüks üzerine etkilerinin araştırılması planlanmıştır. Çalışmamızda OS, PFS ve TTNT analizleri yapılmıştır. Sağkalım verileri; ECOG performans skoru, IGHV mutasyon durumu, del(17p) varlığı, birinci ve ikinci basamak tedavi rejimleri ve ayrıca anti-CD20 ajanların (rituksimab ve obinotuzumab) kullanımı ile karşılaştırılmıştır. Bu parametreler arasındaki farkların istatistiksel olarak değerlendirilmesiyle, genetik ve klinik belirteçlerin hastalığın gidişatına ve tedavi yanıtına etkilerinin tartışılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Lenfositik Lösemi

2.1.1 Tanım

KLL/SLL, yavaş seyirli (indolent) B hücre kökenli lenfoproliferatif bir hastalıktır. Periferik lenfositozla seyreden KLL ya da lenfositoz olmaksızın lenfadenopati ile seyreden SLL olarak prezente olabilir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımlamasına göre, KLL tanısı için periferik kanda 5 x 10^9/L ve üzerinde klonal B lenfosit tespit edilmesi, lenfositozun en az üç ay boyunca devam etmesi gerekir. Monoklonal B hücreli lenfositoz (MBL), KLL benzeri klonal proliferasyon gösteren ancak 5 x 10^9/L altında lenfosit değeri olan, organomegali, lenfodenopati, sitopeni ya da hastalığa ilişkin semptom olmayan durum olarak değerlendirilir. MBL, KLL'nin öncül durumu olabilir ve klinik olarak takip edilmelidir (8). MBL'li bireylerde KLL'ye dönüşme insidansı yıllık %1–5 olarak gösterilmiştir (9).

SLL ise; periferik kanda 5 x 10^9/L altında lenfosit ve lenfadenopati ile seyreden indolent B hücre kökenli lenfoproliferatif hastalıktır.

KLL, her zaman B-hücre kökenli bir neoplazm olarak kabul edilir. Daha önce "T-KLL" şeklinde tanımlanan olgular, güncel terminolojide T-hücreli prolenfositik lösemi olarak sınıflandırılmıştır(10).

2.1.2 KLL'nin Epidemiyolojik Özellikleri (SEER verileri)

SEER DATA (The Surveillance, Epidemiology and End Results) veritabanı 2025 güncellemesinde, KLL'nin yaşa göre ayarlanmış insidansının yıllık 4,7/100.000 olduğu belirtilmiştir, bu da KLL'yi erişkin yaşta en sık görülen lösemi tipi olarak karşımıza çıkarmaktadır. ABD'de 2025 yılında 226.432 KLL'li birey olduğu bildirilmiştir. Özellikle ileri yaşlarda ortaya çıkması beklenen hastalığın tanı anı ortanca yaşı 70'tir. Kırk beş yaş altı bireylerde hastalık nadiren görülmekte ve tüm olguların %10'undan daha azını oluşturmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre daha fazla (1,9:1) görülmektedir. Bu cinsiyet farkının farklı etnik gruplarda da benzer şekilde saptandığı bildirilmiştir (11). KLL'de tanı sonrası sağkalım süresi hastalar arasında oldukça değişkendir ve beklenen ortanca sağkalım süresi yaklaşık 10 yıl olarak bildirilmektedir. KLL bazen yavaş seyirli olup yaşam süresini anlamlı şekilde kısaltmazken, bazı olgularda agresif klinik özellikler göstererek kısa sürede ölümle sonuçlanabilmektedir (12).

KLL ile ilişkili ölüm oranı yılda her iki cinsiyet için 1,1/100.000 olarak bildirilmiştir (1). 2000 yılında her iki cinsiyet için göreceli sağkalım %78,6 iken; tedavi seçeneklerinde kayda değer ilerlemelerle beraber 2025 yılı itibarıyla 5 yıllık göreceli sağkalım %89,3 e yükselmiştir (11).

2.1.3 Etiyoloji ve Risk Faktörleri:

KLL'nin etiyolojisinde çoğu olguda belirgin bir çevresel veya tetikleyici dış faktörler saptanamamıştır. Çalışmalarda herbisitlere ve Agent Orange'ın içeriğinde bulunan 2,3,7,8-tetraklorodibenzodioksin (TCDD) bileşiğine maruz kalınması durumunda, bunun KLL gelişimi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (13). Diğer birçok lösemi türünün aksine, KLL'nin etiyolojisinde radyasyonun belirgin bir rolü gösterilememiştir (14)

Birinci derece akrabasında KLL bulunan kişilerde hastalığın görülme sıklığının, aile öyküsü olmayanlara göre 3-4 kat sık olduğunu bildiren çalışmalar vardır. (15,16)

Çalışmalarda tarım sektöründe çalışmış olmak da hastalık ile ilişkili olası risk faktörlerinden biri olarak öne çıkmıştır. Kadın KLL/SLL hastalarında santral obezite görülme olasılığı anlamlı biçimde artmıştır. Öte yandan, aktif alkol tüketimi ile hastalık riski arasında ters yönlü bir ilişki saptanmış olup, tip 2 diyabet öyküsü olan bireylerde de benzer şekilde hastalıkla ilişkisiz ya da koruyucu etki olabileceği bildirilmiştir (16).

2.1.4 Patogenez ve Patofizyoloji

2.1.4.1 B Hücre Gelişimi

B lenfositleri, humoral immün yanıtın oluşumunda temel rol oynayan bağışıklık hücreleridir. B hücreleri, kökenini kemik iliğinde yer alan hematopoietik kök hücrelerden (HKH) alır. HKH önce multipotent progenitör hücrelere, sonrasında ortak lenfoid progenitör hücrelerine dönüşür. B hücreye ait gelişim sürecinin en erken tanımlanabilir evresi pre-pro-B hücresi (B progenitör hücresi) olarak bilinmektedir. Bu evreyi sırasıyla pro-B, pre-B, naif (olgun) B hücresi, antijenle uyarılmış B hücresi, plazma hücresi ve hafıza B hücresi aşamaları takip eder (17,18).

KLL, klonal olarak çoğalan CD5 + malign B hücrelerinin periferik kan, kemik iliği, dalak, diğer lenfatik organ ve dokularda birikimiyle seyreden yavaş ilerleyen bir hematolojik malignitedir.

Yapılan genetik analizler KLL'nin yalnızca olgun B hücrelerinden değil aynı zamanda HKH düzeyinden başlayarak oluşan kromozomal anormalliklerden, hücrelere ilave genetik mutasyonlar eklenmesi gibi çok aşamalı süreçlerle geliştiğini göstermektedir.

Mature B hücrelerinin oluşumu sırasında, HKH'de IGHV gen bölgesinin değişken (V), çeşitlilik (D) ve birleştirici (J) segmentlerinde gerçekleşen yeniden düzenlenme sonucunda B hücre reseptörleri (BCR) oluşur. Bu reseptörler, antijenlerle özgül iletişim kurarak hem normal B hücre hem de KLL hücrelerinin sağkalımı açısından kritik rol oynar (19). Bu nedenle BCR sinyal yolaklarının daha iyi anlaşılması, KLL hücrelerinin hayatta kalma ve KLL hücrelerini proliferasyon sinyallerinden yoksun bırakmayı hedefleyerek tedavi stratejileri geliştirilmesine olanak tanımaktadır (20).

Hastalık, IGHV genlerinde somatik hipermutasyon sürecinden önce unmutated [U]-KLL (daha agresif) ya da sonra mutated [M]-KLL köken alan iki ana gruba ayrılır. IG dizileri ve izotipler aracılığıyla tümörün köken aldığı B hücresinin farklılaşma düzeyi tespit edilebilir. U-KLL'nin naif B hücrelerinden türediği düşünülmektedir. KLL hastalarının yaklaşık %50 sinde somatik IGHV mutasyonu görülmüştür. Mutasyon varlığı ilgili KLL hücrelerinin antijenik uyarıya maruz kaldığını ve germinal merkez kökenli olduklarını düşündürmektedir. Bu tipler birbirinden bağımsız gelişim yollarından kaynaklanmakta ve biyolojik açıdan farklı hastalıklardır (20).

KLL olgularının yaklaşık %80'inde, sıklıkla gözlenen dört genetik bozukluktan en az biri mevcuttur. Bu mutasyonlar kromozom 13q14.3'te delesyon (del(13q)), del(17p) del(11q) veya trizomi 12'dir.

Araştırmalarda tahmini %55 oranında ve en yaygın görülen 13q delesyonu, KLL'nin yavaş seyirli tipi ile ilişkili mutasyondur. 13q14.3 bölgesinde yer alan miR-15a ve miR-16–1 mikroRNA'ları, apoptozu baskılayan veya hücre döngüsünü düzenleyen proteinlerin ekspresyonunu düzenler (21).

Del(17p) varlığında Deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı oluşturan kemoterapi ajanlarına karşı direnç görülür. Del(17p) varlığında, TP53 geninde eş zamanlı olarak mutasyon saptanma sıklığı %80'in üzerindedir. Del(17p) olmayan hastalarda ise TP53 mutasyonu daha nadirdir ancak tedavi yanıtı ve sağkalım üzerinde benzer olumsuz etkiye sahiptir. TP53 mutasyonları, tüm KLL hastalarının %4 ile 37'sinde gözlenmekte ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir.

11q23 bölgesinde bulunan ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) geni, DNA hasar yanıtı sürecinde görev alan bir kinazı kodlar. Del(11q) taşıyan hastalarda sıklıkla hızlı hastalık progresyonu yaygın lenfadenopati ve kısalmış genel sağkalım gözlenir.

Trizomi 12 ise KLL hastalarının yaklaşık %10–20'sinde saptanmakta olup, orta derecede bir prognostik değere sahiptir. Ancak trizomi 12 ile ilişkili genetik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (1).

2.1.4.2 Somatik mutasyonlar:

KLL'nin mutasyonel yapısı oldukça heterojendir; tanı anında %5'in üzerinde NOTCH1, SF3B1, TP53 ve ATM gibi genlerde mutasyon saptanmıştır. Kapsamlı genetik analizlerde, kromozomal anormalliklerin yanı sıra 44 genin tekrarlayan mutasyonlar taşıdığı ve ayrıca 11 farklı somatik kopya sayısı varyasyonu saptandığı bildirilmiştir (22). Bu genler arasında NOTCH1, MYD88, TP53, ATM, SF3B1, FBXW7, POT1, CHD2, RPS15, IKZF3, ZNF292, ZMYM3, ARID1A ve PTPN11 yer almaktadır (1,22,23). Bu genetik çeşitlilik bazı hücresel yolaklarda kümelenme eğilimi göstermektedir. Bu kümelenmelerin başlıcaları şunlardır:

NOTCH1 sinyal yolu: NOTCH1, FBXW7

BCR ve TLR sinyallemesi: EGR2, BCOR, MYD88, TLR2, IKZF3

MAPK–ERK yolağı: KRAS, NRAS

Nuclear factor kappa B sinyal yolu: BIRC3, NFKB2, NFKBIE, TRAF2, TRAF3

Kromatin düzenleyiciler: CHD2, SETD2, KMT2D, ASXL1

Hücre döngüsü kontrolü: ATM, TP53, CCND2, CDKN1B, CDKN2A

DNA hasar yanıtı: ATM, TP53, POT1

RNA işleme ve metabolizması: SF3B1, U1, XPO1, DDX3X, RPS15

Bu kümelenme, aynı biyolojik sürece ait genlerdeki mutasyonların benzer fonksiyonel ve klinik sonuçlar doğurabileceğini düşündürmektedir (24-27).

2.2 Klinik

KLL hastalarında klinik bulgular oldukça heterojen bir yapıya sahiptir. Çoğu hasta başka sebeplerle hastane başvurusu sırasında hemogramında lenfositoz tespit edilmesi ile tanı alır. Hastalar asemptomatik seyredebilir. Semptomatik olgularda farklı boyutlarda ağrısız lenfadenopatilerle başvuru gerçekleşebilir. Bazı hastalarda ise ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi sistemik yakınmalar (B semptomları) ön planda olabilir. Tanı anında B semptomlarının eşlik ettiği hasta oranı genellikle %5 ila %10 arasında değişmektedir (3).

B semptomları son altı ay içerisinde istemsiz ve vücut ağırlığının %10'undan fazla olan kilo kaybı, enfeksiyonla ilişkili olmaksızın iki haftadan uzun süredir devam eden 38°C üzeri ateş, yine enfeksiyon olmaksızın görülen yoğun gece terlemeleri, ileri düzeyde yorgunluk ya da

günlük yaşamı belirgin şekilde kısıtlayan bitkinlik hali (ECOG performans skoru ≥2) olarak tanımlanır (Tablo1).

Tablo 1. ECOG performans durumu (28)

PERFORMANS	TANIM
0	Tamamen aktif, performans kısıtı yok
1	Yorucu fiziksel aktivitelerde kısıtlama, hafif işleri yapabiliyor
2	Öz bakımını gerçekleştirebiliyor ancak düzenli bir işte çalışamıyor. Günün yarısından çoğunu ayakta geçiriyor
3	Öz bakımında zorlanıyor; günün yarısından fazlasını yatakta ya da sandalyede geçiriyor
4	Öz bakımını yapamıyor, tamamen yatak ya da sandalye bağımlı

En sık muayene bulgusu lenfadenopati varlığıdır. Bunu splenomegali ve hepatomegali takip eder. Lenf nodlarının muayenesinde lastik kıvamında, ağrısız ve hareketli oldukları görülür. Lenfadenopatiler en sık servikal, supraklaviküler bölge ve aksillada saptanır. Büyümüş lenf nodları, komşu dokulara bası yaparak organ fonksiyonlarını bozabilir; bu durum örneğin basıya bağlı işitme kaybı ya da hava yolu tıkanıklığı şeklinde karşımıza çıkabilir. Özellikle batın içinde büyük lenf nodu saptanan hastalar abdominal distansiyon, şişkinlik hissinden yakınırlar. Splenomegali olguların yaklaşık %25–55'inde görülerek ikinci en sık saptanan muayene bulgusu olarak karşımıza çıkar. Karaciğer büyümesi ise %15–25 oranında görülmektedir. Batın muayenesinde genellikle hassasiyet saptanmaz (29,30).

Cilt lezyonları %5 ten az olarak KLL hastalarında görülen ekstranodal bir tutulumdur. Sivrisinek veya böcek ısırıklarına karşı gelişen aşırı cilt reaksiyonları görülebilir (31). Hastalarda sekonder deri enfeksiyonları yanında yaygın kaşıntı, nodüler eritem, eksfolyatif eritrodermi, büllöz pemfigoid, paraneoplastik pemfigoid ve ilaçlara bağlı döküntüler de görülebilmektedir (32).

KLL hastalarında enfeksiyonlara, ikincil malignitelere ve otoimmün süreçlere yatkınlık artmış olduğundan, hastalıkla dolaylı ilişkili bazı glomerülopatiler de görülebilir. Bu durumlar arasında bakteriyel enfeksiyonlara bağlı glomerülonefrit, otoimmün hastalıklarla ilişkili glomerülonefrit ya da trombotik mikroanjiyopati gibi tablolar yer alabilir (33).

2.3 Laboratuvar

2.3.1 Periferik Kan Bulguları

IwCLL verilerine göre, KLL tanısı için periferik kanda 5 x 10^9/L üzerinde klonal B lenfosit tespit edilmesi ve lenfositozun en az üç ay boyunca devam etmesi şarttır.

B lenfositlerde klonalitenin doğrulanması gerekir, bu da flow sitometri analiziyle gerçekleştirilir. KLL'ye ait hücreler, B lenfositlerine özgü CD19, CD20 ve CD23 antijenleriyle birlikte T hücre belirteci olan CD5 ekspresyonunu göstermelidir (3).

2.3.2 Periferik Yayma

Periferik yayma incelemesinde KLL'ye özgü olgun, küçük boyutlu, dar sitoplazmalı ve çekirdeği belirgin nükleol barındırmayan, yoğun kromatin içeren lenfositler gözlenir. Yayma sırasında hücrelerin parçalanması sonucu oluşan smudge hücreleri (Gumprecht gölgeleri) de hastalığı destekleyen morfolojik bulgular arasında yer alır (3).

Tanı anında belirgin lökositozla başvuran KLL hastaları genellikle agresif bir klinik seyir göstermesine rağmen, bu durumun KLL'de sağ kalımı bağımsız olarak etkileyen bir faktör olmadığı gösterilmiştir (34).

2.3.3 İmmün fenotiplendirme

KLL tanısı hemogram, yayma ve immünfenotipleme ile netleştirilir. ERIC/ESCCA konsensüsüne göre KLL tanısı için gereken minimum immün belirteçler CD 5, CD19, CD20, CD23, Kappa ve Lambda hafif zincirlerinin gösterilmesi gerektiği yönündedir (35). KLL hücrelerinde yüzey immünglobülin, CD20 ve CD79b seviyeleri, normal B hücrelerinde bulunanlara kıyasla karakteristik olarak düşük iken; hücrelerin T lenfosit markeri olan CD5 yüzey antijenine sahip olması normal B hücrelerinden ayrılmasını sağlayan özelliklerdendir. CD43, CD81, CD200, CD10 ve ROR1 gibi ek immünofenotipik belirteçlerin değerlendirilmesi, Matutes skorlama sistemi skorunun yetersiz kaldığı durumlarda KLL olgularının tanısında tamamlayıcı marker olarak kullanılabilir (35,36). Matutes İmmünfenotipik Skorlama Sistemi, beş temel belirtecin (CD5, CD23, yüzey immünoglobulin, CD79b ve FMC7) ekspresyon özelliklerine dayanır. Bu sistemde CD5 ve CD23 pozitifliği, yüzey immünoglobulin ekspresyonunun zayıf olması, CD79b ve FMC7'nin negatifliği her biri 1'er puan olarak değerlendirilir. Elde edilen toplam skor 0 ile 5 arasında değişmektedir. Dört veya beş puan KLL

ile yüksek uyum gösterirken, 0–2 puan genellikle diğer B hücreli lenfoproliferatif hastalıklar lehine kabul edilir (37).

2.3.4 Moleküler Genetik Testler

KLL hastalarının tanısal değerlendirmesinde günümüzde, sıklıkla gözlenen kromozomal bozuklukları tespit etmek amacıyla FISH (floresan in situ hibridizasyon) yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemle özellikle del(11q), del(13q), del(17p) ve trizomi 12 gibi tekrarlayan genetik anormallikler araştırılır. Buna ek olarak, IGHV mutasyon durumu ve TP53 mutasyon analizi gibi hedefe yönelik genetik incelemelerle hastalık riski sınıflandırılır. Bu testler, herhangi bir tedaviye başlanmadan önce yapılarak uygun tedavinin seçilmesinde (BTK veya BCL2 i gibi) ve klinik karar süreci için önemli katkı sağlar (27,38,39).

2.3.5 Kemik İliği Aspirasyon/Biyopsi

Kemik iliği biyopsisi, KLL tanısı için şart olmamakla birlikte, yapıldığında hastalığın biyolojik davranışları, varsa sitopeni etiyoloji değerlendirmesinde ve hastalığın prognozu hakkında bilgiler verir. Hastada sitopeni gelişmesi durumunda, kemik iliği tutulumu ile immün kaynaklı patolojilerin ayırıcı tanısında biyopsi tercih edilebilir.

Kemik iliği aspirasyonunda genellikle hiperselülarite mevcut olup, çekirdekli hücrelerin en az %30'unun lenfositlerden oluştuğu gözlenmektedir. KLL'nin kemik iliğindeki infiltrasyon paterni (nodüler, interstisyel, diffüz veya miks) prognostik açıdan önem taşımaktadır. Bu doğrultuda, diffüz infiltrasyon paterninin daha çok ileri evre hastalık ve kısa sağkalımla ilişkilendirilirken, nodüler paternin daha iyi klinik seyir ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Olgular arasında, miks patern en sık saptanan infiltrasyon tipi iken, nodüler patern en nadir rastlanan yayılım formudur (40,41).

2.3.6 Lenf Nodu Biyopsisi

Lenf nodu eksizyonel biyopsisi, KLL tanısı koymak için gerekli değildir. Ancak progresif büyüme gösteren lenf nodlarının varlığında, kliniğin hızlı ilerlemesi durumunda özellikle Richter transformasyonu (RT) şüphesi olduğunda biyopsi gündeme gelir. Yapılan biyopsilerde, periferik kanda izlenen lösemik hücrelerin yoğun şekilde lenf nodu dokusunda da yer aldığı, bu hücrelerin küçük, yuvarlak, yoğun kromatinli çekirdeklere sahip lenfositler (prolenfositler ve

paraimmünoblastlar) olduğu gözlenir. Ayrıca hastalık için patognomonik kabul edilen proliferasyon merkezleri, diğer adıyla "psödofoliküller", biyopside görülür. Dalakta ise beyaz pulpa infiltrasyonu belirgin olup, zaman zaman kırmızı pulpa da tutulabilir (42,43).

2.4 Ayırıcı Tanı

Lenfositoz ayırıcı tanısında Sitomegalovirüs(CMV), Ebstein-Barr virüs (EBV) gibi viral; bazı bakteriyel ve Toxoplazma gibi paraziter enfeksiyonlar ile postsplenektomi, addison hastalığı, tirotoksikoz, serum hastalığı, persistan poliklonal B hücre lenfositozu yer alır (44).

KLL/SLL, diğer lenfoproliferatif hastalıklardan da ayırt edilmelidir. KLL; Foliküler lenfoma (FL), marjinal zon lenfoma (MZL), mantle hücreli lenfoma (MCL) ve lenfoplazmasitik lenfoma (LPL) ile morfolojik ve immünfenotipik benzerlikler gösterebilir. En sık MCL ile karışmakta olup, flow sitometrik olarak her iki hastalıkta da CD5 pozitifliği olmasına rağmen; KLL'de CD23 pozitifliği, zayıf CD20 ekspresyonu ve LEF1 pozitifliği gibi ayırt edici bulgular görülür. MCL'de ise farklı olarak Cyclin D1 pozitifliği ve t(11;14) translokasyonu mevcuttur. LPL, MYD88 L265P mutasyonuyla; FL ise CD10 ve BCL6 ekspresyonuyla farklılık gösterir. Ayırıcı tanıda immünhistokimyasal panellerin yanı sıra moleküler testlerin (örneğin MYD88 mutasyonu, FISH analizleri) kullanılması önerilmektedir (Tablo2) (43).

Tablo 2: KLL'de immunfenotip ve diğer lenfoproliferatif hastalıkların karşılaştırılması

	CD19	CD20	CD22	CD79b	CD5	CD10	CD23	CD200	siklinD1	BCL2	LEF1	IRTA1
KLL/SLL	+	ZAYIF +	ZAYIF +	ZAYIF +	+	-	GÜÇLÜ +	GÜÇLÜ +	-	+	+	-
MANTLE HÜCRELİ LENFOMA	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-
FOLİKÜLER LENFOMA	+	+	+	+	-	+	-	-	-	++	-	-
MARJİNAL ZON B HÜCRELİ LENFOMA	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+
LENFOPLAZMOSİTİK LENFOMA	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-

2.5 KLL'de Komplikasyonlar:

KLL'ye bağlı morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmı, hastalığın neden olduğu sekonder sorunlardan kaynaklanmaktadır. Bu sorunlar arasında hastalık progresyonunun yanı sıra enfeksiyon gelişimi, ikincil maligniteler, otoimmün bozukluklar ve daha agresif bir lenfoma formuna dönüşüm (örneğin RT) gibi komplikasyonlar öne çıkar (45).

2.5.1 Enfeksiyon Yönetimi

KLL hastalarında, enfeksiyonlara yatkınlığa neden olan bozukluklar arasında hipogamaglobulinemi, T hücre fonksiyon bozuklukları, baskılayıcı doğal öldürücü (NK) hücrelerde, dendritik hücrelerde, nötrofillerde ve kompleman sisteminde görülen yetersizlikler sayılabilir (46,47).

KLL'de enfeksiyon gelişimi ile en güçlü ilişki, hipogamaglobulinemi ile gösterilmiştir. Serum IgG düzeyinin 600 mg/dL'nin altına düşmesi, ciddi enfeksiyon riskini yaklaşık 5 kat artırmaktadır (46-48).

Hastalığa eşlik eden immün yetmezlik, olguların bakteriyel ve viral enfeksiyonların yanısıra fırsatçı enfeksiyonlara maruz kalma riskini de artırır. Bu durum hastalıkla ilişkili morbidite ve hastalık ilişkili ölüm sıklığını artırmaktadır. Ayrıca KLL tedavisi de hastalarda enfeksiyon riskini artırabilir (47). Bu nedenle hastalığa yönelik tedavi alan grupta antiviral, antibakteriyal profilaksi önerilir.

Hepatit B virüsü (HBV) ve CMV açısından yüksek riskli hastalarda profilaksi ve düzenli izlem yapılması önerilmektedir. HBsAg pozitif hastalarda entekavir profilaksisi önerilir. Fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K) inhibitörleri veya alemtuzumab alan seropozitif hastalarda CMV reaktivasyon riski yüksektir. PCR ile viral yük en az 4 haftada bir izlenmelidir (49).

2.5.2 Sekonder Maligniteler

KLL tanılı hastaların hem hematolojik hem de solid organ kökenli ikinci primer malignite gelişimi açısından genel popülasyona kıyasla daha yüksek risk taşıdığı bilinmektedir (50,51). Tedavi alan KLL hastalarında, tedavi almayanlara kıyasla ikinci primer malignite gelişme olasılığının daha yüksek olup; ikinci primer maligniteleri gelişme süresi ve sayısı, uygulanan tedavi türüne göre farklılık göstermektedir (51,52). Hem tedavi alan hem de almayan gruplarda en sık gözlenen ikinci primer maligniteler; en sık cilt kökenli maligniteler (bazal ve

skuamöz hücreli karsinomlar ile melanom) ve akciğer, prostat ile kolorektal kanserler gibi solid tümörler şeklinde görülmektedir. KİT alan hastalarda buna ek olarak akut miyeloid lösemi (AML) ve miyelodisplastik sendrom gibi sekonder hematolojik malignitelerin sıklığı da artmıştır. (51-53)

2.5.3 Otoimmün Komplikasyonlar

KLL ile otoimmün sitopeniler arasındaki ilişki 1960'lı yılların sonlarından beri tanımlanmaktadır. Bu komplikasyonlar içinde en sık görüleni açık ara farkla otoimmün hemolitik anemi (OIHA) olup, bunu immün trombositopeni (ITP) izlemektedir. Her iki tablonun eşzamanlı ya da ardışık olarak birlikte görülmesi 'Evans sendromu' olarak adlandırılır. Nadiren saf kırmızı hücre aplazisi ve otoimmün granülositopeni de görülebilir (54).

KLL hastalarında görülebilen diğer otoimmün olaylar büllöz pemfigus, hashimoto tiroiditi, romatoid artrit, vaskülit ve edinsel anjiyoödemdir. Ayrıca, klinik olarak belirgin bulgular olmasa bile, antinükleer antikor, romatoid faktör gibi serolojik otoimmünite belirteçlerinde yüksek pozitiflik oranları saptanmıştır. Bu hematolojik olmayan otoimmün hastalıklar çoğunlukla KLL'nin erken evresindeki hastalarda gözlenmektedir (54).

2.5.4 Richter Transformasyonu

RT, KLL hastalarının %2 ila %15'inde ortaya çıkmaktadır. Yıllık insidansı %0,5–1 civarındadır. İlk kez 1928'de Maurice Richter tarafından tanımlanmıştır, RT KLL'nin sıklıkla diffüz büyük B hücreli lenfomaya (DLBCL) dönüşümüyle karakterizedir; daha nadiren Hodgkin lenfoma (HL) veya B-lenfoblastik lenfoma ve MCL gibi farklı varyantlara da dönüşebilir (55-58).

NOTCH1 mutasyonları, TP53 bozuklukları, unmutated IGHV ve kompleks karyotip gibi yüksek riskli genetik değişiklikler, KLL'de RT gelişme olasılığının artışıyla birlikte olduğu görülmüştür (55).

KLL hastasında hızlı büyüyen lenf nodları ile ateş, gece terlemeleri ve kilo kaybı gibi B semptomlarının ortaya çıkması, RT'den şüphelenilmesi gereken durumlardandır. Fizik muayenede özellikle büyük lenf nodlarının hızlı ve asimetrik büyümesi ya da ekstranodal tutulumun varlığı dikkat çekicidir. RT olgularının yaklaşık %40'ında, özellikle gastrointestinal sistem, kemik iliği, merkezi sinir sistemi ve deri tutulumu görülmektedir. Laboratuvar

incelemelerinde sıklıkla sitopeniler, laktat dehidrogenaz (LDH) ve sedimentasyon yüksekliği, daha nadir olarak da hiperkalsemi saptanabilmektedir (59,60).

2.6 Evreleme ve Risk Grupları

KLL'nin klinik evrelemesinde genel olarak Rai ve Binet evreleme sistemleri kullanılır. Hemogram ve fizik muayeneye dayanarak oluşturulan Rai 1975, Binet ise 1977 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Rai 5 evreden ve Binet 3 evreden oluşmakta iken; Rai evrelemesi, sonraki yıllarda beşli yapısından üçlü prognostik gruplama yapılacak şekilde revize edilmiştir. Her iki sınıflama da hastaları farklı klinik sonuçlarla ilişkili üç prognostik kategoriye ayırır. Rai evrelemesi hastanın laboratuvar bulguları (lenfositozun mevcut oluşu), lenf nodu tutulumu, organomegali (hepatomegali ve/veya splenomegali) ve kemik iliği baskılanmasına bağlı olarak oluşan sitopeniler (anemi, trombositopeni) gibi klinik parametrelere göre 5 evreye ayrılır. Binet ise; boyutu ≥1 cm olan lenf nodlarının sayısı, hepatosplenomegali varlığı ile anemi ve trombositopeni gibi hematolojik parametrelerin mevcut olmasına göre hesaplanır. Bakılan bölgeler; Waldeyer halkası dahil baş-boyun lenfatikleri, bilateral aksilla (tek bölge sayılır), inguinal ve femoral bölge (iki taraf birlikte değerlendirilir), palpe edilebilir dalak, palpe edilebilir karaciğer den oluşur (Tablo 3-4-5) (1,29)

2.6.1 Klasik Rai Evreleme Sistemi

Tablo 3: Rai evreleme sistemi

RAİ Evre	Tanım	Klinik Özellik/MEDYAN SAĞKALIM
Evre 0	Yalnızca lenfositoz	Düşük risk/ 150 AY
Evre I	Lenfositoz + lenfadenopati	Orta risk/101 AY
Evre II	Lenfositoz + splenomegali ve/veya hepatomegali	Orta risk/71 AY
Evre III	Lenfositoz + anemi (Hb <11 g/dL)	Yüksek risk/19 AY
Evre IV	Lenfositoz + trombositopeni (<100.000/µL)	Yüksek risk/19 AY

2.6.2 Modifiye Rai Evreleme Sistemi

Tablo 4: Modifiye Rai evreleme sistemi

Risk Grubu	RAİ EVRESİ
Düşük Risk	Evre 0
Orta Risk	Evre I – II
Yüksek Risk	Evre III - IV

2.6.3 Binet Evreleme Sistemi

*Servikal, aksiller, inguinal bölge, dalak, karaciğer:her biri ayrı bir lenfoid alan olarak sayılır.

Tablo 5: Binet evreleme sistemi

Evre	Tutulu alan sayısı*	Tam kan sayımı
Evre A	En fazla 2 tutulum bölgesi	Hb ≥10 g/dL, Trombosit ≥100 × 10^9/L
Evre B	3 veya daha fazla tutulum bölgesi	Hb ≥10 g/dL, Trombosit ≥100 × 10^9/L
Evre C	Herhangi sayıda tutulum	Hb <10 g/dL ve/veya Trombosit <100 × 10^9/L

2.6.4 KLL Uluslararası Prognostik İndeksi (KLL-IPI)

KLL hastalığının tedavisi biyolojik ve genetik belirteç ile desteklenerek sürekli gelişim göstermektedir. Yeni nesil tedavilerle birlikte, klasik evreleme sistemlerine göre hastalığın prognozunu daha kapsamlı değerlendirme ihtiyacı doğmuştur. Bu nedenle prognostik faktörleri bütüncül olarak değerlendirmek için CLL-IPI geliştirilmiştir. Yapılan incelemelerde beş bağımsız prognostik faktör: TP53 durumu (anormal olmayan vs. del(17p), TP53 mutasyonu veya her ikisi), IGHV mutasyon durumu (mutant vs. mutant olmayan), Serum β2-mikroglobulin düzeyi (≤3.5 mg/L vs >3.5 mg/L), Klinik evre (Binet A veya Rai 0 vs Binet B–C veya Rai I–IV), Yaş (≤65 yaş vs >65 yaş) olarak belirlenmiştir. KLL-IPI skoruna yönelik 5 yıllık genel sağkalımın; düşük riskli olanlarda %93,2; orta risk: %79,3; yüksek risk: %63,3; çok yüksek risk: %23,3 olduğu gösterilmiştir (61). (Tablo 6)

Tablo 6: KLL-IPI skorlama sistemi

Prognostik Faktör	Kriter	Puan
TP53 disfonksiyonu	Del(17p) ve/veya TP53 mutasyonu	4
IGHV mutasyon durumu	Unmutated	2
Serum β2-mikroglobulin	> 3.5 mg/L	2
Klinik evre	Rai I-IV veya Binet B-C	1
Yaş	> 65 yaş	1

Risk Sınıflaması: 0-1 puan: Düşük risk 2-3 puan: Orta risk 4-6 puan: Yüksek risk 7-10 puan: Çok yüksek risk (61)

2.7 Prognoz ve Prognostik Faktörler:

KLL heterojen bir hastalık olduğundan hem tedavi planlanması hem de bireyselleştirilmiş hasta takibi açısından prognozun belirlenmesi gerekir. Klinik, biyokimyasal, sitogenetik ve moleküler belirteçler birlikte değerlendirilmelidir (5).

Rai ve Binet evreleme sistemleri halen kullanılmakla beraber lenfosit ikilenme zamanı (LDT) 12 aydan kısa olması ve serum β2-mikroglobulin yüksekliği daha kısa PFS ve OS ile ilişkilidir. Timidin kinaz düzeyi yüksekliği de hızlı progresyon ve tedavi direncini gösterir. CD38'in %30'un üzerinde pozitifliği kötü prognozla bağlantılıdır. Del(17p) (TP53 lokusu) en kötü prognostik faktör olup kemoterapiye direnç ve hedefe yönelik tedavi gereksinimi ile ilişkilidir. Del(11q) (ATM lokusu) hızlı progresyon ve kötü OS ile bağlantılıdır. Trizomi 12 orta riskli olup RT ve sekonder malignite riski artmıştır. İzole del(13q) genellikle iyi seyir gösterir ve en sık görülen anomalidir. Normal FISH sonuçları ise genellikle iyi prognoza işaret eder ancak heterojen bir gruptur. Kompleks karyotip (≥3 anomali) varlığı kötü prognoz ve kısa sağkalım ile ilişkilidir (5,6).

Unmutated IGHV KLL oluşu, yeni prognostik faktörlerden ATM mutasyonu del(11q) ile beraberliği, BIRC3 mutasyonu veya delesyonu Nuclear factor kappa B yolunun aktivasyonu, SF3B1 RNA splicing bozuklukları kötü prognoz göstergesidir. NOTCH1 mutasyonu RT riskini artırır ve erken tedavi ihtiyacını beraberinde getirir (62).

Potansiyel prognostik faktörler arasında MYD88 mutasyonu genç hastalarda iyi prognozla ilişkili olabilir. MikroRNA'lardan miR-15a/16 kaybı, LPL yüksekliği, telomer kısalığı, CLLU1 ekspresyonu, serum sitokinlerinden TNF-α, IL-6, IL-10 ve CXCL13 yüksekliği ise daha agresif seyirle ilişkilendirilebilir (62).

2.8 Kronik Lenfositik Lösemide Tedavi

2.8.1 KLL Tedavi Endikasyonları

KLL hastalarının çoğunluğunun tanı anında tedavi endikasyonu yoktur. Yavaş seyirli olabilen bu hastalıkta semptomsuz Rai 0-2 ya da Binet evre A ve B olan hastalarda ‘’bekle ve gör ‘’ stratejisi uygulanabilir. Erken evrede tedavinin, sağkalım üzerine avantaj sağlamadığı gibi toksisite riskinde arttırdığı gösterilmiştir (3,63-65).

iwCLL, hastalığa bağlı semptomların ya da ilerleme bulgularının mevcut olduğu ve bu durumlardan en az birini taşıyan olgularda tedavi başlanmasının gerekli olduğunu vurgulamaktadır:

iwCLL Kılavuzuna Göre Semptomatik veya Aktif Hastalık Tanımında Kullanılan Ölçütler (3)

1.Kemik iliği yetersizliği bulguları: Anemi ve/veya trombositopeninin ortaya çıkması ya da kötüleşmesi ile seyreden ilerleyici kemik iliği yetersizliği. Genel olarak hemoglobin düzeyinin <10 g/dL veya trombosit sayısının <100.000/μL olması tedavi gerekliliği için eşik değer kabul edilmektedir. Bununla birlikte, bazı olgularda trombositopeni (<100.000/μL) uzun süre stabil seyredebilir ve bu durum tek başına tedavi gerekliliği anlamına gelmez.

2.Splenomegali: Dalak büyüklüğünün masif düzeyde olması (örn. sol kostal kenarın altında ≥6 cm), ya da ilerleyici nitelik göstermesi veya klinik olarak belirgin semptomlara yol açması.

3.Lenfadenopati: Lenf nodlarının masif (örn. en uzun çap ≥10 cm) olması, ilerleyici artış göstermesi veya semptomatik hale gelmesi.

4.Progresif lenfositoz: İki aylık sürede ≥%50 artış veya LDT <6 ay olarak tanımlanır. LDT, 2–3 aylık dönemde, 2 haftalık aralıklarla ölçülen mutlak lenfosit sayıları üzerinden lineer regresyon ile hesaplanmalıdır. Başlangıç lenfositi <30.000/μL olan hastalarda güvenilir LDT hesaplaması için daha uzun gözlem süresi gerekebilir. Enfeksiyon ya da steroid kullanımı gibi KLL dışı lenfositoz nedenleri dışlanmalıdır.

5.Otoimmün komplikasyonlar: Kortikosteroid tedavisine yetersiz yanıt veren otoimmün hemolitik anemi veya trombositopeni varlığı.

6.Ekstranodal tutulum: Deri, böbrek, akciğer, omurga gibi organlarda semptomatik veya fonksiyonel tutulumun bulunması.

7.Hastalığa bağlı sistemik semptomlar:

Son 6 ayda, istemsiz ≥%10 kilo kaybı, belirgin yorgunluk (ECOG performans skoru ≥2; çalışma yaşamını ya da günlük aktiviteleri sürdürememe), en az 2 hafta süren, enfeksiyon dışı ≥38 °C ateş, en az 1 ay boyunca, enfeksiyon dışı gece terlemeleri

NOT: Hipogamaglobinemi saptanması veya monoklonal/oligoklonal paraproteinemi olması, tek başına tedaviyi endikasyonu için bir temel oluşturmaz. Ayrıca mutlak lenfositoz saptanması tedavi için tek gösterge olarak kullanılmamalıdır.

2.8.2 KLL Tedavi Rejimleri

İleri evre KLL; Binet sistemine göre semptomatik A–B evreleri veya asemptomatik C evresi ile, Rai sistemine göre semptomatik 0–2 evreleri ve Rai 3–4 evrelerini kapsamaktadır **(66)**. IWCLL'ye göre tedavi endikasyonu olan hastalara, CLL-IPI risk grubuna bakılmaksızın

tek başına ya da kombine olacak şekilde tedavi başlanmalıdır **(7)**. Günümüzde KLL tedavisi, güçlü oral hedefe yönelik tedavilerin (örneğin BTKi ve BCLi) ve yeni nesil anti-CD20 monoklonal antikorların (örneğin obinutuzumab) kullanıma girmesiyle belirgin şekilde değişmiştir **(66).**

Tedavide kullanılan ajanlar, alkilleyici ajanlar (Klorambusil, siklofosfamid, bendamustin) pürin analogları (Fludarabin, pentostatin, kladribin), monoklonal antikorlar (Rituksimab, ofatumumab, obinutuzumab, alemtuzumab), BCL-2 inhibitörü (Venetoklaks), BTK inhibitörleri (İbrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib), PI3K inhibitörleri (Idealisib, Duvelisib, Umbralisib) dan oluşmaktadır.

2.8.3 KLL/SLL Hastalarında Birinci Basamak Tedavi

TP53 mutasyonu veya del(17p) bulunmayan KLL/SLL hastalarında birinci basamak tedavide öncelikli olarak BCL-2 inhibitörü içeren rejimler (sabit süreli venetoklaks + obinotuzumab veya venetoklaks/akalabrutinib ± obinutuzumab) ve sürekli kullanılan kovalent BTK inhibitörlerine dayalı tedaviler (akalabrutinib ± obinutuzumab veya zanubrutinib) önerilmektedir. (49,67,68)

Alternatif olarak sabit süreli venetoklaks/ ibrutinib rejimleri tercih edilebilir.

Belirli klinik durumlarda venetoklaks/zanubrutinib, sürekli ibrutinib tek başına veya anti-CD20 monoklonal antikor ile birlikte ya da yüksek doz metilprednizolon ve anti-CD20 kombinasyonu düşünülebilir; ancak BTKi ve BCL-2i'nin uygun olmadığı durumlarda bendamustin-rituksimab(BR), fludarabin-siklofosfamid-rituksimab (FCR) veya klorambusil-obinotuzumab gibi KİT rejimleri kullanılabilir (49).

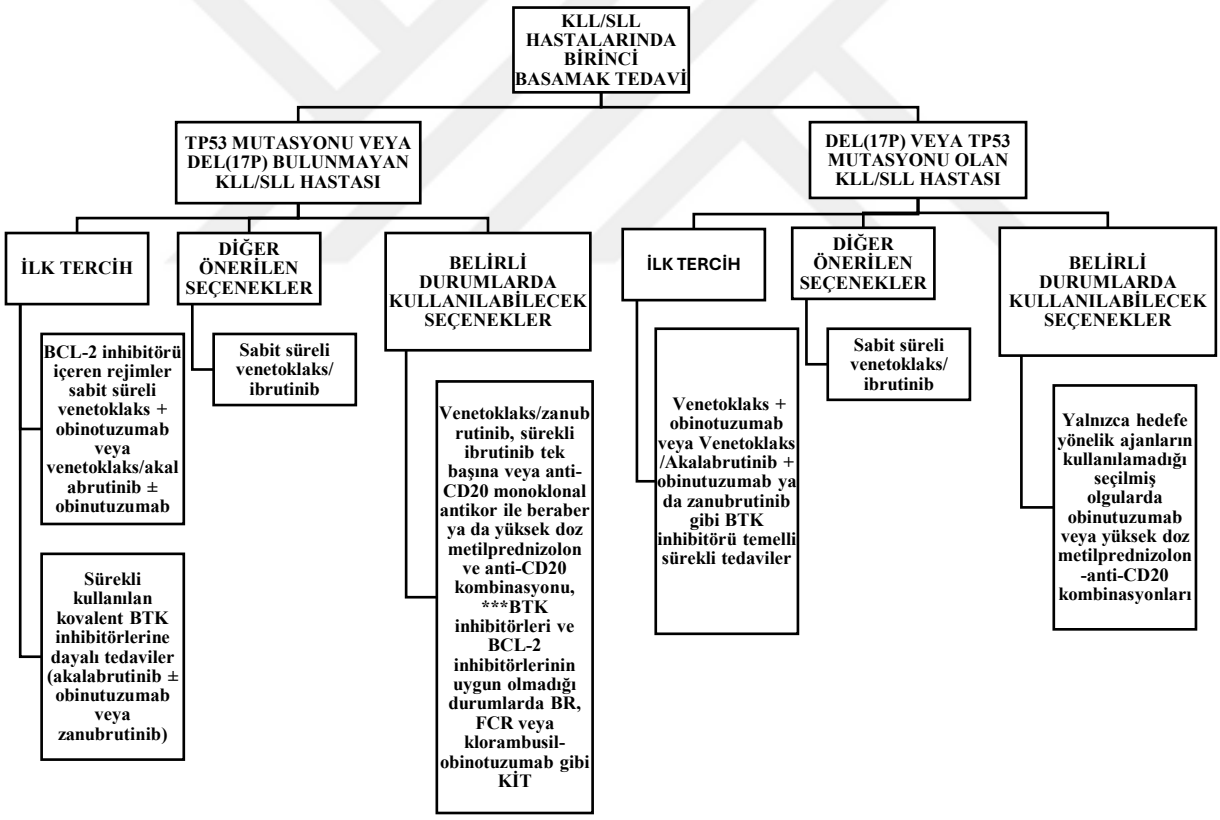
Buna karşılık del(17p) veya TP53 mutasyonu olan KLL/SLL hastalarında birinci basamakta venetoklaks + obinotuzumab veya venetoklaks /akalabrutinib + obinutuzumab ya da zanubrutinib gibi BTKi temelli sürekli tedaviler tercih edilirken, alternatif olarak sabit süreli venetoklaks/ ibrutinib uygulanabilir; yalnızca hedefe yönelik ajanların kullanılamadığı seçilmiş olgularda obinutuzumab veya yüksek doz metilprednizolon-anti-CD20 kombinasyonları gündeme gelir. (49,69,70) (Şekil 1)

KLL tedavisinde son on yılda hedefe yönelik ajanların klinik pratiğe girmesiyle birlikte tedavi algoritmaları köklü biçimde değişmiştir. Güncel NCCN kılavuzunda (2026) yukarıda özetlendiği gibi BTKi ve venetoklaks temelli rejimler öncelikli seçenekler olarak yer almakta, KİT yaklaşımları ise daha sınırlı ve seçilmiş hasta gruplarında kullanılmaktadır.

Bununla birlikte, hedefe yönelik ajanların yaygın kullanımından önce KLL tedavisinin temelini uzun yıllar KİT rejimleri oluşturmuştur.

FCR protokolü, 65 yaş altı, kreatinin klirensi ≥70 mL/dk olan, özellikle IGHV mutasyonlu, TP53 mutasyonu değişikliği veya kompleks karyotipi bulunmayan komorbiditesi düşük hastalarda uzun süreli remisyon sağlayabilme kapasitesi nedeniyle, hedefe yönelik ajanlara erişimin sınırlı olduğu koşullarda, tedavi algoritmalarında sınırlı ancak seçilmiş bir kullanım alanını korumuştur. Süreyle sınırlı bu tedavi rejimi, bazı hastalarda 10 yılı aşan kalıcı remisyonlar sağlayabilmektedir (1).

65 yaş üzerindeki IGHV mutasyonu taşıyan hastalar veya komorbiditesi bulunan daha genç olgular (CIRS >6 ve <12) için BR ya da klorambusil-anti-CD20 antikor kombinasyonu (özellikle obinutuzumab) alternatif tedavi seçenekleri olarak kullanılmıştır (1).

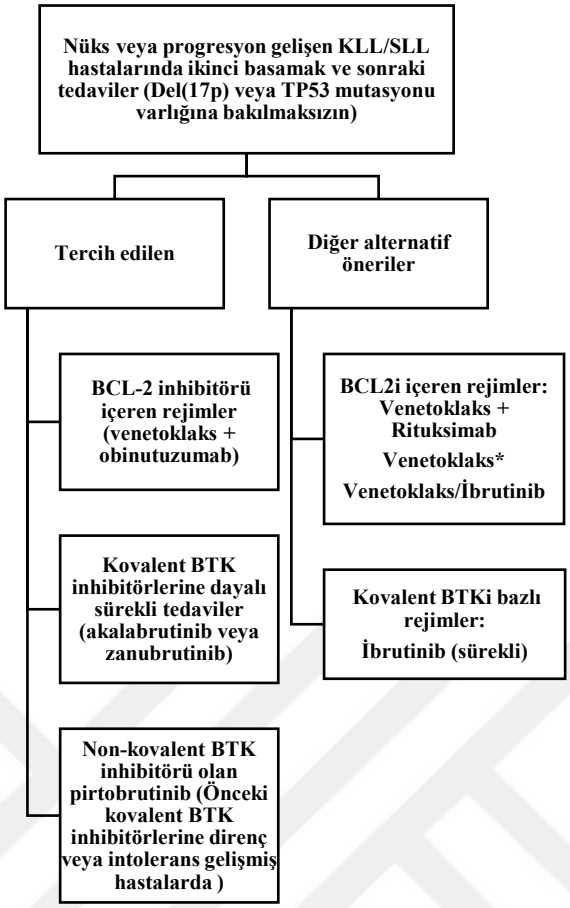


Şekil 1: KLL/SLL hastalarında birinci basamak tedavi

2.8.4 Relaps/Refrakter Hastalarda KLL/SLL Tedavisi

Nüks veya progresyon gelişen KLL/SLL hastalarında del(17p) veya TP53 mutasyonu varlığına bakılmaksızın, ikinci basamak ve sonraki tedavilerde öncelikli olarak BCL-2 inhibitörü içeren rejimler (venetoklaks+obinutuzumab) ve kovalent BTKi'ne dayalı sürekli tedaviler (akalabrutinib veya zanubrutinib) önerilmektedir. Ayrıca önceki kovalent BTKi'ne direnç veya intolerans gelişmiş hastalarda non-kovalent BTKi olan pirtobrutinib da tercih edilebilir. Alternatif olarak venetoklaks + rituksimab, tek ajan venetoklaks, venetoklaks / ibrutinib veya sürekli ibrutinib tedavisi uygulanabilir. Remisyon sonrası nüks gelişen olgularda venetoklaksın anti-CD20 monoklonal antikor (tercihen obinutuzumab) veya bir BTKi ile kombinasyonu ya da tek ajan olarak kullanımı da uygun seçenekler arasında kabul edilmektedir. (49,71)

Daha önce hem BTKi hem de BCL-2i içeren tedaviler almış ve nüks veya refrakter hastalığı bulunan olgularda ise CD19 hedefli kimerik antijen reseptörlü T-hücre (CAR-T) hücre tedavisi (lisocabtagene maraleucel ± ibrutinib) ve daha önce verilmemişse pirtobrutinib tercih edilen yaklaşımlar olup; alternatif olarak PI3Ki (duvelisib veya idelalisib ± rituksimab), FCR, lenalidomid ± rituksimab, obinutuzumab, del(17p)/TP53 mutasyonu olan hastalarda alemtuzumab ± rituksimab, BR veya yüksek doz metilprednizolon + anti-CD20 monoklonal antikor kombinasyonları seçilmiş hastalarda değerlendirilebilir.(49,71-73) (Şekil 2)



Şekil 2: Nüks veya progresyon gelişen KLL/SLL hastasında ikinci ve ileri basamak tedaviler

2.9 Tedavi Yanıtı Değerlendirmesi

Yanıt değerlendirmesi, hastanın en iyi yanıtı elde etmesinden itibaren en az iki ay sonra ya da tedavi protokolünde öngörülen zamanda yapılmalıdır. Yanıt değerlendirmesi için tedavinin kesilmesine gerek yoktur. Klinik çalışmalarda ise tam yanıt (CR) veya parsiyel yanıt (PR) gibi yanıtların geçerli sayılabilmesi için en az iki ay süreyle devamlılığını koruması beklenir.” (3) (Tablo 7)

Tablo 7: KLL tedavi yanıt değerlendirmesi

Parametreler	TAM Yanıt (CR)	KISMİ Yanıt (PR)	PROGRESİF Hastalık (PD)	STABİL Hastalık (SD)
A.Lenf nodları (a)	Lenf nodu büyüklüğünün 1,5 cm'yi geçmemesi	Lenf nodlarının tanı anına göre ≥%50 azalması	Lenf nodlarının tanı anına veya yanıta göre ≥%50 artması	Lenf nodu büyüklüklerinde ±%49 değişim
A.Karaciğer ve/veya dalak boyutu (b)	Dalak boyutu <13 cm; Karaciğer boyutu normal	Karaciğer/dalak boyutlarının tanı anına göre ≥%50 azalması	Karaciğer/dalak boyutlarının tanı anına göre ≥%50 artması	Karaciğer/dalak boyutlarında ±%49 değişim
A.Konstitusyonel semptomlar	Yok	+/-	+/-	+/-
A.Lenfosit sayısı	Normal	Lenfosit sayısının tanı anına göre ≥%50 azalması	Lenfosit sayısının tanı anına göre ≥%50 artması	Lenfosit sayısında ±%49 değişim
B.Trombosit sayısı	≥100.000/µL	≥100.000/µL ya da trombosit sayısında tanı anına göre ≥%50 artış	Trombosit sayısında KLL'ye sekonder ≥%50 azalma	Trombosit sayısında ±%49 değişim
B.Hemoglobin	≥11 g/dL (eritropoetin veya transfüzyon yapılmadan)	≥11 g/dL ya da hemoglobin değerinde tanı anına göre ≥%50 artış	Hemoglobin değerinde KLL'ye sekonder tanı anına göre ≥2 g/dL azalma	Hemoglobin <11 g/dL olacak şekilde artış veya tanı anına göre <%50 ya da <2 g/dL azalma
B.Kemik iliği	Normoselüler, KLL hücresi ve B lenfoid nodül yok	KLL hücrelerinin veya B-lenfoid nodüllerin varlığı	Ardışık biyopsilerde KLL hücrelerinde ≥%50 artış	Kemik iliği infiltrasyonunda değişiklik yok
B.Nötrofil sayısı	≥1500/µL	≥1500/µL ya da nötrofil sayısında tanı anına göre ≥%50 artış	Nötrofil sayısında azalma	Nötrofil sayısında ±%49 değişim

(a) Lenf düğümü boyutunda veya organomegalide azalma ya da hemoglobin/trombositlerde iyileşme durumunda izole progresif lenfositoz, ilerleyici hastalık olarak kabul edilmeyecektir.

(b) Dalak boyutu <13 cm ise normal kabul edilir. Normal karaciğerin boyutu konusunda kesin olarak belirlenmiş uluslararası bir fikir birliği yoktur. Bu nedenle karaciğer boyutu, klinik çalışmalarda görüntüleme ve palpasyon yoluyla değerlendirilmeli ve çalışma protokolünde kullanılan tanıma göre kaydedilmelidir.

Grup A kriterleri tümör yükünü, Grup B kriterleri, hematopoetik sistemin (veya kemik iliğinin) işlevini tanımlar. Tam yanıt: Tüm kriterlerin karşılanması gerekir. Parsiyel yanıt: Grup A'nın en az 2 parametresi ve Grup B'nin 1 parametresinin daha önce anormal olması durumunda düzelmesi gerekir; tedaviden önce A ve B gruplarının yalnızca 1 parametresi anormal ise, yalnızca 1'inin düzelmesi gerekir. İlerleyici hastalık (Progresif hastalık): Grup A veya Grup B kriterlerinden en az birinin karşılanması gerekir. (3)

Kararlı hastalık (Refrakter hastalık): Tüm kriterlerin karşılanması gerekir; yapısal semptomlar tek başına ilerleyici hastalığı tanımlamaz.

Tedavi başarısızlığı: Tam yanıt ve kısmi yanıt dışında kalan kararlı hastalık, ilerleyici hastalık ve ölüm tedavi başarısızlığı kabul edilir.

Tekrarlayan hastalık: Tam ya da kısmi yanıt elde edilip, en az 6 ay sonra yeniden hastalığa ilişkin belirti ve bulguların yeniden ortaya çıkmasıdır.

Yanıtsız hastalık: Tedavi başarısızlığı ya da 6 ay içinde ilerleyici hastalığın ortaya çıkmasıdır. (3)

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Dizaynı ve Tipi

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde Ocak 2015 ve Nisan 2025 tarihleri arasında tedavisiz izlenen ve tedavi alan toplam 369 KLL tanılı hastanın retrospektif incelenmesine dayanmaktadır.

Hastalar poliklinik arşiv dosyaları ve elektronik tıbbi kayıt sistem verileri incelenerek retrospektif olarak taranmıştır. Olguların tanı ve evreleme süreçleri, 2018 IwCLL kılavuzunda belirtilen güncel kriterler esas alınarak yeniden gözden geçirilmiştir. Takip süresi ilk başvuru tarihinden itibaren son muayene tarihi ya da ölüm tarihine kadar geçen süre olarak kaydedilmiştir.

3.2. Hasta Seçimi ve Dahil Edilme-Dışlanma Kriterleri

Çalışma kapsamına 18 yaş üzeri, KLL tanısı almış, klinik laboratuvar ve tedavi verilerine ulaşılabilen hastalar dahil edilmiştir.

Çalışma kapsamına alınmayan olgular; 18 yaş altı hastalar, tıbbi kayıtlarına yeterli erişim sağlanamayan hastalardan oluşmaktadır.

3.3. Verilerin Toplanması

Hastalar poliklinik arşiv dosyaları ve elektronik tıbbi kayıt sistem verileri incelenerek retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), bilinen kronik hastalıkları, fizik muayene bulguları (tanı anı ve tedavi öncesi lenfadenopati, splenomegali varlığı fizik muayene ve radyolojik görüntülemeler esas alınarak hesaplanmıştır), varsa eşlik eden otoimmün hadiseler ve sekonder malignite gelişimi, B semptom varlığı, tanı anı ve tedavi öncesi laboratuvar tetkikleri (lökosit, nötrofil,lenfosit, eosinofil, monosit, basofil, hemoglobin, hematokrit, mcv, trombosit, LDH, üre, kreatinin, total protein, albumin, b-2 mikroglobulin, IgG, monoklonal gamopati), Rai, Binet evreleri, FISH ile del17p, del13q, del11q, trizomi 12 mutasyon analizi, moleküler analiz yöntemi (IGVH mutasyon durumu), eğer varsa RT, hastalara kemoterapi başlanma endikasyonu ve kaç basamak ve hangi tedavinin verildiği ve tedavi yanıtları, tedavi sonrası hastalık progresyonuna kadar geçen süre, bir sonraki tedaviye

kadar geçen süre kaydedilmiştir. Hastalar tedavi ihtiyacı olanlar (148 hasta) ve olmayanlar (221 hasta) olarak iki gruba alınmıştır.

OS hastanın KLL tanısı aldığı tarihten itibaren son klinik kontrol (vizit) tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.

TFS hastanın KLL tanısı aldığı tarihten birinci basamak tedavinin başlama tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Hiç tedavi almayan hastalarda bu süre, tanı tarihinden son vizit veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak değerlendirilmiştir.

PFS KLL'de, tedavinin başlangıç tarihinden itibaren hastada iwCLL kriterlerine göre progresyon gelişine kadar veya hastalık progresyonu olmadan herhangi bir nedenle ölüm meydana gelene kadar geçen sürenin ölçülmesiyle hesaplanır; progresyon ya da ölüm gerçekleşmeyen hastalar ise son izlem tarihine kadar sansürlü olarak değerlendirilmiştir.

TTNT Hastanın KLL birinci basamak tedavisinin tamamlanma tarihinden ikinci basamak tedavisinin başlama tarihine kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Tüm analizler IBM SPSS v27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programında yapıldı. $p<0,05$ değerleri istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Nicel değişkenler ortalama ± standart sapma ve ortanca (en küçük değer - en büyük değer) ile özetlenirken, nitel değişkenler sıklık (yüzde) olarak özetlendi. Nicel değişkenlerin gruplar arası analizinde normal dağılıma uygun olma durumuna göre Student t testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin gruplar arası analizinde ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi veya Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası LAP boyutu değişimi Wilcoxon sıra sayıları işaret testi ile değerlendirilirken, tedavi öncesi ve sonrası splenomegali yüzdeleri değişimi McNemar testi ile değerlendirildi. Sağ kalım süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Sağ kalım sürelerinin analizinde log rank testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Mortalite ve progresyon ile bağımsız olarak ilişkili olan faktörlerin belirlenmesinde Cox regresyon analizi kullanıldı. Değişkenler önce tek değişkenli Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Ardından istatistiksel olarak önemli bulunan faktörler ileriye dönük seçimli çok değişkenli Cox regresyon analizine dahil edildi. Sağkalım üzerine etki gösteren birbiri ile ilişkili olmayan parametrelerden modele klinik açıdan anlamlı olanlar seçildi. Sonuçlar %95 güven aralıkları ile verildi. Birinci ve ikinci basamak tedavi yanıtına göre kullanılan tedavi rejimleri Fisher-Freeman-Halton testi ile hesaplanmıştır. Bir sonraki tedaviye

kadar geçen süre 1 ve genetik analiz, tedavi rejimlerine göre karşılaştırma sonuçları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanmıştır. p değerleri log rank testi ile elde edilmiştir.

HR: Hazard ratio (oranı), GA: Güven aralığı.

3.5. Etik Kurul Onayı

‘’ KRONIK LENFOSITIK LÖSEMI TANISI ILE TAKIP EDILEN HASTALARIN RETROSPEKTIF DEĞERLENDIRILMESI ‘’ adlı tez çalışmamız İstanbul Bakirköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2025-10-05 sayılı karar ile onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Araştırmaya 148 tedavi alan ve 221 tedavi almayan olmak üzere toplam 369 KLL hastası dahil edildi. Tüm hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 63,76 ± 11,25 olarak hesaplandı. Tanı anı ve tedavi alan hastalar incelendiğinde; tanı anı yaş ortalaması 65,41 ± 10,82; tedavi öncesi yaş ortalaması 61,30 ± 11,45 bulundu. Tedavi almayan hastaların tanı yaşı, tedavi alan hastalardan daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Hastaların 208 (%56,37)'i erkek ve 161 (%43,63)'i kadındı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tanı anında 154 (%42,08) hasta ECOG 0, 134 (%36,61) hasta ECOG 1, 61 (%16,67) hasta ECOG 2 ve 17 (%4,64) hasta ECOG 3 olarak sınıflandı. Tedavi almayan hastalarda ECOG 3 yüzdesi daha yüksek bulundu (p=0,017). Üç yüz dört (%82,38) hastada en az bir komorbidite mevcut iken, 28 (%7,59) hastada sekonder malignite mevcuttu. Hiperlipidemi yüzdesi tedavi almayan hastalarda, tedavi alan hastalardan daha yüksek bulunurken (p=0,037), diğer komorbiditeler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 8).

Kırk dört (%11,92) hastada en az bir otoimmün hadise ve 131 (%35,50) hastada en az bir B semptomu mevcuttu. Otoimmün hadise (p=0,025), otoimmün hemolitik anemi (p<0,001), otoimmün trombositopeni (p=0,008), B semptomu (p<0,001), ateş (p<0,001), kilo kaybı (p<0,001) ve terleme (p<0,001) yüzdeleri tedavi alan hastalarda daha yüksek bulundu (Tablo 8)

Tablo 8: Tedavi alma durumuna göre hastaların klinik ve demografik özellikleri

		Tedavi		
	Total (n=369)	Alanlar (n=148)	Almayanlar (n=221)	P
Tanı yaşı (n=369)	63,76 ± 11,25 64 (26 - 90)	61,30 ± 11,45 62 (26 - 90)	65,41 ± 10,82 66 (39 - 89)	**<0,001** [a]
Cinsiyet (n=369)				
Erkek	208 (%56,37)	92 (%62,16)	116 (%52,49)	0,066 [c]
Kadın	161 (%43,63)	56 (%37,84)	105 (%47,51)	
Tanı anında ECOG (n=366)				
0	154 (%42,08)	59 (%39,86)	95 (%43,58)	0,017 [c]
1	134 (%36,61)	65 (%43,92)	69 (%31,65)*	
2	61 (%16,67)	22 (%14,86)	39 (%17,89)	
3	17 (%4,64)	2 (%1,35)	15 (%6,88)*	

Komorbidite (n=369)	304 (%82,38)	116 (%78,38)	188 (%85,07)	0,098 [c]
Diabetes mellitus	123 (%33,33)	42 (%28,38)	81 (%36,65)	0,098 [c]
Hipertansiyon	187 (%50,68)	66 (%44,59)	121 (%54,75)	0,056 [c]
Hiperlipidemi	128 (%34,69)	42 (%28,38)	86 (%38,91)	0,037 [c]
Kardiyovasküler hastalık	75 (%20,33)	26 (%17,57)	49 (%22,17)	0,281 [c]
Akciğer hastalığı	78 (%21,14)	34 (%22,97)	44 (%19,91)	0,480 [c]
Malignite	28 (%7,59)	12 (%8,11)	16 (%7,24)	0,914 [c]
Serebrovasküler hastalık	24 (%6,50)	6 (%4,05)	18 (%8,14)	0,178 [c]
Diğer	144 (%39,02)	59 (%39,86)	85 (%38,46)	0,787 [c]
Sekonder malignite (n=28)				
Akciğer	8 (%28,57)	5 (%41,67)	3 (%18,75)	0,210 [e]
Meme	2 (%7,14)	0 (%0,00)	2 (%12,50)	
Genitoüriner sistem	10 (%35,71)	2 (%16,67)	8 (%50,00)	
Gastrointestinal sistem	3 (%10,71)	2 (%16,67)	1 (%6,25)	
Cilt/Yumuşak doku	4 (%14,29)	2 (%16,67)	2 (%12,50)	
Beyin	1 (%3,57)	1 (%8,33)	0 (%0,00)	
Otoimmün hadise (n=369)	44 (%11,92)	25 (%16,89)	19 (%8,60)	0,025 [c]
Otoimmün hemolitik anemi	12 (%3,25)	12 (%8,11)	0 (%0,00)	**<0,001** [d]
Otoimmün trombositopeni	8 (%2,17)	7 (%4,73)	1 (%0,45)	0,008 [d]
Pernisiyöz anemi	1 (%0,27)	0 (%0,00)	1 (%0,45)	1,000 [d]
Hashimato tiroiditi	17 (%4,61)	5 (%3,38)	12 (%5,43)	0,504 [c]
Romatoid artrit	8 (%2,17)	3 (%2,03)	5 (%2,26)	1,000 [d]
Primer bilier kolanjit	1 (%0,27)	1 (%0,68)	0 (%0,00)	0,401 [d]
B semptom (n=369)	131 (%35,50)	98 (%66,22)	33 (%14,93)	**<0,001** [c]
Ateş	20 (%5,42)	17 (%11,49)	3 (%1,36)	**<0,001** [c]
Kilo kaybı	92 (%24,93)	74 (%50,00)	18 (%8,14)	**<0,001** [c]
Terleme	81 (%21,95)	62 (%41,89)	19 (%8,60)	**<0,001** [c]
Son durum (n=369)				
Exitus	87 (%23,58)	46 (%31,08)	41 (%18,55)	0,005 [c]
Yaşıyor	282 (%76,42)	102 (%68,92)	180 (%81,45)	

Nicel değişkenler ortalama ± standart sapma ve ortanca (en küçük değer - en büyük değer) ile, nitel değişkenler sıklık (yüzde) ile özetlenmiştir.

*a Student t testi, b Mann Whitney U testi, c Ki-kare testi, d Fisher'in kesin testi, e Fisher-Freeman-Halton testi. İstatistiksel olarak önemli bulunan p değerleri kalın font ile gösterilmiştir. * Çok kategorili değişkenler için istatistiksel olarak farklı olan kategori.*

Yüz yirmi yedi (%34,51) hastada <3 lenf düğüm bölgesinde ve 172 (%46,74) hastada ≥3 lenf düğüm bölgesinde LAP saptandı. Yüz on bir (%30,25) hastada tanı anında splenomegali mevcuttu. Tanı anında 188 (%50,95) hasta Binet A, 153 (%41,46) hasta Binet B ve 28 (%7,59) hasta Binet C olarak sınıflandı. Tanı anında Rai evresi, 78 (%21,14) hastada evre 0, 165 (%44,72) hastada evre 1, 80 (%21,68) hastada evre 2, 33 (%8,94) hastada evre 3 ve 13 (%3,52) hastada evre 4 olarak belirlendi. Üç ve daha fazla lenf düğüm bölgesinde lenfadenopati olan hastaların yüzdesi (p<0,001), tanı anında max lenfadenopati boyutu (p<0,001), Binet B ve Binet C oranları (p<0,001), Rai evre 2, Rai evre 3 ve Rai evre 4 oranları (p<0,001) tedavi alan hastalarda diğer hastalardan daha yüksek bulundu. Gruplar arasında genetik analiz bulguları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 9)

Tablo 9: Tedavi alma durumuna göre hastaların fizik muayene & klinik evreleme bulguları

		Tedavi		p
	Total (n=369)	Alanlar (n=148)	Almayanlar (n=221)	
Lenfadenopati (n=368)				
Yok	69 (%18,75)	3 (%2,04)	66 (%29,86)*	**<0,001** [c]
<3 lenf düğüm bölgesi	127 (%34,51)	33 (%22,45)	94 (%42,53)*	
≥3 lenf düğüm bölgesi	172 (%46,74)	111 (%75,51)	61 (%27,60)*	
Tanı anı max lenfadenopati boyutu, mm (n=364)	19,66 ± 22,40 15 (0 - 250)	31,71 ± 29,04 25 (0 - 250)	11,86 ± 11,30 10 (0 - 65)	**<0,001** [b]
Tanı anı splenomegali (n=367)				
Yok	256 (%69,75)	67 (%45,89)	189 (%85,52)	**<0,001** [c]
Var	111 (%30,25)	79 (%54,11)	32 (%14,48)	
Binet (n=369)				
A	188 (%50,95)	32 (%21,62)	156 (%70,59)*	**<0,001** [c]
B	153 (%41,46)	92 (%62,16)	61 (%27,60)*	
C	28 (%7,59)	24 (%16,22)	4 (%1,81)*	

Rai evresi (n=369)				
Evre 0	78 (%21,14)	3 (%2,03)	75 (%33,94)*	**<0,001** [c]
Evre 1	165 (%44,72)	54 (%36,49)	111 (%50,23)*	
Evre 2	80 (%21,68)	52 (%35,14)	28 (%12,67)*	
Evre 3	33 (%8,94)	26 (%17,57)	7 (%3,17)*	
Evre 4	13 (%3,52)	13 (%8,78)	0 (%0,00)*	
Nicel değişkenler ortalama ± standart sapma ve ortanca (en küçük değer - en büyük değer) ile, nitel değişkenler sıklık (yüzde) ile özetlenmiştir.				
*a Student t testi, b Mann Whitney U testi, c Ki-kare testi, d Fisher'in kesin testi, e Fisher-Freeman-Halton testi. İstatistiksel olarak önemli bulunan p değerleri kalın font ile gösterilmiştir. * Çok kategorili değişkenler için istatistiksel olarak farklı olan kategori.*				

Laboratuvar bulguları incelendiğinde, LDH (233 vs 196; p<0,001), B2-mikroglubulin (4 vs 2,49; p<0,001), Lökosit (WBC) sayısı (28,7 vs 20,5; p<0,001), lenfosit (22,45 vs 13,8 p<0,001) ve monosit (1 vs 0,6; p<0,001) tedavi alan hastalarda daha yüksek bulunurken, hemoglobin (12,75 vs 13,6; p<0,001), hematokrit (38 vs 41; p<0,001), albümin (4,3 vs 4,5; p=0,001) ve platelet (178 vs 223; p<0,001) tedavi almayan hastalarda daha yüksek bulundu. (Tablo 10)

Tablo 10: Tedavi alma durumuna göre hastaların laboratuvar & genetik özellikleri

		Tedavi		
	Total (n=369)	Alanlar (n=148)	Almayanlar (n=221)	P
11q22 ATM delesyonu (n=21)				
Negatif	18 (%85,71)	15 (%83,33)	3 (%100,00)	1,000 [d]
Pozitif	3 (%14,29)	3 (%16,67)	0 (%0,00)	
IGHV (n=22)				
Mutasyon yok	9 (%40,91)	9 (%45,00)	0 (%0,00)	0,494 [d]
Mutasyon var	13 (%59,09)	11 (%55,00)	2 (%100,00)	
Del17p FISH sonucu (n=115)				
Negatif	101 (%87,83)	87 (%86,14)	14 (%100,00)	0,212 [d]
Pozitif	14 (%12,17)	14 (%13,86)	0 (%0,00)	
TP 53 mutasyonu (n=7)				
Negatif	6 (%85,71)	6 (%100,00)	0 (%0,00)	0,143 [d]
Pozitif	1 (%14,29)	0 (%0,00)	1 (%100,00)	

LDH (n=359)	237,67 ± 120,90 206 (93 - 1312)	277,69 ± 157,72 233 (93 - 1312)	209,59 ± 74,72 196 (109 - 819)	**<0,001** [b]
B2-mikroglubulin (n=77)	3,83 ± 2,10 3,1 (1,5 - 10,5)	4,63 ± 2,30 4 (1,54 - 10,5)	2,57 ± 0,74 2,49 (1,5 - 5)	**<0,001** [b]
CRP (n=283)	9,09 ± 19,08 3 (0 - 199)	10,84 ± 24,14 3 (0 - 199)	7,63 ± 13,46 3 (0 - 86)	0,347 [b]
Sedimantasyon (n=207)	18,73 ± 19,97 10 (1 - 115)	19,80 ± 20,62 10 (1 - 113)	17,79 ± 19,42 10,5 (2 - 115)	0,698 [b]
WBC, x1000 (n=369)	38,14 ± 52,74 22,5 (7,5 - 462)	55,95 ± 76,92 28,79 (9,94 - 462)	26,21 ± 18,52 20,5 (7,5 - 170,51)	**<0,001** [b]
Nötrofil, x1000 (n=369)	5,17 ± 2,59 4,8 (0,03 - 31,1)	5,16 ± 3,28 4,5 (0,03 - 31,1)	5,18 ± 2,01 4,96 (0,8 - 15,1)	0,192 [b]
Lenfosit, x1000 (n=369)	30,42 ± 48,53 15,4 (2,6 - 394)	46,93 ± 71,25 22,45 (3,1 - 394)	19,36 ± 15,57 13,8 (2,6 - 91,3)	**<0,001** [b]
Monosit, x1000 (n=369)	1,59 ± 4,72 0,7 (0 - 54,9)	2,87 ± 7,22 1 (0 - 54,9)	0,73 ± 0,77 0,6 (0 - 8,2)	**<0,001** [b]
Hemoglobin (n=369)	13,07 ± 2,06 13,3 (4,4 - 17,7)	12,31 ± 2,36 12,75 (4,4 - 16,7)	13,58 ± 1,65 13,6 (9,4 - 17,7)	**<0,001** [a]
Hematokrit (n=369)	39,49 ± 5,74 40 (12,9 - 53)	37,50 ± 6,49 38 (12,9 - 53)	40,83 ± 4,75 41 (27 - 53)	**<0,001** [a]
MCV (n=368)	87,80 ± 7,17 88 (30,8 - 115)	88,30 ± 6,82 88 (74,4 - 115)	87,47 ± 7,40 88 (30,8 - 108)	0,279 [a]
Üre (n=364)	36,31 ± 12,89 35 (4,7 - 110)	37,65 ± 13,12 35 (11 - 95)	35,39 ± 12,69 34 (4,7 - 110)	0,091 [b]
Kreatinin (n=364)	0,88 ± 0,28 0,84 (0,34 - 2,70)	0,90 ± 0,30 0,87 (0,34 - 2,70)	0,87 ± 0,26 0,83 (0,44 - 2,20)	0,319 [b]
GFR (n=362)	83,02 ± 18,80 87 (24 - 125)	83,21 ± 18,93 88 (24 - 125)	82,90 ± 18,75 87 (29 - 122)	0,877 [a]
Ürik asit (n=362)	5,03 ± 1,46 5 (1,8 - 10,2)	5,17 ± 1,51 5 (2,5 - 10,2)	4,93 ± 1,41 4,9 (1,8 - 9,9)	0,157 [b]
Total protein (n=352)	6,93 ± 0,53 6,93 (5,3 - 8,85)	6,90 ± 0,54 6,9 (5,4 - 8,85)	6,95 ± 0,52 7 (5,3 - 8,4)	0,426 [a]
Albümin (n=354)	4,35 ± 0,43 4,4 (2,8 - 5,3)	4,26 ± 0,45 4,3 (2,8 - 5,1)	4,41 ± 0,41 4,5 (3,2 - 5,3)	**0,001** [a]
Platelet, x1000 (n=369)	217,19 ± 82,89 204 (3 - 594)	188,36 ± 78,23 178 (3 - 432)	236,49 ± 80,44 223 (82 - 594)	**<0,001** [a]
IgG (n=144)	9,45 ± 3,75 9,08 (3,2 - 27,6)	9,22 ± 4,27 8,4 (3,2 - 27,6)	9,88 ± 2,52 9,9 (4,9 - 16,5)	0,245 [a]
Monoklonal gamopati (n=40)	11,47 ± 7,51	11,46 ± 6,65 9,3 (1,2 - 24)	11,48 ± 8,24 9,9 (1,1 - 46,1)	0,935 [b]

	9,65 (1,1 - 46,1)			
Nicel değişkenler ortalama ± standart sapma ve ortanca (en küçük değer - en büyük değer) ile, nitel değişkenler sıklık (yüzde) ile özetlenmiştir.				
*a Student t testi, b Mann Whitney U testi, c Ki-kare testi, d Fisher'in kesin testi, e Fisher-Freeman-Halton testi. İstatistiksel olarak önemli bulunan p değerleri kalın font ile gösterilmiştir. * Çok kategorili değişkenler için istatistiksel olarak farklı olan kategori.*				

Tedavi alan hastaların istatistiksel değerlendirmesinde:

Tedavi öncesi max lenfadenopati boyutu ortalama 45,82 ± 31,35 olarak ölçülürken, tedavi sonrası max lenfadenopati boyutu ortalama 18,78 ± 23,84 olarak ölçüldü (p<0,001). Tedavi öncesi 97 (%74,62) hastada splenomegali saptanırken, tedavi sonrası 56 (%43,08) hastada saptandı (p<0,001). Lenfadenopati boyutu ve splenomegali yüzdesinin tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğü görüldü (Tablo 11).

Tablo 11: Tedavi alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası bulgular

Tedavi öncesi max Lenfadenopati boyutu, mm (n=143)	45,82 ± 31,35 37 (10 - 250)
Tedavi sonrası max Lenfadenopati boyutu, mm (n=129)	18,78 ± 23,84 10 (0 - 147)
Tedavi öncesi splenomegali (n=130)	
Yok	33 (%25,38)
Var	97 (%74,62)
Tedavi sonrası splenomegali (n=130)	
Yok	74 (%56,92)
Var	56 (%43,08)
Richter dönüşüm (n=148)	
Yok	144 (%97,30)
Var	4 (%2,70)

Nicel değişkenler ortalama ± standart sapma ve ortanca (en küçük değer - en büyük değer) ile, nitel değişkenler sıklık (yüzde) ile özetlenmiştir.

Doksan sekiz (%66,22) hasta bir basamak, 37 (%25,00) hasta 2 basamak, 11 (%7,43) hasta 3 basamak ve 2 (%1,35) hasta 4 basamak tedavi aldı. Birinci basamak tedavi için en sık gözlenen endikasyon progresif kemik iliği yetersizliği (%55,41) idi. Bunu B semptomları (%46,6), masif lenfadenopati (%39,2) ve lenfosit ikiye katlanma süresinin 6 aydan kısa olması (%26,4) izledi. Birinci basamak tedavi için hastaların %88,5'i KİT rejimleri (BR, FCR, Rituksimab–siklofosfamid–vinkristin–prednizon (R-CVP), klorambusil bazlı kombinasyonlar) ile tedavi edilirken, geri kalan hastalar hedefe yönelik tedaviler almıştır.

İkinci basamak tedavi gereksinimi gelişen 50 hastada en sık endikasyon yine kemik iliği yetersizliği (%46) olup, LDT 6 aydan kısa olması (%42) ve masif lenfadenopati (%32) diğer başlıca nedenlerdi. İkinci basamak tedavi için en sık tercih edilen tedavi rejimlerinin ibrutinib (BTKi) (%40) ve 2. sırada BR (%20) olduğu görülmüştür. Tedaviye tam yanıt oranı %44, kısmi yanıt oranı %24 olarak saptandı. (Tablo 12)

Üçüncü basamak tedavi uygulanan 13 hastada; masif lenfadenopati (%38) ve kemik iliği yetersizliği (%23) en sık endikasyonlar olup, ibrutinib (%31) ve venetoklaks temelli rejimler (%15) en sık kullanılan tedaviler idi. Tedaviye tam yanıt oranı %15.38, kısmi yanıt oranı %7,69 olarak saptandı. Tedavi yeni başlandığı için yanıt değerlendirilemeyen %30,7 hasta ve yanıt değerlendirilemeden eksitus olan %38,46 hasta saptandı. Dördüncü basamakta yalnızca 2 hasta yer almakta olup, her ikisinde de tedavi endikasyonu masif lenfadenopati idi. Akalabrutinib alan hastada tedavi yeni başlandığı için yanıt değerlendirilmesi yapılamamış olup; tekli venetoklaks kullanan diğer hastada tam yanıt alınmıştır. (Tablo 12)

Hastaların almış olduğu son basamak tedavi yanıtlarına göre 83 (%56,08) hasta tam yanıtlıydı, 31 (%20,95) hasta kısmi yanıtlıydı, 2 (%1,35) hastada stabil hastalık ve 3 (%2,03) hastada progresif hastalık mevcuttu. (Tablo 12)

Tablo 12: Tedavi özellikleri

Basamak sayısı (n=148)	
1	98 (%66,22)
2	37 (%25,00)
3	11 (%7,43)
4	2 (%1,35)
1. basamak tedavi endikasyonu (n=148) [(1)]	
Progresif kemik iliği yetersizliği: Hb <10 gr/dL ve/veya Plt <100.000/mm³	82 (%55,41)
Masif (kot altı 6 cm), progresif veya semptomatik splenomegali	35 (%23,65)
Masif lenf düğümü (≥10 cm), progresif veya semptomatik lenfadenopati	58 (%39,19)
2 ay içinde lenfosit sayısında %50'den fazla artış	32 (%21,62)
Lenfosit ikilenme zamanı < 6 ay, mutlak lenfosit >30.000/mm³	39 (%26,35)
Steroid veya diğer tedavilere yanıtsız otoimmün anemi/trombositopeni	14 (%9,46)
B semptomları (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı)	69 (%46,62)
1. basamak tedavi rejimi (n=148)	
BR	71 (%47,97)
FCR	39 (%26,35)
ObiVen	3 (%2,03)
R-CVP	8 (%5,41)
R-Venetoklaks	4 (%2,70)
Ibrutinib	5 (%3,38)
Akalabrutinib	4 (%2,70)
Klorambusil + Obinituzumab	10 (%6,76)

R-Klorambusil	2 (%1,35)
R-Metilprednizolon	1 (%0,68)
R-Ibrutinib	1 (%0,68)
1. basamak tedavi yanıtı (n=148)	
Tam remisyon	77 (%52,03)
Kısmi remisyon	40 (%27,03)
Stabil hastalık	7 (%4,73)
Progresif hastalık	8 (%5,41)
Yan etki nedenli tedavi stop	6 (%4,05)
Yanıt değerlendirilemeden exitus	6 (%4,05)
Yeni başlandığı için tedavi yanıtı değerlendirilemedi	4 (%2,70)
2. basamak tedavi endikasyonu (n=50) [1]	
Progresif kemik iliği yetersizliği: Hb <10 gr/dL ve/veya Plt <100.000/mm³	23 (%46,00)
Masif (kot altı 6 cm), progresif veya semptomatik splenomegali	6 (%12,00)
Masif lenf düğümü (≥10 cm), progresif veya semptomatik lenfadenopati	16 (%32,00)
2 ay içinde lenfosit sayısında %50'den fazla artış	6 (%12,00)
Lenfosit ikilenme zamanı < 6 ay, mutlak lenfosit >30.000/mm³	21 (%42,00)
Steroid veya diğer tedavilere yanıtsız otoimmün anemi/trombositopeni	7 (%14,00)
B semptomları (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı)	9 (%18,00)
Yan etki	3 (%6,00)
2. basamak tedavi rejimi (n=50)	
BR	10 (%20,00)
FCR	1 (%2,00)
ObiVen	1 (%2,00)
R-Venetoklaks	5 (%10,00)
Ibrutinib	20 (%40,00)
Akalabrutinib	3 (%6,00)
R-Metilprednizolon	2 (%4,00)
R-Ibrutinib	2 (%4,00)
Venetoklaks	2 (%4,00)
Klorambusil	2 (%4,00)
Klorambusil + Metilprednizolon	1 (%2,00)
Bendamustin + Obinituzumab	1 (%2,00)
2. basamak tedavi yanıtı (n=50)	
Tam remisyon	22 (%44,00)
Kısmi remisyon	12 (%24,00)
Stabil hastalık	2 (%4,00)
Progresif hastalık	4 (%8,00)
Yan etki nedenli tedavi stop	1 (%2,00)
Yanıt değerlendirilemeden exitus	4 (%8,00)
Yeni başlandığı için tedavi yanıtı değerlendirilemedi	5 (%10,00)
3. basamak tedavi endikasyonu (n=13) [1]	
Progresif kemik iliği yetersizliği: Hb <10 gr/dL ve/veya Plt <100.000/mm³	3 (%23,08)
Masif (kot altı 6 cm), progresif veya semptomatik splenomegali	1 (%7,69)
Masif lenf düğümü (≥10 cm), progresif veya semptomatik lenfadenopati	5 (%38,46)
Lenfosit ikilenme zamanı < 6 ay, mutlak lenfosit >30.000/mm³	3 (%23,08)
Steroid veya diğer tedavilere yanıtsız otoimmün anemi/trombositopeni	1 (%7,69)
B semptomları (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı)	1 (%7,69)

Stabil hastalık	1 (%7,69)
3. basamak tedavi rejimi (n=13)	
ObiVen	1 (%7,69)
R-Venetoklaks	2 (%15,38)
Ibrutinib	4 (%30,77)
Akalabrutinib	2 (%15,38)
R-Metilprednizolon	1 (%7,69)
R-Ibrutinib	1 (%7,69)
Venetoklaks	2 (%15,38)
3. basamak tedavi yanıtı (n=13)	
Tam remisyon	2 (%15,38)
Kısmi remisyon	1 (%7,69)
Stabil hastalık	0 (%0,00)
Progresif hastalık	0 (%0,00)
Yan etki nedenli tedavi stop	1 (%7,69)
Yanıt değerlendirilemeden exitus	5 (%38,46)
Yeni başlandığı için tedavi yanıtı değerlendirilemedi	4 (%30,77)
4. basamak tedavi endikasyonu (n=2) [1]	
Masif lenf düğümü (≥10 cm), progresif veya semptomatik lenfadenopati	2 (%100,00)
2 ay içinde lenfosit sayısında %50'den fazla artış	1 (%50,00)
4. basamak tedavi rejimi (n=2)	
Akalabrutinib	1 (%50,00)
Venetoklaks	1 (%50,00)
4. basamak tedavi yanıtı (n=2)	
Tam remisyon	1 (%50,00)
Kısmi remisyon	0 (%0,00)
Stabil hastalık	0 (%0,00)
Progresif hastalık	0 (%0,00)
Yan etki nedenli tedavi stop	0 (%0,00)
Yanıt değerlendirilemeden exitus	0 (%0,00)
Yeni başlandığı için tedavi yanıtı değerlendirilemedi	1 (%50,00)

Nicel değişkenler ortalama ± standart sapma ve ortanca (en küçük değer - en büyük değer) ile, nitel değişkenler sıklık (yüzde) ile özetlenmiştir.

(1) Bazı hastalarda birden fazla tedavi endikasyonu mevcut.

Tüm kohortta mortalite oranı %23,5 (n=87) saptandı. Tedavi alan hastalarda almayan hastalara göre mortalite oranı yüksek bulundu (sırası ile %31,08 vs %18.55; p=0,104) (Tablo 13). Ortalama sağ kalım süresi Kaplan–Meier analiziyle tüm kohortta 134,28 (%95 GA: 125,96-142,60) ay olarak hesaplandı (Şekil 3). Tanı yaşı 65 ve üzeri olan hastalarda ortalama sağkalım 114,7 ay iken; altmış beş yaş altı grupta 149,4 ay olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Tanı anında ECOG 2&3 olan hastaların sağkalım süresi diğer hastalardan daha düşük bulunurken, ECOG 1 olan hastaların sağkalım süresi de ECOG 0 olan hastalardan daha düşük bulundu (p<0,001). B semptomu olan hastalarda ortalama sağkalım 118,5 ay, B

semptomu olmayanlarda ise 142,9 ay olarak hesaplanmıştır (p<0,001). Tanı anında splenomegali olan hastalarda sağ kalım süresi, olmayan hastalardan daha düşük bulundu (p=0,042). Binet C olan hastaların sağkalım süresi, Binet A ve B olan hastalardan daha düşük bulunurken (p<0,001), Binet A ve B kendi aralarında benzer bulundu. Rai evre 3&4 olan hastaların sağkalım süresi diğer hastalardan daha düşük bulunurken (p<0,001), Rai evre 0, evre 1 ve evre 2 kendi aralarında benzer bulundu (Tablo 13).

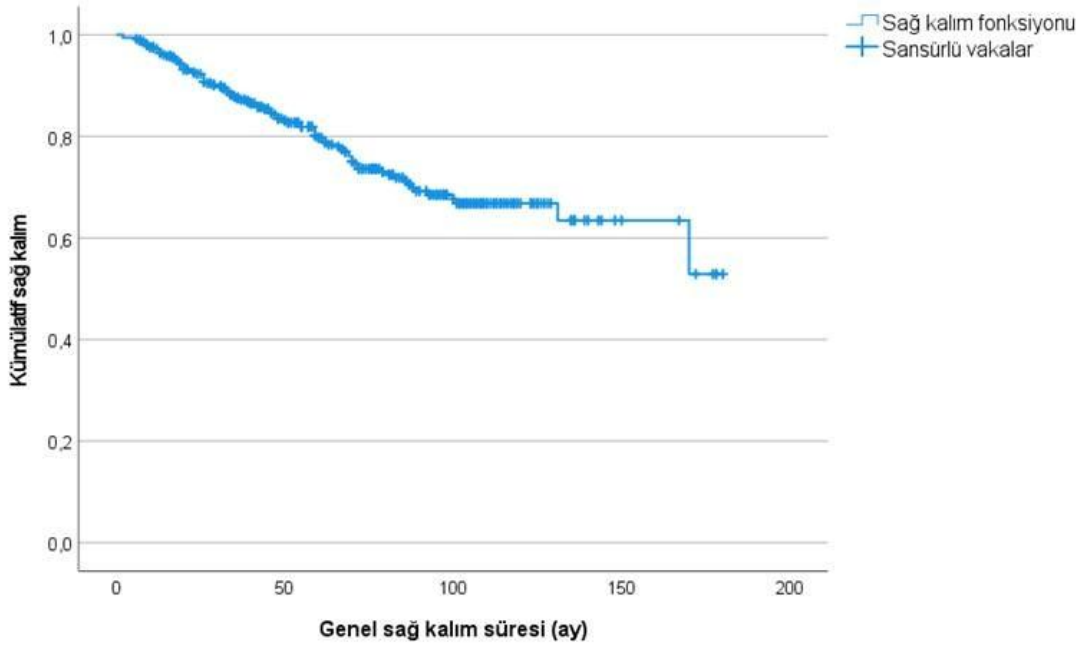
Tablo 13: Genel sağkalım süreleri ve karşılaştırma sonuçları

	Mortalite	Ortalama (%95 GA)	p
Tüm hastalar	87 (%23,58)	134,28 (125,96 - 142,60)	-
Tanı yaşı			
<65	30 (%16,04)	149,41 (139,24 - 159,58)	**<0,001**
≥65	57 (%31,32)	114,74 (103,24 - 126,24)	
Cinsiyet			
Erkek	50 (%24,04)	131,42 (120,53 - 142,32)	0,946
Kadın	37 (%22,98)	135,72 (123,56 - 147,88)	
Tanı anında ECOG			
0	11 (%7,14)	164,30 (156,58 - 172,02) [a]	**<0,001**
1	34 (%25,37)	128,40 (113,78 - 143,01) [b]	
2 & 3	41 (%52,56)	79,73 (66,82 - 92,63) [c]	
Komorbidite			
Yok	16 (%24,62)	128,39 (110,52 - 146,25)	0,681
Var	71 (%23,36)	134,48 (125,31 - 143,65)	
Sekonder malignite			
Yok	77 (%22,58)	136,69 (128,47 - 144,91)	0,228
Var	10 (%35,71)	113,74 (88,39 - 139,09)	
Otoimmün hadise			
Yok	74 (%22,77)	134,13 (125,65 - 142,60)	0,984
Var	13 (%29,55)	130,96 (109,10 - 152,81)	
B semptom			
Yok	42 (%17,65)	142,95 (133,66 - 152,24)	**<0,001**
Var	45 (%34,35)	118,46 (104,25 - 132,68)	
Lenfadenopati			
Yok	17 (%24,64)	94,20 (81,34 - 107,06)	0,068
<3 lenf düğüm bölgesi	24 (%18,90)	144,69 (132,25 - 157,12)	
≥3 lenf düğüm bölgesi	45 (%26,16)	131,90 (120,59 - 143,21)	
Tanı anı splenomegali			
Yok	51 (%19,92)	137,98 (127,78 - 148,18)	**0,042**

Var	34 (%30,63)	126,10 (111,87 - 140,34)	
Binet evresi			
A	35 (%18,62)	141,24 (130,02 - 152,46) [a]	**<0,001**
B	37 (%24,18)	134,62 (122,72 - 146,52) [a]	
C	15 (%53,57)	76,43 (54,98 - 97,88) [b]	
Rai evresi			
Evre 0	18 (%23,08)	101,89 (91,63 - 112,15) [a]	**<0,001**
Evre 1	26 (%15,76)	146,91 (135,60 - 158,21) [a]	
Evre 2	19 (%23,75)	137,19 (121,39 - 153,00) [a]	
Evre 3 & 4	24 (%52,17)	76,61 (59,27 - 93,95) [b]	
Del17p FISH sonucu			
Negatif	27 (%26,73)	129,06 (113,32 - 144,80)	0,984
Pozitif	4 (%28,57)	99,90 (77,42 - 122,38)	
Tedavi			
Alanlar	46 (%31,08)	127,45 (115,07 - 139,83)	0,104
Almayanlar	41 (%18,55)	135,79 (126,35 - 145,22)	

Mortalite sıklık yüzde olarak verilmiştir. Sağ kalım süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanmıştır. p değerleri log rank testi ile elde edilmiştir. İstatistiksel olarak önemli bulunan p değerleri kalın font ile gösterilmiştir.

Harfler ikili karşılaştırma sonuçlarını ifade eder. Aynı harfler gruplar arasında fark olmadığını belirtir. a: b ve c'den farklı, b: a ve c'den farklı, c: a ve b'den farklı.
GA: Güven aralığı



Şekil 3: Genel sağkalım eğrisi

KLL hastalarının sağkalım analizinde yer alan prognostik faktörlerden çok değişkenli cox regresyon analizi yapıldı. Analiz sonuçlarına göre tanı anında yüksek ECOG skoru (HR: 2,483; %95 GA: 1,949- 3,162; p<0,001), artmış lenf nodu boyutu (HR: 1,012; %95 GA: 1,003- 1,022;

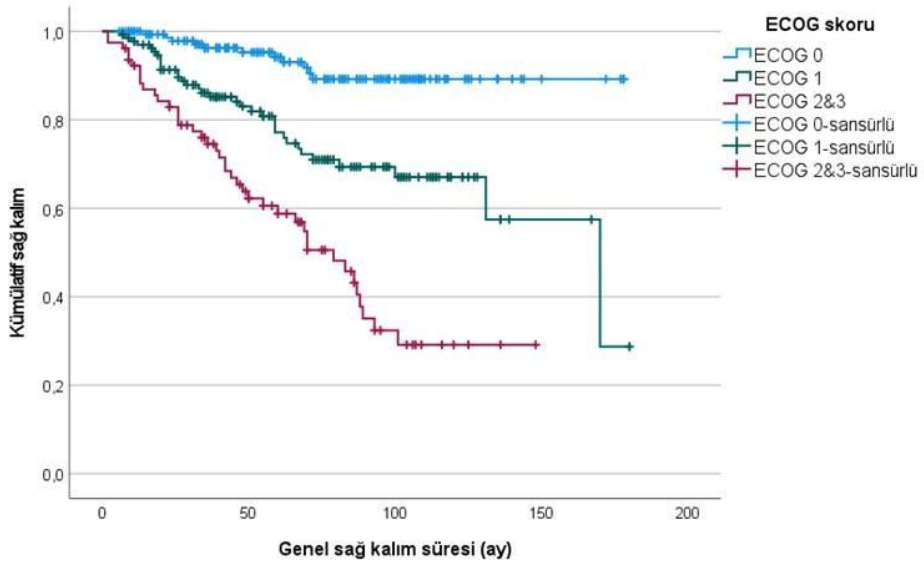
p=0,007), düşük hemoglobin (HR: 0,795; %95 GA: 0,723- 0,875; p<0,001) ve yüksek üre düzeyi (HR: 1,026; %95 GA: 1,013- 1,038; p<0,001) artmış mortalite riski ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (Tablo 14).

Tablo 14: Mortalite ile ilişkili faktörler, Cox regresyon analizi sonuçları

	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (95% GA)	p	HR (95% GA)	p
Tanı yaşı	1,062 (1,040 - 1,085)	**<0,001**		0,652
Cinsiyet, Kadın	0,985 (0,644 - 1,509)	0,946		
Tanı anında ECOG	2,312 (1,868 - 2,861)	**<0,001**	2,483 (1,949 - 3,162)	**<0,001**
Komorbidite, Var	0,893 (0,519 - 1,536)	0,681		
Sekonder malignite, Var	1,496 (0,773 - 2,895)	0,232		
Otoimmün hadise, Var	0,994 (0,550 - 1,796)	0,984		
B semptom, Var	2,028 (1,331 - 3,091)	**0,001**		0,180
Lenfadenopati, ≥3 lenf düğüm bölgesi	0,785 (0,513 - 1,199)	0,262		
Tanı anı max Lenfadenopati boyutu, mm	1,008 (1,001 - 1,016)	**0,018**	1,012 (1,003 - 1,022)	**0,007**
Tanı anı splenomegali, Var	1,562 (1,011 - 2,413)	**0,044**		0,253
Binet, C	3,230 (1,847 - 5,647)	**<0,001**		0,883
Rai evresi, Evre 3 & 4	3,688 (2,294 - 5,927)	**<0,001**		0,777
Del17p FISH sonucu, Pozitif	0,989 (0,345 - 2,841)	0,984		
Tedavi, Alan	1,417 (0,928 - 2,162)	0,106		
LDH	1,001 (1,000 - 1,002)	**0,007**		0,992
CRP	1,008 (1,000 - 1,016)	0,052		
Sedimantasyon	1,012 (1,000 - 1,024)	0,056		
WBC, x1000	1,004 (1,002 - 1,007)	**0,001**		0,482
Nötrofil, x1000	1,035 (0,970 - 1,103)	0,297		

Lenfosit, x1000	1,004 (1,001 - 1,007)	**0,003**		0,571
Monosit, x1000	1,033 (1,008 - 1,059)	**0,010**		0,098
Hemoglobin	0,787 (0,720 - 0,859)	**<0,001**	0,795 (0,723 - 0,875)	**<0,001**
Hematokrit	0,923 (0,893 - 0,955)	**<0,001**		0,323
MCV	1,041 (1,009 - 1,074)	**0,012**		0,147
Üre	1,034 (1,023 - 1,045)	**<0,001**	1,026 (1,013 - 1,038)	**<0,001**
Kreatinin	2,635 (1,420 - 4,889)	**0,002**		0,157
GFR	0,982 (0,971 - 0,993)	**0,001**		0,828
Ürik asit	1,343 (1,180 - 1,528)	**<0,001**		0,280
Total protein	0,713 (0,471 - 1,079)	0,109		
Albümin	0,363 (0,231 - 0,572)	**<0,001**		0,257
Platelet, x1000	0,997 (0,994 - 1,000)	0,068		
Model skoru	-		Ki-kare=115,822; p<0,001	

Çok değişkenli Cox regresyon analizi ileriye dönük seçimli olarak uygulanmıştır.
HR: Hazard ratio (oranı), GA: Güven aralığı.



Şekil 4: Tanı anında ECOG skoruna göre genel sağkalım eğrileri

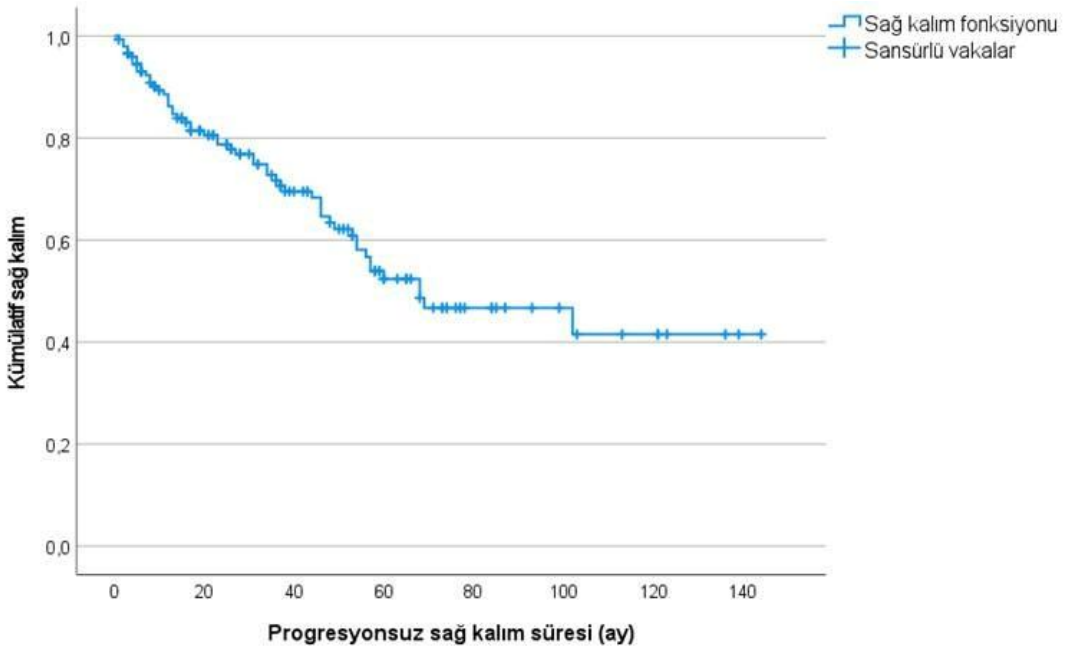
Birinci basamak tedavi alan 148 hastanın 54 (%36,49)'ünde takiplerinde progresyon izlendi. Ortalama PFS süresi 83,15 (%95 GA: 71,36- 94,94) ay olarak hesaplandı (Şekil 5). Tanı anında ECOG 2&3 olan hastalarda PFS süresi ECOG 0 olan hastalardan daha düşük bulundu (p<0,001). PFS sürelerini diğer özelliklere göre incelediğimizde istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmadı (Tablo 15). Tanı yaşı 65'in altında olan hastalarda ortanca PFS 90,3 ay (%95 GA: 75,59- 104,97), 65 yaş ve üzeri olan grupta ise 69,4 ay (%95 GA: 51,18- 87,69) bulunmuş olup, fark istatistiksel anlamlılık sınırındadır (p=0,088). Cinsiyet, komorbidite, sekonder malignite, otoimmün olay, B semptomu, lenf nodu sayısı, splenomegali ve tedavi rejimi gibi değişkenler PFS üzerinde anlamlı farklılık yaratmamıştır (tüm p>0,05) (Tablo 15).

Tablo 15: PFS süreleri ve karşılaştırma sonuçları

	Progresyon	Ortalama (%95 GA)	p
Tüm hastalar	54 (%36,49)	83,15 (71,36 - 94,94)	-
Tanı yaşı			
<65	29 (%33,72)	90,28 (75,59 - 104,97)	0,088
≥65	25 (%40,32)	69,44 (51,18 - 87,69)	
Cinsiyet			
Erkek	34 (%36,96)	80,53 (65,36 - 95,70)	0,662
Kadın	20 (%35,71)	77,53 (62,75 - 92,31)	
Tanı anında ECOG			
0	12 (%20,34)	110,29 (94,36 - 126,22) [a]	**<0,001**
1	26 (%40,00)	64,70 (50,62 - 78,78) [ab]	
2 & 3	16 (%66,67)	45,80 (23,65 - 67,95) [b]	
Komorbidite			
Yok	12 (%37,50)	65,14 (45,07 - 85,21)	0,488
Var	42 (%36,21)	85,64 (72,39 - 98,89)	
Sekonder malignite			
Yok	47 (%34,56)	85,38 (72,96 - 97,80)	0,117
Var	7 (%58,33)	58,73 (24,49 - 92,97)	
Otoimmün hadise			
Yok	43 (%34,96)	79,49 (67,43 - 91,55)	0,612
Var	11 (%44,00)	82,17 (55,64 - 108,70)	
B semptom			
Yok	13 (%26,00)	98,20 (77,69 - 118,71)	0,174
Var	41 (%41,84)	75,71 (62,61 - 88,81)	
Lenfadenopati			
<3 lenf düğüm bölgesi	11 (%30,56)	90,73 (68,82 - 112,63)	0,357

≥3 lenf düğüm bölgesi	42 (%37,84)	81,50 (68,13 - 94,87)	
Tedavi öncesi splenomegali			
Yok	10 (%30,30)	74,69 (57,66 - 91,71)	0,952
Var	33 (%34,02)	89,40 (75,55 - 103,25)	
Tedavi başladığında Binet			
A & B	21 (%31,82)	76,80 (63,00 - 90,60)	0,426
C	33 (%40,74)	81,90 (66,50 - 97,29)	
Tedavi başladığında Rai evresi			
Evre 1 & 2	13 (%27,08)	85,45 (69,77 - 101,13)	0,185
Evre 3	20 (%45,45)	68,34 (49,17 - 87,50)	
Evre 4	21 (%38,18)	84,66 (65,53 - 103,78)	
Del17p FISH sonucu			
Negatif	31 (%35,63)	81,43 (65,66 - 97,20)	0,484
Pozitif	4 (%28,57)	87,92 (60,90 - 114,95)	
1. basamak tedavi rejimi			
BR	26 (%36,62)	63,57 (52,42 - 74,72)	0,701
FCR	17 (%43,59)	88,76 (70,25 - 107,26)	
Diğer	11 (%28,95)	84,22 (59,21 - 109,22)	

Progresyon sıklık yüzde olarak verilmiştir. Sağ kalım süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanmıştır. p değerleri log rank testi ile elde edilmiştir. İstatistiksel olarak önemli bulunan p değerleri kalın font ile gösterilmiştir.
Harfler ikili karşılaştırma sonuçlarını ifade eder. Aynı harfler gruplar arasında fark olmadığını belirtir. a: b'den farklı, b: a'dan farklı, ab: Diğer gruplar ile benzer. GA: Güven aralığı



Şekil 5: PFS eğrisi

KLL hastalarında progresyon ile ilişkili faktörlerle ilgili çok değişkenli cox regresyon analizi yapıldı. Yapılan tek değişkenli Cox regresyon analizinde tanı yaşı(HR: 1,026; GA: 1,000–1,052; p=0,046), ECOG performans durumu(HR: 1,929; GA , 1,431 - 2,601; p<0,001) serum LDH düzeyi(HR: 1,001; GA: 1,000–1,003; p=0,048), lökosit (HR: 1,002; GA: 1,000–1,004; p=0,023), lenfosit sayısı (HR: 1,002; GA: 1,000–1,005; p=0,018) ve MCV (HR: 1,036; GA: 1,011–1,063; p=0,005) değerlerinin hastalık progresyonu ile anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır (tümü için p < 0,05).Bu değişkenler çok değişkenli modele dahil edildiğinde, yalnızca ECOG performans durumu (HR: 1,966; %95 GA: 1,451–2,663; p < 0,001) ve tedavi öncesi lenfosit sayısı (HR: 1,003; %95 GA: 1,001–1,005; p = 0,011) progresyonla bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur(Tablo 16).

Tablo 16: Progresyon ile ilişkili faktörler, Cox regresyon analizi sonuçları

	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (95% GA)	p	HR (95% GA)	p
Tanı yaşı	1,026 (1,000 - 1,052)	**0,046**		0,734
Cinsiyet, Kadın	0,884 (0,508 - 1,539)	0,664		
Tanı anında ECOG	1,929 (1,431 - 2,601)	**<0,001**	1,966 (1,451 - 2,663)	**<0,001**
Komorbidite, Var	0,798 (0,419 - 1,518)	0,491		
Sekonder malignite, Var	1,869 (0,842 - 4,147)	0,124		
Otoimmün hadise, Var	1,186 (0,611 - 2,306)	0,614		
B semptom, Var	1,534 (0,821 - 2,864)	0,180		
Lenfadenopati, ≥3 lenf düğüm bölgesi	1,365 (0,700 - 2,662)	0,361		
Tedavi öncesi max Lenfadenopati boyutu, mm	1,004 (0,996 - 1,012)	0,353		
Tedavi öncesi splenomegali, Var	1,022 (0,503 - 2,075)	0,952		
Tedavi başladığında Binet, C	1,247 (0,721 - 2,156)	0,430		
Tedavi başladığında Rai evresi	1,188 (0,908 - 1,554)	0,209		
Del17p FISH sonucu, Pozitif	0,691 (0,244 - 1,960)	0,488		
LDH	1,001 (1,000 - 1,003)	**0,048**		0,375

Tedavi öncesi CRP	1,002 (0,994 - 1,011)	0,625		
Tedavi öncesi sedimantasyon	0,997 (0,982 - 1,012)	0,726		
Tedavi öncesi WBC, x1000	1,002 (1,000 - 1,004)	**0,023**		0,854
Tedavi öncesi nötrofil, x1000	1,017 (0,942 - 1,097)	0,667		
Tedavi öncesi lenfosit, x1000	1,002 (1,000 - 1,005)	**0,018**	1,003 (1,001 - 1,005)	**0,011**
Tedavi öncesi monosit, x1000	1,011 (0,989 - 1,034)	0,329		
Tedavi öncesi hemoglobin	0,929 (0,834 - 1,034)	0,178		
Tedavi öncesi hematokrit	0,976 (0,941 - 1,013)	0,205		
Tedavi öncesi MCV	1,036 (1,011 - 1,063)	**0,005**		0,427
Tedavi öncesi üre	1,003 (0,990 - 1,017)	0,641		
Tedavi öncesi kreatinin	1,167 (0,554 - 2,457)	0,684		
Tedavi öncesi GFR	0,993 (0,980 - 1,006)	0,270		
Tedavi öncesi ürik asit	0,946 (0,818 - 1,095)	0,460		
Tedavi öncesi total protein	0,725 (0,467 - 1,126)	0,152		
Tedavi öncesi albümin	0,655 (0,396 - 1,083)	0,099		
Tedavi öncesi platelet, x1000	0,998 (0,995 - 1,001)	0,228		
1. basamak tedavi rejimi (1)				
BR	1,118 (0,552 - 2,264)	0,757		
FCR	0,857 (0,398 - 1,847)	0,694		
Model skoru	-		Ki-kare=26,375; p<0,001	

Çok değişkenli Cox regresyon analizi ileriye dönük seçimli olarak uygulanmıştır.

(1) Referans kategori: "Diğer". HR: Hazard ratio (oranı), GA: Güven aralığı.

Çalışmamızda birinci basamak tedavi yanıtı CR olan 70 (%90,91) hastaya KİT (BR, FCR, klorambusil+obinituzumab) uygulanmıştı. Beş (%6,50) hastaya BCL2i ve 2 (%2,60) hastaya BTKi uygulanmıştı.

Birinci basamak tedavi yanıtı PR olan 30 (%87,5) hastaya KİT uygulanmıştı. Dört (%10) hastaya BTKi, 1 (%2,50)'ine BCL2 inh. uygulanmıştı. Birinci basamak tedavi yanıtı SD ve PD

olan hastaların tamamına KİT uygulanmıştı. Birinci basamak tedavi yanıtı SD olan hastaların 6 (85,72)'sına KİT ve 1 (%14,29)'ine R-metilprednizolon uygulanmıştı. Birinci basamak tedavi yanıtı PD olan hastaların tamamına KİT uygulanmıştı.PR, SD, PD ve yan etki nedenli tedavi kesilen hastalarda R-CVP kullanma yüzdesi diğer hastalardan daha yüksek bulundu. Exitus olan hastalarda R-klorambusil kullanma yüzdesi diğer hastalardan daha yüksek bulundu. SD olan hastalarda R-metilprednizolon kullanma yüzdesi diğer hastalardan daha yüksek bulundu. (p<0,001, Tablo 17).

Akalabrutinib ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından geri ödemeye yeni alınması nedeniyle yanıt değerlendirme süresi optimal olmadığı için bu tedaviyi kullanan hasta grubunda yanıt değerlendirilemedi.

Tablo 17: Birinci basamak tedavi yanıtına göre kullanılan tedavi rejimleri

	1. basamak tedavi yanıtı							p
	Complete remisyon	Parsiyel remisyon	Stabil hastalık	Progresif hastalık	Yan etki nedenli tedavi stop	Yanıt değerlendirilemeden exitus	Yeni başlandığı için tedavi yanıtı değerlendirilemedi	
1. basamak tedavi rejimi (n=148)								
BR	40 (%51,95)	17 (%42,50)	5 (%71,43)	4 (%50,00)	1 (%16,67)	3 (%50,00)	1 (%25,00)	**<0.001** [a]
FCR	25 (%32,47)	9 (%22,50)	0 (%0,00)	1 (%12,50)	3 (%50,00)	1 (%16,67)	0 (%0,00)	
ObiVen	2 (%2,60)	1 (%2,50)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	
R-CVP	0 (%0,00)	5 (%12,50)*	1 (%14,29)*	1 (%12,50)*	1 (%16,67)*	0 (%0,00)	0 (%0,00)	
R-Venetoklaks	3 (%3,90)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	1 (%16,67)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	
Ibrutinib	2 (%2,60)	2 (%5,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	1 (%16,67)	0 (%0,00)	
Akalabrutinib	0 (%0,00)	1 (%2,50)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	3 (%75,00)*	
Klorambusil + Obinituzumab	5 (%6,49)	3 (%7,50)	0 (%0,00)	2 (%25,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	
R-Klorambusil	0 (%0,00)	1 (%2,50)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	1 (%16,67)*	0 (%0,00)	
R-Metilprednizolon	0 (%0,00)	0 (%0,00)	1 (%14,29)*	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	
R-Ibrutinib	0 (%0,00)	1 (%2,50)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	

*Nitel değişkenler sıklık (yüzde) ile özetlenmiştir. a Fisher-Freeman-Halton testi. İstatistiksel olarak önemli bulunan p değerleri kalın font ile gösterilmiştir. * İstatistiksel olarak farklı bulunan kategori.*

İkinci basamak tedavi yanıtı CR olan hastaların 6'sına (%27,28) KİT (BR, klorambusil, bendamustin + obinutuzumab) uygulanmıştı. 5(%22,73) hastaya BCL-2i temelli tedavi (R-venetoklaks veya venetoklaks), 10 (%45,46) hastaya ise BTKi temelli tedavi (ibrutinib veya R-ibrutinib) verilmişti. Bir (%4,55) hastada R-metilprednizolon kullanılmıştı.

İkinci basamak tedavi yanıtı PR olan hastaların 3'üne (%25,00) KİT uygulanmıştı. İki (%16,67) hastaya BCL-2i temelli tedavi (venetoklaks veya ObiVen), 6 (%50,00) hastaya ise BTKi temelli tedavi (ibrutinib) verilmişti. Bir (%8,33) hastada R-metilprednizolon kullanılmıştı.

İkinci basamak tedavi yanıtı SD olan hastaların tamamına BTKi temelli tedavi (ibrutinib veya R-ibrutinib) uygulanmıştı.

İkinci basamak tedavi yanıtı PD olan hastaların 2'sine (%50,00) KİT (BR veya FCR), 2'sine (%50,00) ise BTKi temelli tedavi (ibrutinib) verilmişti.

Tedavi yanıt gruplarına göre KİT, BTKi veya BCL-2 inhibitörü temelli tedavi kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,133, Tablo 18).

Tablo 18: İkinci basamak tedavi yanıtına göre kullanılan tedavi rejimleri

	2. basamak tedavi yanıtı							P
	Complete remisyon	Parsiyel remisyon	Stabil hastalık	Progresif hastalık	Yan etki nedenli tedavi stop	Yanıt değerlendirilemeden exitus	Yeni başlandığı için tedavi yanıtı değerlendirilemedi	
2. basamak tedavi rejimi (n=50)								
BR	4 (%18,18)	3 (%25,00)	0 (%0,00)	1 (%25,00)	0 (%0,00)	2 (%50,00)	0 (%0,00)	0,133 [a]
FCR	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	1 (%25,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	
ObiVen	0 (%0,00)	1 (%8,33)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	
R-Venetoklaks	4 (%18,18)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	1 (%20,00)	
Ibrutinib	9 (%40,91)	6 (%50,00)	1 (%50,00)	2 (%50,00)	1 (%100,00)	1 (%25,00)	0 (%0,00)	
Akalabrutinib	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	3 (%60,00)	
R-Metilprednizolon	1 (%4,55)	1 (%8,33)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	
R-Ibrutinib	1 (%4,55)	0 (%0,00)	1 (%50,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	

Venetoklaks	1 (%4,55)	1 (%8,33)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	
Klorambusil	1 (%4,55)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	1 (%25,00)	0 (%0,00)	
Klorambusil + Metilprednizolon	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	1 (%20,00)	
Bendamustin + Obinituzumab	1 (%4,55)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	0 (%0,00)	

Nitel değişkenler sıklık (yüzde) ile özetlenmiştir. a Fisher-Freeman-Halton testi.

OS sürelerini kıyasladığımızda IGHV mutasyonu varlığı (Şekil 6), Del17p pozitifliği (Şekil 7) ve birinci basamak tedavi rejimleri (Şekil 8 ve 9) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 19).

IGHV mutasyonu olmayan hastalarda ortalama sağkalım 108,2 ay (%95 GA:78,35-138,05; p:0,134), del(17p) pozitif olgularda ise 99,9 ay (%95 GA: 77,42-122,38; p:0,989) olarak hesaplanmıştır.

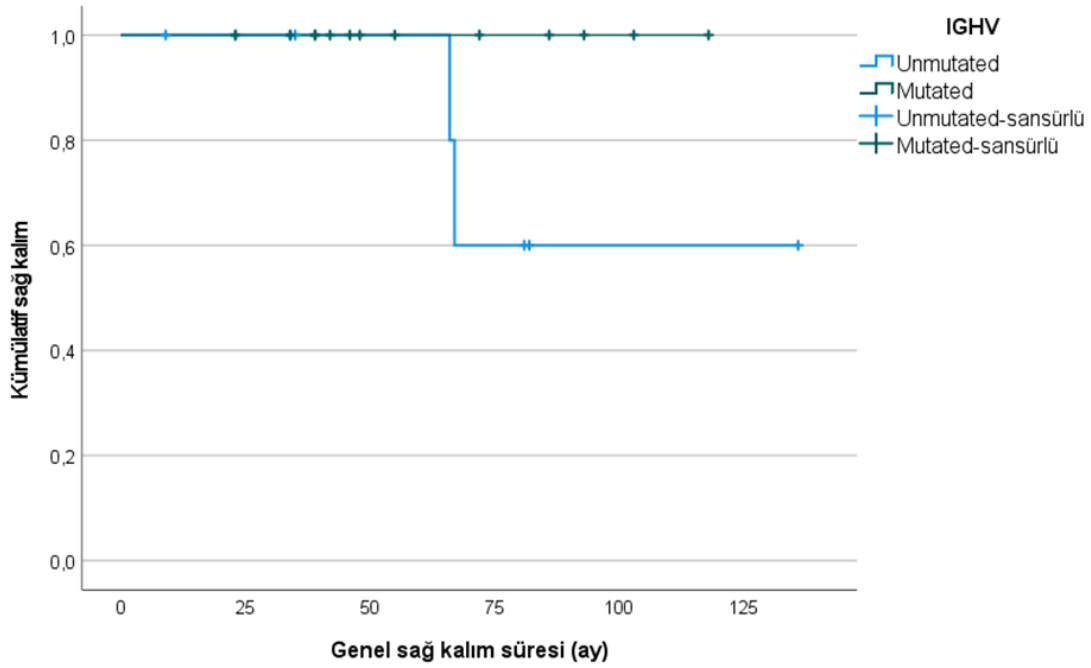
Birinci basamakta KİT uygulanan hastalarda ortalama sağkalım 125,8 ay, BTKi kullananlarda 112,2 ay olarak saptanmıştır (p>0,05). Venetoklaks temelli tedavi uygulanan hasta sayısı yetersiz olduğu için analiz yapılamamıştır. Ayrıca, Rituksimab ve Obinotuzumab içeren rejimler arasında obinituzumab alan hasta sayılarının yetersiz oluşu nedeniyle sağkalım açısından anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05).

Tablo 19: Genetik analiz, tedavi rejimlerine göre genel sağkalım süreleri karşılaştırması

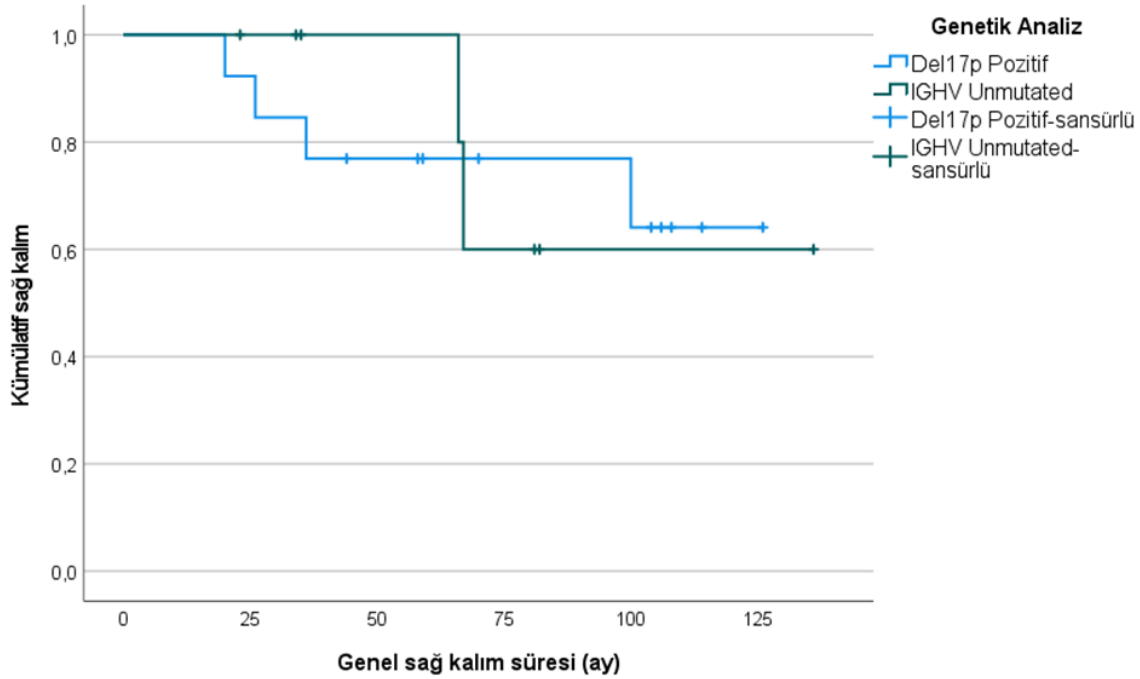
	Mortalite	Ortalama (%95 GA)	P
IGHV			
Mutasyon yok	2 (%22,22)	108,20 (78,35 - 138,05)	0,134
Mutasyon var	0 (%0,00)	N/A	
Genetik analiz sonucu			
Del17p Pozitif	4 (%30,77)	99,90 (77,42 - 122,38)	0,989
IGHV Unmutated	2 (%25,00)	108,20 (78,35 - 138,05)	
1. basamak tedavi rejimi			
KİT	44 (%32,84)	125,81 (112,86 - 138,77)	0,563
Brutonkinaz inhibitörü	2 (%20,00)	112,17 (85,19 - 139,15)	
Venetoklaks	0 (%0,00)	N/A	
1. basamak tedavi rejimi			
Rituksimab	42 (%33,33)	124,87 (111,56 - 138,18)	0,655
Obinotuzumab	3 (%23,08)	101,80 (77,00 - 126,61)	

Mortalite sıklık yüzde olarak verilmiştir. Sağ kalım süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanmıştır. p değerleri log rank testi ile elde edilmiştir.

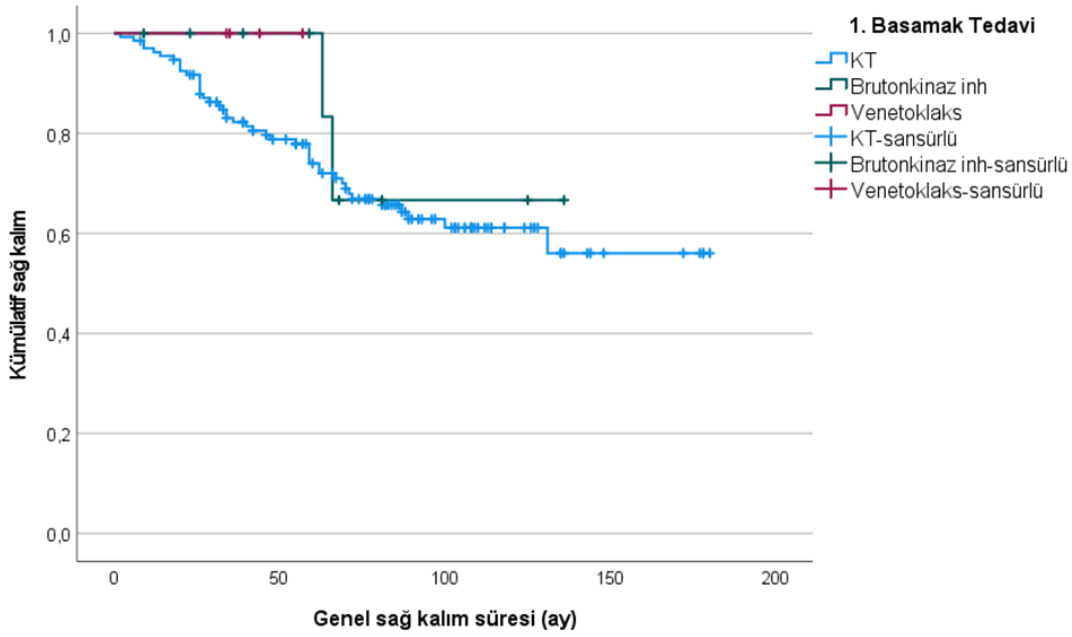
GA: Güven aralığı, N/A: Yetersiz vaka sayısı nedeniyle hesaplanamaz.



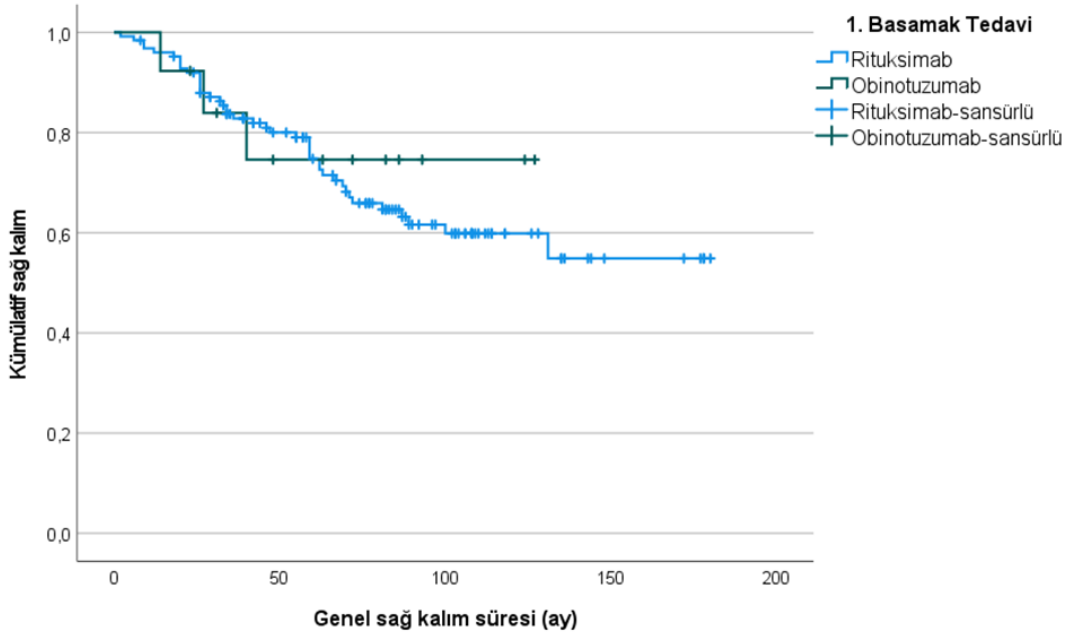
Şekil 6: IGHV mutasyonuna göre genel sağkalım eğrileri



Şekil 7: Del17p pozitifliği ve unmutated IGHV için genel sağkalım eğrileri



Şekil 8: Birinci basamak tedavi rejimine göre genel sağkalım eğrileri



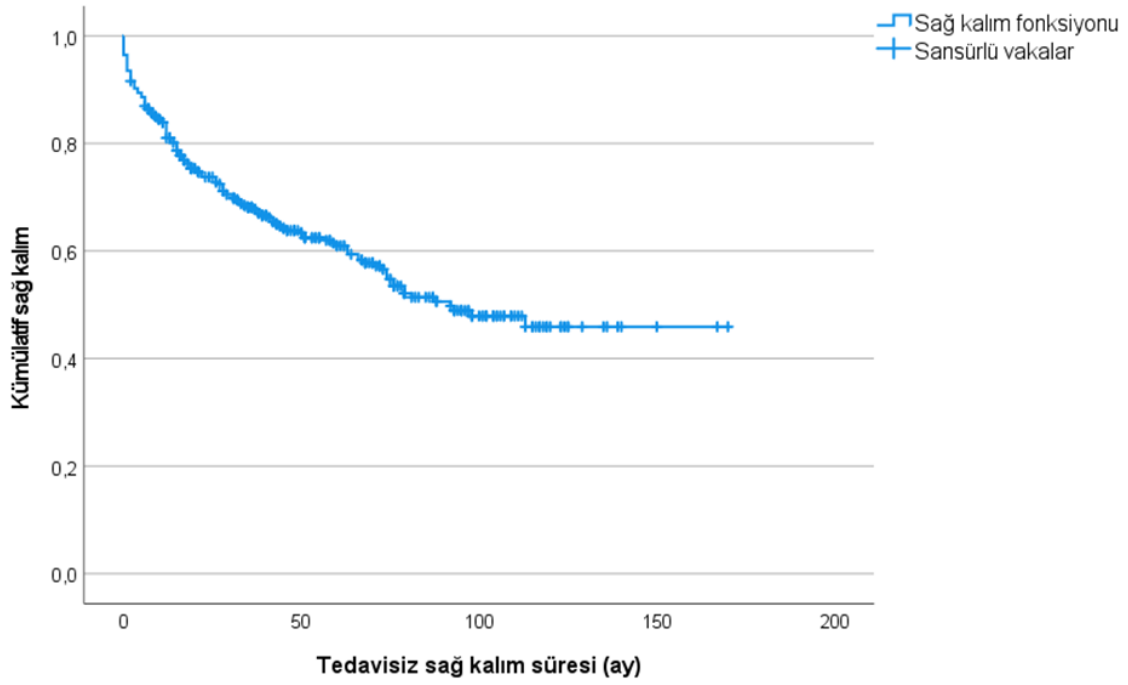
Şekil 9: Rituksimab ve obinotuzumab tedavileri için genel sağkalım eğrileri

TFS ortalaması 97,67 (%95 GA: 88,97- 106,37) ay olarak hesaplandı (Şekil 10). TFS sürelerini kıyasladığımızda IGHV mutasyonu varlığı (Şekil 11), Del17p pozitifliği (Şekil 12) ve birinci basamak tedavi rejimleri (Şekil 13 ve 14) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 20).

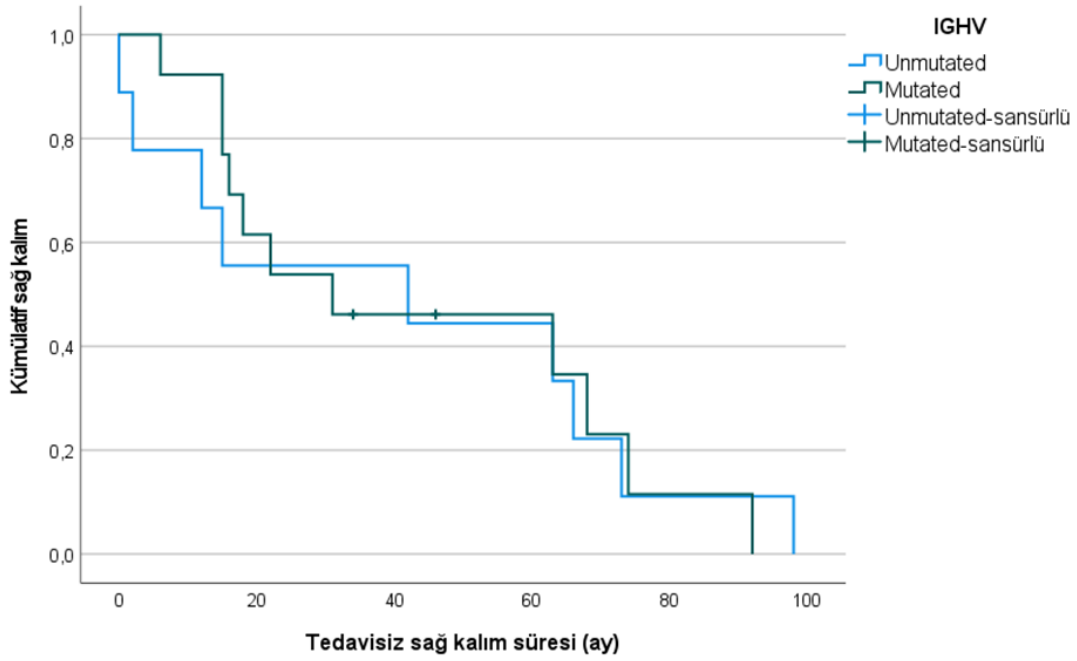
Tablo 20: Tedavisiz sağkalım süreleri ve genetik analiz, tedavi rejimlerine göre karşılaştırma sonuçları

	Tedavi	Ortalama (%95 GA)	P
Tüm hastalar	148 (%40,11)	97,67 (88,97 - 106,37)	-
IGHV			
Mutasyon yok	9 (%100,00)	41,22 (18,01 - 64,44)	0,898
Mutasyon var	11 (%84,62)	43,73 (26,55 - 60,92)	
Genetik analiz sonucu			
Del17p Pozitif	13 (%100,00)	22,08 (8,89 - 35,26)	0,111
IGHV Unmutated	8 (%100,00)	46,13 (22,16 - 70,09)	
1. basamak tedavi rejimi			
KİT	134 (%100,00)	23,87 (19,52 - 28,23)	0,106
Brutonkinaz inhibitörü	10 (%100,00)	41,40 (21,22 - 61,58)	
Venetoklaks	4 (%100,00)	10,50 (0,00 - 23,04)	
1. basamak tedavi rejimi			
Rituksimab	126 (%100,00)	21,85 (17,75 - 25,95)	0,075
Obinotuzumab	13 (%100,00)	38,00 (17,16 - 58,84)	

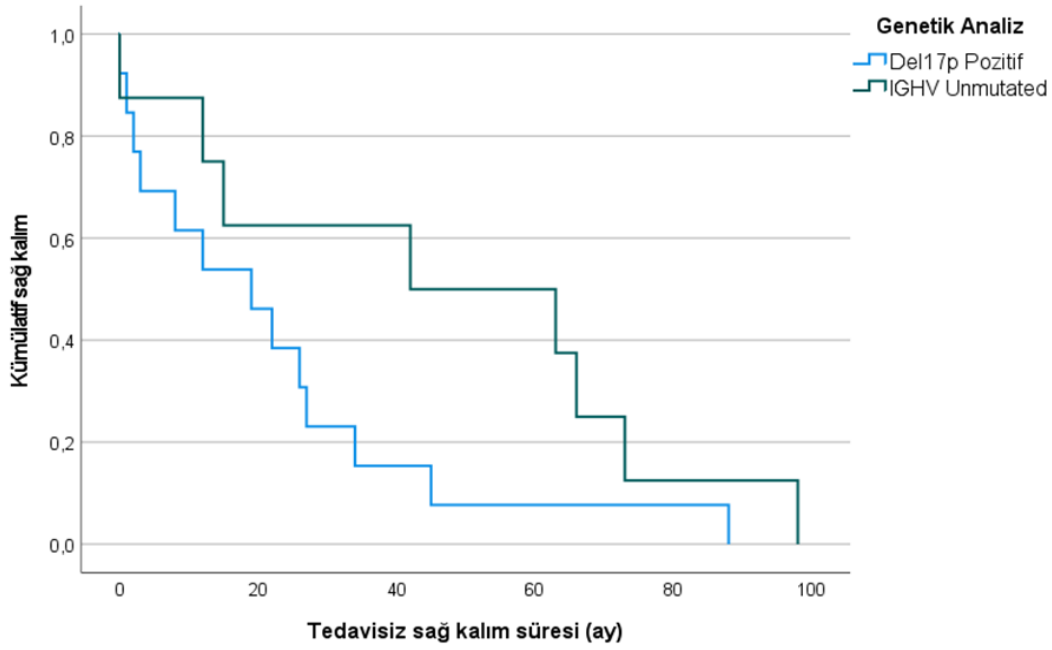
Mortalite sıklık yüzde olarak verilmiştir. Sağ kalım süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanmıştır. p değerleri log rank testi ile elde edilmiştir.
GA: Güven aralığı



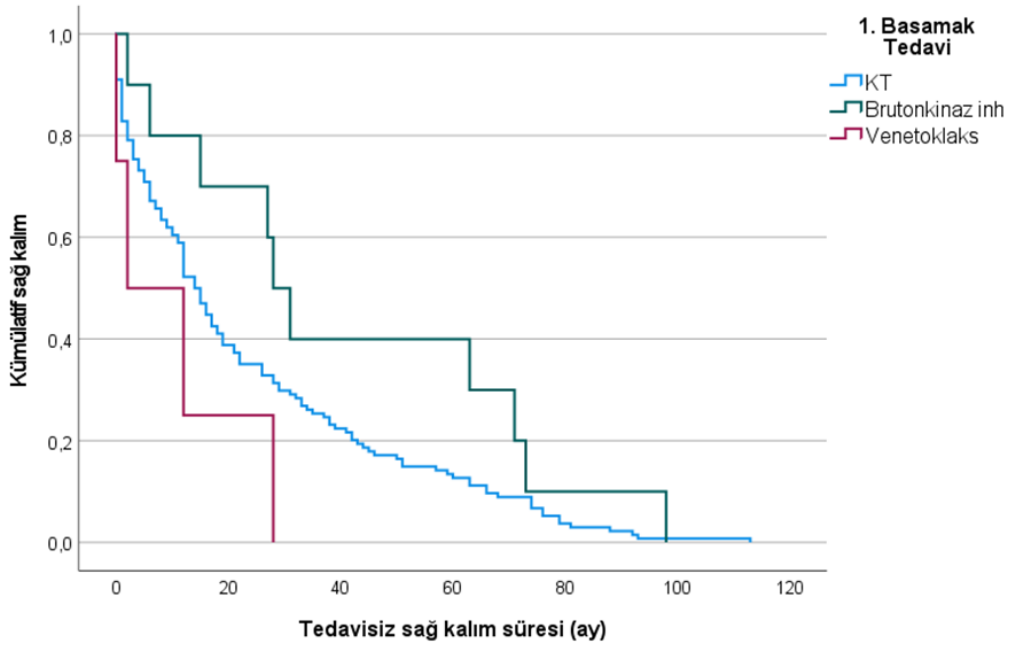
Şekil 10: Tedavisiz sağkalım eğrisi



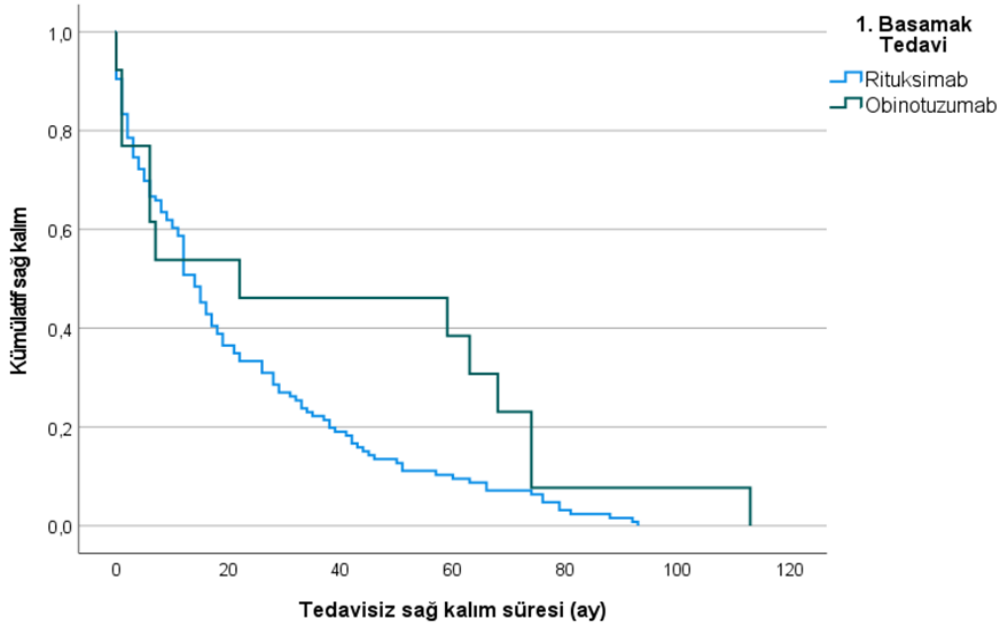
Şekil 11: IGHV mutasyonuna göre tedavisiz sağkalım eğrileri



Şekil 12: Del17p pozitifliği ve unmutated IGHV için tedavisiz sağkalım eğrileri



Şekil 13: Birinci basamak tedavi rejimine göre tedavisiz sağkalım eğrileri



Şekil 14: Rituksimab ve obinotuzumab tedavileri için tedavisiz sağkalım eğrileri

TTNT1 ortalaması 72,05 (%95 GA: 58,16 - 85,95) ay olarak hesaplandı (Şekil 15). Del17p pozitif olan hastalarda bu süre negatif olan hastalardan daha düşük bulundu (p=0,005, Şekil 16). (Tablo 21)

Tablo 21. TTNT 1 ve genetik analiz, tedavi rejimlerine göre karşılaştırma sonuçları

	2. basamak tedavi	Ortalama (%95 GA)	p
Tüm hastalar	50 (%33,78)	72,05 (58,16 - 85,95)	-
IGHV			
Mutasyon yok	2 (%22,22)	12,44 (8,38 - 16,51)	0,231
Mutasyon var	2 (%18,18)	45,46 (33,44 - 57,47)	
Del17p FISH sonucu			
Negatif	29 (%33,33)	70,06 (53,14 - 86,97)	**0,005**
Pozitif	10 (%71,43)	30,71 (11,81 - 49,62)	
1. basamak tedavi rejimi			
KİT	47 (%35,07)	72,75 (58,67 - 86,82)	0,529
Brutonkinaz inhibitörü	2 (%20,00)	13,60 (9,39 - 17,82)	
Venetoklaks	1 (%25,00)	23,00 (10,53 - 35,47)	
1. basamak tedavi rejimi			
Rituksimab	45 (%35,71)	73,29 (59,12 - 87,46)	0,388
Obinotuzumab	3 (%23,08)	21,88 (14,91 - 28,85)	

Tedavi sıklık yüzde olarak verilmiştir. Sağ kalım süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanmıştır. p değerleri log rank testi ile elde edilmiştir. İstatistiksel olarak önemli bulunan p değerleri kalın font ile gösterilmiştir. GA: Güven aralığı

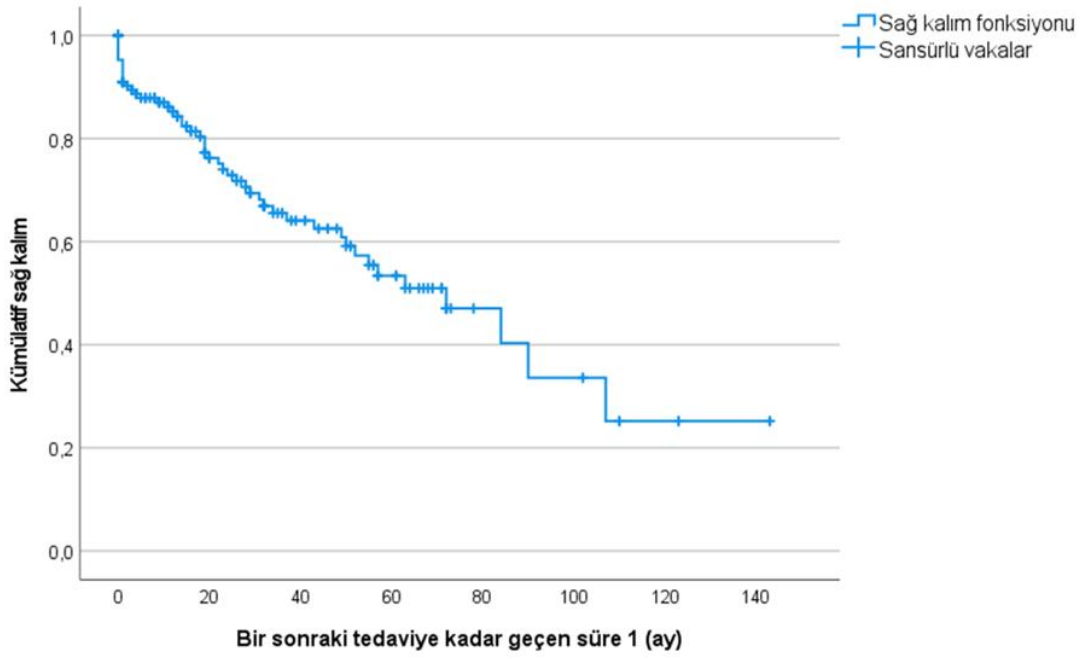
Kaplan–Meier yöntemiyle hesaplanan TTNT-1 süreleri arasında KİT rejimleri arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,0073) (Şekil 17) Medyan TTNT-1; BR ile 5 yıl, R-CVP ile 1 yıl ve FCR ile 8 yıl olarak hesaplanırken, diğer gruplarda medyan süreye ulaşılamamıştır (Tablo 22).

Tablo 22: 1. Basamak tedavi rejimleri TTNT1 sonuçları

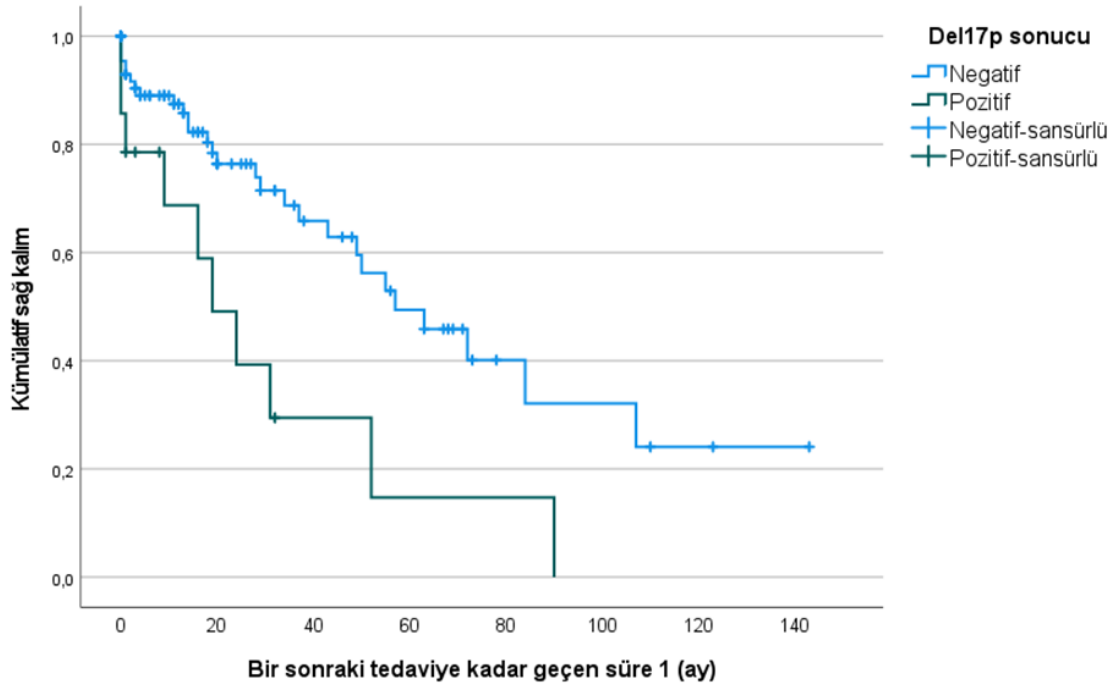
1. Basamak Tedavi Rejimi	%25 (Alt Çeyrek)	Std. Hata	%50 (Medyan)	Std. Hata	%75 (Üst Çeyrek)	Std. Hata
İbrutinib	-	-	-	-	2,0	1,862
BR	-	-	5,0	0,803	3,0	0,493
R-CVP	1,0	0,303	1,0	0,303	0,0	-
FCR	-	-	8,0	3,755	2,0	0,624
R-Venetoklaks	-	-	-	-	0,0	-
Genel	-	-	5,0	0,740	2,0	0,513

Test	Ki-kare (χ^2)	Serbestlik Derecesi (sd)	p değeri
Log-rank (Mantel–Cox)	19,287	7	0,007

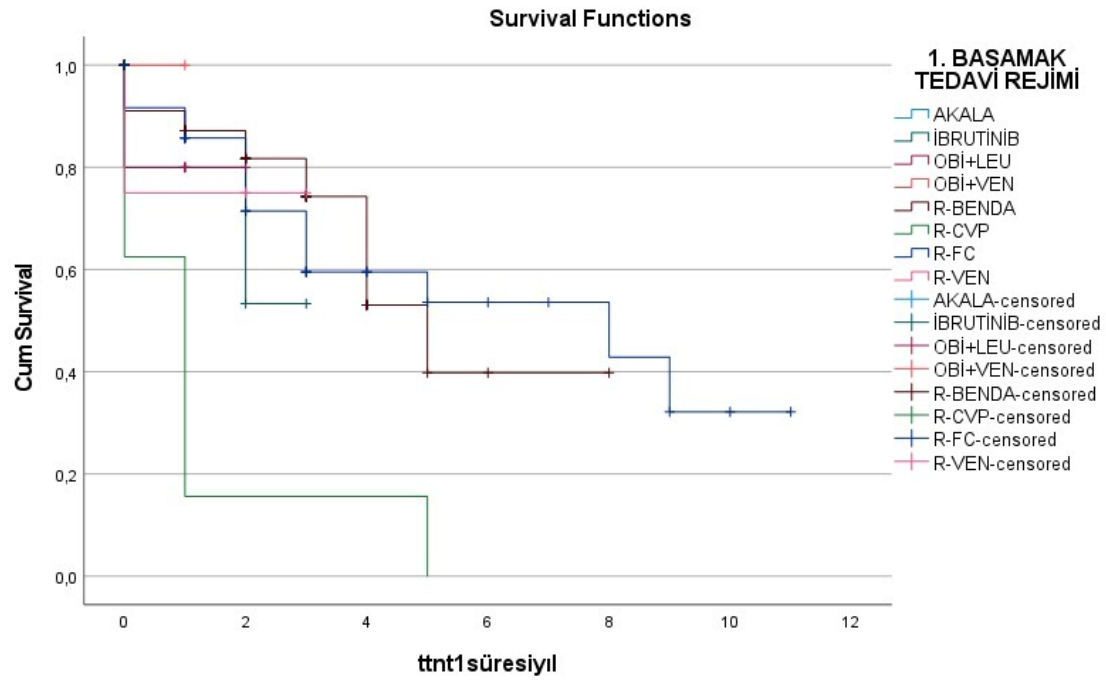
Not: Değerler yıl cinsindedir. '-' işareti ilgili yüzdelik değerin hesaplanamadığını göstermektedir.



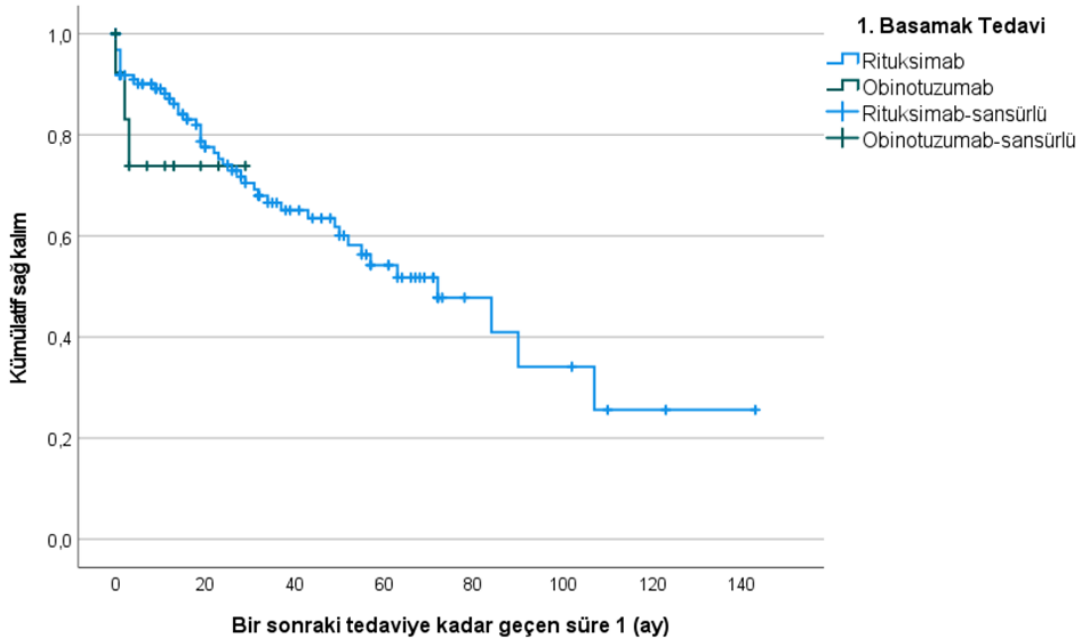
Şekil 15: TTNT 1 sağkalım eğrisi



Şekil 16: Del17p FISH sonucuna göre bir sonraki tedaviye kadar geçen süre 1 eğrileri



Şekil 17: Birinci basamak tedavi rejimine göre bir sonraki tedaviye kadar geçen süre 1 eğrileri



Şekil 18: Rituksimab ve obinotuzumab tedavileri için bir sonraki TTNT1 eğrileri

5. TARTIŞMA

KLL genellikle ileri yaşlarda görülen, erkeklerde biraz daha sık izlenen, yavaş seyirli bir hematolojik malignitedir (1,2,74). Çalışmamız 01.01.2015–15.04.2025 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH Hematoloji kliniği tarafından takip edilen toplam 369 KLL hastasını kapsamaktadır.

Çalışmamızda, merkezimizde izlenen KLL olgularının demografik ve klinik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi, hastalık seyri ve tedavi yanıtlarıyla ilişkili prognostik faktörlerin belirlenmesi ve bu değişkenlerin sağkalım ile nüks üzerine etkilerinin araştırılması planlanmıştır. Çalışmamızda OS, PFS, TFS ve TTNT analizleri yapılmıştır. Sağkalım verileri; ECOG performans skoru, IGHV mutasyon durumu, del(17p) varlığı, birinci ve ikinci basamak tedavi rejimleri, ayrıca anti-CD20 ajanların (Rituksimab ve Obinotuzumab) kullanımı gibi parametrelerle karşılaştırılmıştır. Bu parametreler arasındaki farkların istatistiksel olarak değerlendirilmesiyle, genetik ve klinik belirteçlerin hastalığın gidişatına ve tedavi yanıtına etkilerinin tartışılması amaçlanmıştır.

SEER DATA verilerine göre KLL'de tanı sırasındaki ortanca yaş 70 olup erkeklerde kadınlara göre daha fazla (1,9:1) görülmektedir (11). Eichhorst ve arkadaşlarının yaptığı derlemede Avrupa ülkelerinde ortanca tanı yaşı 72 olarak belirtilmiştir (4). Tian ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise tanı medyan yaşı 63 olarak bulunmuş ve erkek/kadın oranı 1,82 olarak bildirilmiştir (75). Çalışmamızda tüm hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 63,76 ±11,25 olarak hesaplanmıştır. Tedavi almayan hastaların tanı sırasındaki yaş ortalaması 65,41 ± 10,82 iken; tedavi alan hastalarda ise 61,30 ±11,45 bulunmuştur. Çalışmamızda KLL hastalarının ABD ve Avrupa ülkelerine göre daha erken yaşlarda tanı aldığı gösterilmiştir. Alshemmari ve ark. ile Hernández ve ark. çalışmasında erkek predominansı gösterilmiş olup; çalışmamızda da erkeklerde kadınlara göre sıklığı yaklaşık 1,3 kat bulunmuştur (76,77).

KLL'de sekonder malignite gelişim riski, genel popülasyona kıyasla belirgin şekilde artmış olup, bu durum hem altta yatan immün disregülasyon hem de uygulanan tedavilerin uzun dönem yan etkileriyle ilişkilendirilmektedir (78). Uluslararası çok merkezli HARMONY çalışmasında KLL hastalarında en sık görülen nonhematolojik sekonder maligniteler, non-melanom deri kanserleri %5, prostat kanseri %2,7, kolon kanseri %1,9 ve meme kanseri %1,7 olduğu görülmüştür (79). Araştırmamızda hastaların %7,59'unda sekonder malignite mevcuttu. Sekonder malignitesi olan hastaların %35,71'inde genitoüriner sistem maligniteleri, %28,57'sinde küçük hücreli dışı akciğer kanseri, %14,29'ünde cilt kanseri, %10,71'inde

gastrointestinal sistem malignitesi, %7,14'ünde meme kanseri ve %3,57'sinde glioblastoma multiforme tespit edilmiştir. Literatürde FCR tedavisi sonrası AML gelişimi bildirilmiş olup; bir hastamızda BR rejiminden 2 yıl sonra AML gelişimi gözlenmiştir (79).

InformCLL datasında 1462 hastadan elde edilen sonuçlara göre tedavi edilmemiş KLL hastalarından yaklaşık %94'ünün ECOG performans skoru 0–1 iken, relaps/refrakter olgularda bu oranın %89 olduğu bildirilmiştir (80). Çalışmamızda tanı anında %78,69 hasta ECOG 0-1 olup; %16,67 hasta ECOG 2 ve %4,64 hasta ECOG 3 idi. Mkhwanazi ve ark. tarafından yapılan bir meta analizde ECOG performans durumu potansiyel prognostik faktörler arasında değerlendirilmiş PFS/OS üzerinde etkili olabileceğini tartışılmış ancak ECOG'un bireysel bağımsız etkisi tam netleştirilmemiştir (5,81). Çalışmamızda ECOG performans durumu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup; ECOG 0 olan hastaların ortalama sağkalımı 164,3 ay iken, ECOG 2–3 grubunda bu süre 79,7 ay olarak saptanmıştır. ECOG 1 olan hastaların sağkalım süresi de ECOG 0 olan hastalardan daha düşük bulunmuştur (128,40 ay vs.164,30) (Şekil 4). Performans durumu kötüleştikçe sağkalımın belirgin şekilde kısaldığı görülmüştür. Tanı anında ECOG 2&3 olan hastalarda PFS süresi ise ECOG 0 olan hastalardan daha düşük bulunmuştur.

Mato ve ark. tarafından yapılan çalışmada, KLL hastalarında eşlik eden ek hastalıklar arasında en sık görülen %60 ile hipertansiyon iken, artropatiler %22, diyabet %20 ile bunu takip etmiştir (80). Araştırmamızda %82,38 hastada en az bir eşlik eden komorbid durum mevcuttu. Hipertansiyon %50,6 ile ilk sırada iken; Hiperlipidemi %34 ve Diabetes mellitus %33 olup diğer sık görülen hastalıklardı.

Lee JS ve ark. ile Çağlıyan ve ark.nın yaptığı iki farklı çalışmada B semptomu varlığı %20–25 oranında bildirilmiş olup (82,83); çalışmamızda ise %35,5 oranında saptanmıştır. Aslan ve ark. çalışmasında B semptomu olan hastalarda OS 77,1 ay, semptom olmayanlarda ise 119,4 ay olarak saptamıştır (84). Çalışmamızda, B semptomu olan hastalarda ortalama sağkalım 118,5 ay, semptomsuzlarda ise 142,9 ay olarak hesaplanmıştır. B semptomu varlığı sağkalımı olumsuz etkilemiştir.

Otoimmün komplikasyonlar açısından Mayo Clinic'te yapılan çalışmada (85) %4,3 hastada otoimmün sitopeni görülürken, Moreno ve ark. 960 olguluk serilerinde (86) otoimmün sitopeni oranını %7, Vitale ve ark. ise (87) hedefe yönelik ajanların da değerlendirildiği geniş derlemelerinde %8 oranında bildirmiştir. Çalışmamızda %11,9 hastada en az bir otoimmün komplikasyon geliştiği izlendi. En sık gözlenen tablolar %5,4 ile OİHA ve otoimmün trombositopeni idi. Bir hastamızda saf eritrosit aplazisi ve diğer bir hastamızda da Evans sendromu saptandı. Çalışmamızda Hashimato tiroiditi ve pernisiyoz anemi hastalarının

otoimmün olaylara dahil edilmesi nedeniyle sıklığı, literatürde bildirilen %4–10 aralığındaki orandan biraz daha yüksek bulunmuştur.

Mayo Clinic'te yapılmış bir çalışmada (85) KLL hastalarında otoimmün hadise varlığı OS üzerinde etkili bulunmamıştır olup; Hodgson ve ark. tarafından yapılan bir çalışma sonuçları da bunu destekler niteliktedir (88). Bizim çalışmamızda da otoimmün hadiseler ile genel sağkalım verileri literatüre uygun bulunmuştur. Bu sonuçlar, otoimmün sitopenilerin, hastalığın agresif klonuna bağlı kemik iliği yetmezliğiyle seyreden tablonun aksine, KLL'nin yol açtığı immün düzensizlikten kaynaklanan ve immünomodülatör tedavilerle yönetilebilir nitelikteki ikincil bir komplikasyon olduğu tezini desteklemektedir.

Binet evrelemesi KLL'de prognostik değeri yüksek bir klinik sınıflama olup, Binet A evresindeki hastalar genellikle asemptomatik seyirli ve uzun sağkalımlıdır. Binet B ve C evreleri ise kötü prognozla ilişkilidir (89). Almanya'da yapılmış olan 724 olguluk seride (90) Binet A/B/C oranları sırasıyla %77/%13/%5, Demir ve ark.nın çalışmasında sırasıyla (91) %51,8/%37,7/%10,5 ve Pektaş ve ark.nın 178 hastalık serisinde ise (92) %59,1/%29,5/%11,4 olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda tanı anındaki Binet evreleme dağılımı, hastaların %50,9'unun Binet A, %41,5'inin Binet B ve %7,6'sının Binet C olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, KLL'nin büyük çoğunluğunun erken evrede tanı aldığına işaret etmektedir. Çalışmamızda tedavi endikasyonu gelişen hastalarda ise; tedavi öncesi %2,04 hasta Binet A, %42,86 hasta Binet B ve %55,10 hasta Binet C idi. Binet evresine göre sağkalım analizlerine bakıldığında ise Weide ve ark. ile Rhodes ve ark.tarafından yapılan çalışmalarda (90,93); OS verileri benzer olup Binet A/B/C için yaklaşık 14/9/8 yıl, Aslan ve ark.nın çalışmasında (84) ise Binet A için 11,4 yıl ve Binet C için 5,3 yıl bildirildiği görülmektedir. Çalışmamızda da Binet C evresinde ortalama sağkalım 6,3 yıl (76,4 ay) ile belirgin şekilde daha düşük olup, Binet A ve B sırasıyla 11,7 yıl (141,2 ay) ve 11,2 yıl (134,6 ay) ile birbirine benzer bulunmuştur.

Rai evreleme sistemi; fizik muayene bulguları ve tam kan sayımı parametrelerini kullanarak, hastalarda tedavi gereksinimini belirlemede yol göstericidir. Pektaş ve ark.nın yaptığı çalışmada (92) Rai evre 0,1,2,3,4 sırasıyla %51,7/%8,5/%23,9/%11,9/%4 bildirilmiştir. Çalışmamızda Rai sınıflamasına göre hastaların evresi ise 0,1,2,3,4 için sırasıyla %21,1/ %44,7/%21,7/%8,9/%3,5'i olarak belirlenmiştir. Rai evresi açısından Serel ve ark. (94) ortalama sağkalımı evre 0–2'de 130–140 ay, ileri evrelerde ise 83–118 ay arasında rapor ederken; bizim serimizde de benzer şekilde Rai 3–4 hastalarda sağkalımın 76,6 ay (6,3 yıl) ile daha kısa, erken evrelerde (Rai 0–2) ise 101–147 ay arasında değiştiği ve erken evrelerin kendi aralarında benzer olduğu görülmüştür.

KLL'de prognozun öngörülmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, sitogenetik ve moleküler bozukluklar önemli rol oynamaktadır. Özellikle 11q ve 17p kromozom delesyonları, TP53 genindeki mutasyonlar ile IGHV mutasyon durumu, hastalığın biyolojik davranışını ve tedaviye yanıt olasılığını belirleyen temel genetik belirteçlerdir (95). İsveç'te 1053 hastada yapılan bir çalışmada del 17p pozitifliği hastaların %15 inde saptanmış iken; Mahmood ve arkadaşları 130 KLL hastasında yaptıkları bir çalışmada %18,5 hastada del 17p pozitifliği saptamıştır (96,97). CLL-IPI çalışma grubu ve CLL10 çalışmasında ise, del(17p) sıklığı %5–10, del(11q) %10–20 ve IGHV mutasyon oranı %35–45 arasında bildirilmiştir. (61,98). Çalışmamızda 115 hastada del(17p) incelenmiş olup; %12,17 oranında pozitif bulunmuştur. Del(11q) toplam 21 hastada değerlendirilmiş, olguların %14,29'unda pozitif sonuç elde edilmiştir. IGHV mutasyon analizi 22 hastada yapılmış ve değerlendirilen hastaların %59,09'unda mutasyon varlığı gösterilmiştir. IGHV mutasyon analizi ve FISH paneli gibi ileri düzey genetik testler, kliniğimizde rutin tanı aşamasında değil, yalnızca tedavi endikasyonu gelişen olgularda bakılmıştır.

Laboratuvar parametrelerine bakıldığında Serel ve ark çalışmasında lökosit ortalama değeri 37 $\times 10^3$ /mm³, mutlak lenfosit ortalama değeri 31 $\times 10^3$ /mm³ olup; Demir ve arkadaşlarının çalışmasında ise lökosit ortalama değeri 44 $\times 10^3$ /mm³ve lenfosit 34 $\times 10^3$ /mm³ olarak saptanmıştır (91,94). Bizim çalışmamızda ise; lökosit ortalama değeri 38,14 ± 52,74 $\times 10^3$ /mm³ ve lenfosit 30,42 ± 48,53 $\times 10^3$ /mm³ olduğu görülmüştür.

Kanda monosit düzeyinin yükselmesi, KLL hücrelerinin yaşamını sürdürmesini ve çoğalmasını destekleyerek klinik açıdan kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Friedman ve ark. dolaşımdaki monositlerin lenf nodları, dalak ve kemik iliğinde KLL ile ilişkili makrofaj popülasyonuna katkıda bulunabileceğini belirtmiş ve monosit ve makrofajların KLL hücreleri için koruyucu nitelikte davranması nedeniyle monositozun klinik sonuçların daha kötü seyretmesini öngörebileceğini vurgulamıştır (99). Aynı çalışmanın Mayo kohortunda tanı anındaki mutlak monosit sayısı 0 ile 23,72 × 10^3/mm³ arasında değişmiş olarak hesaplanırken; Duke/VA kohortunda ise bu değer 0 ile 7,63 × 10^3/mm³ arasında değiştiği saptanmıştır (99). Bizim çalışmamızda ise ortalama monosit değerinin tanı anında 0,73 ± 0,77 10^3/mm³ iken tedavi alan hastalarda tedavi öncesi 2,87 ± 7,22/mm³ olduğu görülmüştür. Çalışmamızda monosit düzeyinin, tek değişkenli Cox regresyon analizinde mortalite riski ile anlamlı bir ilişki göstermesine rağmen, çok değişkenli analiz modeline dahil edildiğinde prognostik anlamlılığını kaybettiği saptanmıştır.

Literatürde LDH ve β2-mikroglobulin düzeyleri, KLL'de tüm evrelerde hastalık yükü ve prognoz göstergesi olarak tanımlanmıştır. Gentile ve ark. β2-mikroglobulin düzeyinin TFS öngördüğünü ve ≥ 2.4 mg/dL düzeyinin kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir (100,101). Mkhwanazi ve ark. tarafından yapılan sistematik derleme ve meta-analizde, KLL hastalarında LDH, β2-mikroglobulin ve WBC düzeylerinin prognostik öneminin olduğunu göstermiştir (81). Kohortumuzda tedavi alan hastalarda LDH, β2-mikroglobulin, WBC, lenfosit ve monosit düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda, hemoglobin, hematokrit, albümin ve trombosit değerleri tedavi almayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksekti. Verilerimiz Sagatys ile ark. tarafından yapılan çalışma ile uyumlu bulunmuştur (102). Kohortumuzda KLL hastalarının sağkalım analizinde yer alan laboratuvar verilerinden çok değişkenli cox regresyon analizi yapıldığında düşük hemoglobin (HR: 0,795; %95 GA: 0,723- 0,875) ve yüksek üre düzeyi (HR: 1,026; %95 GA: 1,013- 1,038) artmış mortalite riski ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur.

Pektaş ve ark. (92) tarafından yapılan çalışmada 178 hastanın %30,7'sinde splenomegali saptanırken, Basabaeen ve ark. (103) 110 hastada %47,27 yaygın lenfadenopati ve %49,1 oranında splenomegali saptamıştır. Çalışmamızda tedavi öncesi en büyük lenfadenopati boyutu ortalaması 45,82 ± 31,35 mm iken, tedavi sonrası bu değer 18,78 ± 23,84 mm bulunmuştur. Tedavi öncesi splenomegali %74,62 hastada saptanırken, tedavi sonrası splenomegali %43,08 hastada saptanmıştır. Lenfadenopati boyutunun ve splenomegali yüzdesinin tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düştüğü görülmüştür. Uygulanan kemoterapi rejimine göre lenf nodu boyutunda gerileme değişkenlik göstermektedir. Pektaş ve ark. çalışmasında splenomegalisi olan KLL hastaların median OS 39 ay olarak bulunmuş olup; splenomegalinin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (92). Çalışmamızda da tanı anında splenomegali olan hastalarda sağ kalım süresi, olmayan hastalardan daha düşük bulunmuştur (126,1 ay vs. 138,0 ay).

RT, KLL hastalarının yaklaşık %2–10'unda izlenen, hastalığın DLBCL veya daha nadir olarak HL fenotipine dönüşümüyle karakterize agresif bir klinik tablodur (55,59). Hampel ve ark. tarafından 3347 KLL hastasında yapılan çalışmada RT %4,6 hastada gözlenmiştir (104). Çalışmamızda %2,70 hastada takip sırasında RT izlenmiş olup; üç hastanın DLBCL tanısı aldığı, 1 hastada ise HL, klasik tip geliştiği görülmüştür.

Demir ve ark. yaptığı araştırmada, 114 KLL hastasının 53'üne (%46,5) tedavi başlandığı; bu olguların %34'ünde B semptomlarının, %23'ünde kemik iliği yetersizliği bulgularının, %17'sinde lenfadenopati progresyonunun ve %6'sında ise immün sitopeninin tedavi endikasyonu oluşturduğu bildirilmiştir (91). Kliniğimizde tedavi endikasyonları iwCLL kriterlerine göre belirlenmektedir. Çalışmamızda tüm hastaların %40'ına en az bir basamak

tedavi verilmiştir. %66,22 hastanın bir basamak, %25 hastanın 2 basamak, %7,43 hastanın 3 basamak ve %1,35 hastanın da 4 basamak tedavi aldığı görülmüştür. Çalışmamızda birinci basamak tedavi için en sık endikasyonlar: progresif kemik iliği yetersizliği (%55,41) ve B semptomları (%46,62) şeklindeyken; ikinci basamak tedavi için en sık endikasyonlar: progresif kemik iliği yetersizliği (%46) ve LDT 6 aydan kısa (%42) olmasıydı.

Son yıllarda KLL tedavisinde KİT'e alternatif olarak hedefe yönelik ajanların klinik kullanıma girmesiyle tedavi seçenekleri önemli ölçüde genişlemiştir. Güncel çalışmalarda KLL'nin ilk basamak tedavisinde, sürekli BTKi tedavileri ile süreli tedavi olarak venetoklaks+obinutuzumab (BCL2i) rejimlerinin, klasik KİT'lere kıyasla anlamlı PFS ve OS üstünlüğü sağladığı gösterilmiştir (69). InformCLL datası 2015-2019 yılları arasında takip edilen 854 kişinin birinci basamak ve 605 kişinin relaps/refrakter grupta olduğu toplamda 1459 hastanın dahil edildiği çalışmada; en sık tercih edilen tedavi ibrutinib (BTKi) olmuş (birinci basamakta %45, relaps/refrakter grupta %49), bunu KİT izlemiştir (sırasıyla %43 ve %20) (80). Ülkemizde yapılan Çağlıyan ve ark. nın çalışmasında tedavi gören hastaların tamamının KİT aldığı görülürken; Pektaş ve ark. çalışmasında %72,6 hasta KİT almıştır (83,92). BR'nin en sık kullanılan rejim olması, ülkemizde KİT'in son yıllara kadar ilk basamakta tercih edildiğini göstermektedir. Çalışmamızda birinci basamak tedavi için hastaların %88,5'i KİT rejimleri (BR, FCR, R-CVP, klorambusil bazlı kombinasyonlar) ile tedavi edilirken, geri kalan hastalar hedefe yönelik tedaviler almıştır. İkinci basamak tedavi için en sık tercih edilen tedavi rejimlerinin ibrutinib (BTKi) (%40) ve 2. sırada BR (%20) olduğu görülmüştür.

Gerçek yaşam koşullarında, ülkemiz gibi Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) düzenlemeleriyle ilaç erişiminin sınırlandığı sistemlerde, tüm hastalarda yeni ajanlara ulaşım her zaman mümkün olmamaktadır. Klinik pratiğimizde, birinci basamakta KİT rejimleri geçtiğimiz iki yıla kadar en ulaşılabilir tedavi seçenekleri arasında yer almıştır. Dolayısıyla, güncel kılavuzlar yeni ajan temelli yaklaşımları ön plana çıkarsa da ülkemiz koşullarında ilaç erişimi, geri ödeme politikaları ve klinik gereklilikler, tedavi seçiminde belirleyici olmaya devam etmektedir. Bu yönüyle bizim çalışmamızda da diğer ulusal veriler gibi KİT oranlarının yüksek olması bu nedenledir. Çalışmamız, kılavuz önerileri ile günlük pratik arasındaki farklılıkları yansıtan gerçek yaşam verisi niteliği taşımaktadır.

İsveç'te 2007-2013 yılları arasında takipli KLL hastalarında yapılan çalışmada medyan OS 58 ay olarak saptanmış olup; çok değişkenli analizde hem PFS hem de OS, uygulanan tedavi yöntemi, sitogenetik özellikler, performans durumu, cinsiyet ve yaş ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (96). 2024'te yayınlanan 880 KLL hastasında yapılan çalışmada ise medyan OS 134,4 ay olarak saptanmıştır (95,96). ALLIANCE çalışmasında, IGHV

durumundan bağımsız olarak BTKi alan KLL hastalarında medyan PFS, KİT tedavisi uygulanan gruba kıyasla belirgin derecede daha uzun olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, iki tedavi kolu arasında OS açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (105). Kohortumuzda medyan OS süresi 134,28 ay (%95 GA: 125,96- 142,60) olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda tedavi temelli analizde KİT alan hastalarda sağkalım 125,81 ay, BTKi alanlarda 112,17 ay olarak hesaplanmıştır. BCL2i kullanan grupta hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle sağkalım süresi değerlendirilememiştir. İmmunoterapi olarak rituksimab alan hastalarda 124,87 ay sağkalım gösterirken, obinotuzumab alanlarda bu süre 101,80 ay olarak hesaplanmıştır. Sağkalım süreleri arasında da istatistiksel anlamlı fark bulunmamasına rağmen, KİT ve rituksimab temelli yaklaşımların daha yüksek sağkalım süreleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda BTKi ve BCL2i kullanan hasta sayısının az olması nedeniyle literatürden farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Weide ve ark. yaptığı çalışmada daha kısa sağkalımla ilişkili başlıca prognostik faktörler; aktif hastalık varlığı, tanı anında ileri evre, düşük performans durumu ve anti-CD20 monoklonal antikor içermeyen tedavi uygulanması olarak saptanırken (90); kohortumuzda sağkalım en çok ECOG, hastalık aktivitesi ve evresiyle ilişkili bulunmuştur. Cinsiyet, komorbidite, sekonder malignite, otoimmün olay varlığı ve tedavi alıp almama durumu OS üzerinde anlamlı fark yaratmamıştır.

OS sürelerini kıyasladığımızda IGHV mutasyonu varlığı (Şekil 6), Del17p pozitifliği (Şekil 7) ve birinci basamak tedavi rejimleri (Şekil 8 ve 9) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 19). IGHV ve del(17p) gibi genetik belirteçler literatürde prognostik açıdan belirleyicidir; ancak örneklemimizde bu alt gruplardaki hasta sayısının düşük olması, anlamlı fark saptanmamasına neden olmuş olabilir. Del(17p), TP53 ve IGHV mutasyon durumu gibi, KLL'nin prognozunu ve kemoterapiye dirençliliğini gösteren en güçlü genetik faktörlerin literatürdeki belirleyici rolü tartışmasızdır (1,106).

Hallek ve ark. tarafından yapılan KLL hastalarında PFS süreleri çalışmasında, Karnofsky indeksi, mutlak lenfosit sayısı, trombosit sayısı, hemoglobin düzeyi, lenfadenopati sayısı, önceden uygulanan tedavi, serum LDH, β2 mikroglobulin ve Timidin Kinaz düzeylerinin PFS'yi önemli ölçüde öngördüğü bulunmuştur. Cox regresyon modelinde ise bu parametrelerden yalnızca serum β2 mikroglobulin, Karnofsky indeksi, trombosit sayısı ve serum Timidin Kinaz düzeyleri PFS üzerinde bağımsız etki sağlamıştır (107). Çalışmamızda tedavi alan 148 hastanın %36,49'unda progresyon izlenmiş olup; yapılan tek değişkenli Cox regresyon analizinde tanı yaşı, ECOG performans durumu, serum LDH düzeyi, WBC ve lenfosit sayısı ile MCV değerlerinin hastalık progresyonu ile anlamlı ilişkili olduğu

saptanmıştır. Bu değişkenler çok değişkenli modele dahil edildiğinde ise yalnızca ECOG performans durumu ve tedavi öncesi lenfosit sayısı progresyonla bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Ortalama PFS süresi 83,15 (%95 GA: 71,36- 94,94) ay olarak hesaplanmış (Şekil 5)

CLL10 çalışmasında BR ve FCR rejimleri karşılaştırılmış; medyan PFS BR grubunda 41,7 ay (95% GA 34,9–45,3), FCR grubunda ise 55,2 ay (95% GA ulaşılamadı) olarak bildirilmiştir (HR = 1,64; %90 GA 1,31–2,06) (98). Uludağ Üniversitesi'nde yapılan araştırmada FCR tedavisi alan hastaların medyan PFS süresi 37,5 ay, OS süresi 54,5 ay olarak; BR alan hastalarda ise PFS ve OS süreleri 27 ay olarak bulunmuştur (108) Lansigan ve ark. çalışmasında KİT ve BTKi uygulanan hastalarda medyan PFS sırasıyla 39 ay ve 51 ay olarak hesaplanmıştır (109). Alshemmari ve ark. çalışmasında kemoterapi ve immünoterapi alanlarda, BTKi alanlara kıyasla daha yüksek bir medyan PFS gözlemlemiştir. (BTKi alanlarda medyan PFS 42 ay [95% CI: NA-NA] idi) (76). Bizim kohortumuzda ise FCR tedavisi verilen hastalarda medyan PFS 88,8 ay, BR grubunda ise 63,6 ay olarak saptanmıştır. KİT ve BTKi karşılaştırılması sayı azlığı nedeniyle yapılamamıştır.

KLL hastalarında mortalite nedenlerinin heterojen olduğu bildirilmektedir. Wang ve ark. 1274 hastalık geniş bir kohortta, ölüm oranı %22,4 olup; ölümlerin %34,6'sının KLL progresyonuna, %16,4'ünün ikinci malignitelere, %5,6'sının enfeksiyonlara bağlı olduğu ve %22,7'sinin ise bilinmeyen nedenlerden kaynaklandığı bildirmiştir (110). Bizim çalışmamızda ise ölüm nedenleri ayrıntılı olarak belirlenememiş olmakla birlikte, çalışma sonlandırıldığı tarihte hastaların %23,58'inin öldüğü belirlenmiştir. Tedavi alan hastalarda mortalite oranı %31,1; tedavi almayan grupta ise %18,6 olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda ölüm nedeni kayıtlı olan toplam 21 hastada, 5 (%23,8) hasta KLL progresyonuna bağlı olarak, 10 (%47,6) hasta başta COVID-19 pnömonisi olmak üzere enfeksiyon nedeniyle, 4 (%19,0) hasta sekonder malignite ile ilişkili olarak kaybedilmiştir. Bunlara ek olarak, bir hastada miyokard enfarktüsü, diğer bir hastada ise subdural hematom nedeniyle ölüm gerçekleştiği sistem kayıtlarından tespit edilmiştir.

Pektaş ve arkadaşları 178 KLL hastasının retrospektif analizinde ileri Binet evresi, splenomegali varlığı, pozitif direkt Coombs testi, 17p delesyonunun bulunması, trombositopeni ve yüksek kreatinin, lökosit ve lenfosit düzeylerinin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (92). Çalışmamızda yapılan tek değişkenli Cox regresyon analizinde mortalite ile tanı yaşı, ECOG performans durumu, B semptomu varlığı, splenomegali, lenf nodu boyutu, ileri evre hastalık (Binet C, Rai 3–4) ve bazı laboratuvar parametreleri (LDH, WBC, lenfosit, monosit, Hemoglobin, Hematokrit, MCV, üre, kreatinin, ürik asit, albümin, GFR) arasında

anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak bu parametreler çok değişkenli modele dahil edildiğinde, ECOG performans durumu, tanı anındaki maksimum lenf nodu boyutu, düşük hemoglobin düzeyi ve yüksek kan üre düzeyi artmış mortalite riski ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur.

Levi ve ark. yaptığı çok merkezli bir çalışmada KLL tanı anından ilk tedaviye kadar geçen süre medyan 29,4 ay idi. BTKi tedavisi verilen grup ile KİT alan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (111). Bizim çalışmamızda TFS medyan süre 97,67 ay (%95 GA: 88,97–106,37) olarak hesaplanmıştır. TFS sürelerini kıyasladığımızda IGHV mutasyonu varlığı (Şekil 11), Del17p pozitifliği (Şekil 12) ve birinci basamak tedavi rejimleri (Şekil 13 ve 14) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 20). Literatürde, IGHV mutasyon durumu ve hücre proliferasyon hızının özellikle TFS üzerinde belirleyici olduğu, IGHV mutasyonsuz hastalarda daha erken tedavi gereksinimi geliştiği bildirilmiştir (112). 2024 yılında yayınlanan Aslan ve ark. çalışmasında tanı anında B semptomlarının varlığı, Rai evresinin birin üzerinde olması, Binet evre B ve C, kemik iliğinde diffüz lenfosit infiltrasyonu, LDH ve β2 mikroglobulin düzeylerinin normal üst sınırın üzerinde olması ile CD38 pozitifliği hem TFS hem de OS sürelerini anlamlı olarak kısalttığını saptamışlardır (84). Çalışmamızda IGHV mutasyonlu ve mutasyonsuz olguların ortalama TFS süreleri sırasıyla 43,7 ay ve 41,2 ay olarak hesaplanmıştır. IGHV çalışılan hasta sayımızın yetersizliği nedenli literatürden farklı sonuçlar bulunmuştur. Del(17p) pozitif hastalarda tedavisiz dönem daha kısa (22,1 ay) olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Del(17p) pozitif olgularda TFS'nin kısa olması, bu genetik bozukluğun erken tedavi gereksinimiyle ilişkili olduğunu düşündürür.

IGHV mutasyon durumu, TTNT üzerinde belirleyici rol oynamaktadır; özellikle unmutated IGHV KLL hastalarında median TTNT'nin daha kısa olduğu gösterilmiştir (113). Çalışmamızda da TTNT süresi 72,05 ay olarak hesaplanmıştır. IGHV mutasyon durumuna göre değerlendirildiğinde, mutasyonu olanlarda ortalama TTNT süresi 45,46 ay (%95 GA: 33,44–57,47) olarak; mutasyonu olmayan hastalarda ise 12,44 ay (%95 GA: 8,38–16,51)ile daha kısa bulunmuştur. Bu veri literatürü desteklemektedir.

Del(17p) veya TP53 bozukluğu olan KLL hastalarının genel olarak daha agresif seyir gösterdiği, tedaviye yanıtın daha kısa sürdüğü ve daha kötü sağkalım sonuçları olduğu bildirilmiştir (1). İbrutinib monoterapisi alan hastaların incelendiği bir gerçek yaşam analizinde, del(17p) pozitifliği olan hastalarda TTNT'in anlamlı olarak daha kısa olduğu (49,4 aya karşılık ulaşılamadı) ve progresyon riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (114). Çalışmamızda da del(17p) varlığı önemli prognostik etki göstermiştir; del(17p) negatif hastalarda ortalama TTNT süresi 70,06 ay (%95 GA: 53,14–86,97) iken, del(17p) pozitif hastalarda bu süre belirgin

şekilde kısalarak 30,71 aya (%95 GA: 11,81–49,62) düşmüştür ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Emond ve ark. tarafından yapılan maliyet karşılaştırılması çalışmasında BTKi ile tedavi edilen hastaların, KİT ile tedavi edilen hastalara kıyasla bir sonraki tedavi basamağına geçme olasılığının anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gösterilmiştir (115). Bin iki yüz kırk dört KLL hastası ile yapılan bir çalışmada tedavi grupları incelendiğinde KİT ve BTKi alan hastalarda medyan TTNT sırasıyla 35 ve 43 ay olarak bulunmuştur (109). Çalışmamızda birinci basamak tedavi rejimi açısından bakıldığında, KİT verilen hastalarda TTNT 72,75 ay, BTKi alan 2 hastada 13,60 ay olarak fark bulunmuştur. İlk basamakta BTKi tedavisi alan hasta sayısı yetersiz olup; çalışmamızda, BTKi alan iki hastanın daha ileri yaşta, yüksek genetik risk profiline sahip olması nedeniyle elde edilen sonuçların literatürde bildirilen verilerden farklılık gösterdiği düşünülmektedir.

Benzer şekilde anti-CD20 temelli tedaviler değerlendirildiğinde; CLL11 çalışmasında obinutuzumab-klorambusil tedavisi, rituksimab-klorambusil ile karşılaştırıldığında TTNT anlamlı olarak uzatmış; medyan TTNT sırasıyla 51,1 ay ve 38,2 ay olarak bildirilmiştir (116). Çalışmamızda ise rituksimab verilen 45 hastada TTNT 73,29 ay (%95 GA: 59,12–87,46), obinotuzumab verilen 3 hastada ise 21,88 ay (%95 GA: 14,91–28,85) olarak hesaplanmıştır (Şekil 18). Obinotuzumab verilen hasta sayımızın yetersizliği nedeniyle literatürden farklı sonuçlar elde edildiği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Merkezimizde 98 (%66,22) hasta bir basamak, 37 (%25,00) hasta 2 basamak, 11 (%7,43) hasta 3 basamak ve 2 (%1,35) hasta 4 basamak tedavi almıştır. Birinci basamak tedavi için hastaların %88,5'i KİT rejimleri (BR, FCR, R-CVP, klorambusil bazlı kombinasyonlar) ile tedavi edilirken, geri kalan hastalar hedefe yönelik tedaviler almıştır. Çalışmamızda KİT rejimleri açısından hesaplanan TTNT-1 süreleri arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,0073). Medyan TTNT-1; BR ile 5 yıl, R-CVP ile 1 yıl ve FCR ile 8 yıl olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar, genç ve fit hastalarda FCR rejiminin uzun dönem hastalık kontrolündeki etkinliğini koruduğunu, R-CVP rejiminin ise TTNT açısından en sınırlı katkıyı sağladığını göstermektedir.

Tedavi yanıtlarını ve sağkalımı etkileyen unsurları belirlemek amacıyla yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise; tanı anındaki yüksek ECOG skoru, büyük lenfadenopati boyutu, düşük hemoglobin seviyesi ve yüksek üre değerleri artmış mortalite riski ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Hastalık progresyonu açısından değerlendirildiğinde yine tanı anındaki yüksek ECOG skoru ile tedavi öncesi yüksek lenfosit değerlerinin artmış progresyon riski için bağımsız birer risk faktörü olduğu saptanmıştır. Hastalık seyrini etkileyen bu klinik parametrelerin yanı sıra, genetik profilin de prognoz üzerindeki belirleyici etkisi dikkat çekicidir. Literatürde KLL'de del(17p) varlığı ve IGHV unmutated durumu, daha agresif hastalık seyri, daha kısa progresyonsuz ve tedaviye kadar geçen süreler ile ilişkilidir. Çalışmamızda da genetik risk faktörleri başta olmak üzere, uygulanan tedavi rejimlerinin de bir sonraki tedaviye geçiş süresini etkileyebildiği gözlemlenmiştir. Del(17p) gibi yüksek riskli genetik değişiklikler, daha kısa TTNT süresiyle ilişkilidir ve bu hasta grubunda daha etkili hedefe yönelik tedavilerin erken dönemde planlanması gerektiğini düşündürmektedir.

Uluslararası güncel kılavuzlar hedefe yönelik tedavileri ilk seçenek olarak ön plana çıkarsa da ülkemizdeki ilaç erişim kısıtlılıkları ve geri ödeme politikaları nedeniyle, çalışmamızın kapsadığı son iki yıla kadar KİT rejimlerinin baskınlığı devam etmiştir. Bu bağlamda çalışmamız, kılavuz önerileri ile günlük klinik uygulamalar arasındaki farklılığı ortaya koyan gerçek yaşam verisi sunmaktadır.

7.KAYNAKLAR

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2025 update on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapy. Am J Hematol. 2025;100(3):450-80.

2. Chiorazzi N, Chen SS, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia. Cold Spring Harb Perspect Med. 2021;11(2):a035220.

3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-2760.

4. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(1):23–33.

5. Urso A, Martino EA, Cuneo A, et al. Chronic lymphocytic leukemia: prognostic factors in the era of novel drugs. Cancers. 2024;16(15):2732.

6. Cohen JA, Bomben R, Pozzo F, et al. An updated perspective on current prognostic and predictive biomarkers in chronic lymphocytic leukemia in the context of chemoimmunotherapy and novel targeted therapy. Cancers. 2020;12(4):894.

7. Hampel PJ, Parikh SA. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2022. Blood Cancer J. 2022;12(11):161.

8. Hasserjian RP. Chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic lymphoma, and monoclonal B-cell lymphocytosis. Surg Pathol Clin. 2010;3(4):907–931.

9. Slager SL, Lanasa MC, Marti GE, et al. Natural history of monoclonal B-cell lymphocytosis among relatives in CLL families. Blood. 2021;137(15):2046–2056.

10. Gutierrez M, Bladek P, Goksu B, et al. T-cell prolymphocytic leukemia: diagnosis, pathogenesis, and treatment. Int J Mol Sci. 2023;24(15):12106.

11. SEER [Internet]. Chronic lymphocytic leukemia: cancer stat facts. Bethesda (MD): National Cancer Institute; cited 2025 Jun 28. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html

12. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2005;352(8):804-15.

13. Baumann Kreuziger LM, Tarchand G, Morrison VA. The impact of Agent Orange exposure on presentation and prognosis of patients with chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2014;55(1):63-6.

14. Hematoloji Üniversitesi. Kronik lenfositik lösemi [Internet]. [erişim tarihi: 08 Temmuz 2025]. Erişim adresi: https://www.hematolojiuniversitesi.org/kroniklenfositiklosemi

15. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2009;94(5):647-53.

16. Benavente Y, Casabonne D, Costas L, et al. Established and suggested exposures on CLL/SLL etiology: results from the CLL-MCC-Spain study. Cancer Epidemiol. 2018;52:106-11.

17. Kondo M. Lymphoid and myeloid lineage commitment in multipotent hematopoietic progenitors. Immunol Rev. 2010;238(1):37-46.

18. Edry E, Melamed D. Receptor editing in positive and negative selection of B lymphopoiesis. J Immunol. 2004;173(7):4265-71.

19. Cobb RM, Oestreich KJ, Osipovich OA, Oltz EM. Accessibility control of V(D)J recombination. Adv Immunol. 2006;91:45-109.

20. Stevenson FK, Krysov S, Davies AJ, et al. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2011;118(16):4313-20.

21. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of microRNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(24):15524-9.

22. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. Nature. 2015;526(7574):525-30.

23. Puente XS, Pinyol M, Quesada V, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. Nature. 2011;475(7354):101-5.

24. Puente XS, Beà S, Valdés-Mas R, et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. Nature. 2015;526(7574):519-24.

25. Kulis M, Heath S, Bibikova M, et al. Epigenomic analysis detects widespread gene-body DNA hypomethylation in chronic lymphocytic leukemia. Nat Genet. 2012;44(11):1236-42.

26. Martínez-Trillos A, Pinyol M, Navarro A, et al. Mutations in TLR/MYD88 pathway identify a subset of young chronic lymphocytic leukemia patients with favorable outcome. Blood. 2014;123(24):3790-6.

27. Delgado J, Nadeu F, Colomer D, Campo E. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. Haematologica. 2020;105(9):2205-17.

28. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-55.

29. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975;46(2):219-34.

30. Parry HM, Damery S, Mudondo NP, et al. Primary care management of early stage chronic lymphocytic leukaemia is safe and effective. QJM. 2015;108(10):789-94.

31. Lazarian G, Munger M, Quinquenel A, et al. Clinical and biological characteristics of leukemia cutis in chronic lymphocytic leukemia: a study of the French Innovative Leukemia Organization (FILO). Am J Hematol. 2021;96(9):E353-6.

32. Morozova EA, Olisova OYu, Nikitin EA. Cutaneous manifestations of B-cell chronic lymphocytic leukemia. Int J Hematol. 2020;112(4):459-65.

33. Strati P, Nasr SH, Leung N, et al. Renal complications in chronic lymphocytic leukemia and monoclonal B-cell lymphocytosis: the Mayo Clinic experience. Haematologica. 2015;100(9):1180-8.

34. Shvidel L, Bairey O, Tadmor T, et al. Absolute lymphocyte count with extreme hyperleukocytosis does not have a prognostic impact in chronic lymphocytic leukemia. Anticancer Res. 2015;35(5):2861-6.

35. Rawstron AC, Kreuzer K, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. Cytometry B Clin Cytom. 2018;94(1):121-8.

36. Köhnke T, Wittmann VK, Bücklein VL, et al. Diagnosis of CLL revisited: increased specificity by a modified five-marker scoring system including CD200. Br J Haematol. 2017;179(3):480-7.

37. Jalal SD. The contribution of CD200 to the diagnostic accuracy of Matutes score in the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia in limited resources laboratories. PLoS ONE. 2021;16(2):e0247491.

38. Mollstedt J, Mansouri L, Rosenquist R. Precision diagnostics in chronic lymphocytic leukemia: Past, present and future. Front Oncol. 2023;13:1146486.

39. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2000;343(26):1910-6.

40. Baliakas P, Kanellis G, Stavroyianni N, et al. The role of bone marrow biopsy examination at diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a reappraisal. Leuk Lymphoma. 2013;54(11):2377-84.

41. Rozman C, Montserrat E, Rodriguez-Fernandez J, et al. Bone marrow histologic pattern--the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases. Blood. 1984;64(3):642-8.

42. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood. 2011;117(19):5019-32.

43. Yoshino T, Tanaka T, Sato Y. Differential diagnosis of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and other indolent lymphomas, including mantle cell lymphoma. J Clin Exp Hematop JCEH. 2020;60(4):124-9.

44. Hamad H, Mangla A. Lymphocytosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549819/ (accessed 2025 Jul 13).

45. Fedele PL, Opat S. Chronic Lymphocytic Leukemia: Time to Care for the Survivors. J Clin Oncol [Internet]. 2024. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.02738 (accessed 2025 Nov 4).

46. Morrison VA. The infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol. 1998;25(1):98-106.

47. Guarana M, Nucci M. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. Hematol Transfus Cell Ther. 2023;45(3):387-93.

48. Molica S, Levato D, Levato L. Infections in chronic lymphocytic leukemia. Analysis of incidence as a function of length of follow-up. Haematologica. 1993;78(6):374-7.

49. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2026. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2025.

50. Cunha-Bang C da, Rostgaard K, Andersen MA, et al. Risk of new malignancies among patients with CLL treated with chemotherapy: results of a Danish population-based study. Br J Haematol [Internet]. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17337 (accessed 2025 Sep 30).

51. Kommalapati A, Tella SH, Goyal G. Risk of Second Primary Malignancies in Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood. 2018;132(Suppl 1):3581.

52. Ailawadhi S, Ravelo A, Ng CD, et al. Assessment of second primary malignancies among treated and untreated patients with chronic lymphocytic leukemia using real-world data from the USA. J Comp Eff Res. 2024;13(2):e230119.

53. Bond DA, Huang Y, Fisher JL, et al. Second Cancer Incidence in CLL Patients Receiving BTK Inhibitors. Leukemia. 2020;34(12):3197-205.

54. Vitale C, Montalbano MC, Salvetti C, et al. Autoimmune Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Targeted Drugs. Cancers. 2020;12(2):282.

55. Lin ZC, Chan MJ, Jaing TH, et al. Richter Transformation in Chronic Lymphocytic Leukemia: Current Treatment Challenges and Evolving Therapies. Int J Mol Sci. 2025;26(17):8747.

56. Kittai AS, Huang Y, Miller S, et al. Outcomes of patients with Richter transformation who received no prior chemoimmunotherapy for their CLL. Blood Cancer J. 2025;15(1):23.

57. Jamroziak K, Tadmor T, Robak T, Polliack A. Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia: updates on biology, clinical features and therapy. Leuk Lymphoma. 2015;56(7):1949-58.

58. Bockorny B, Codreanu I, Dasanu CA. Hodgkin lymphoma as Richter transformation in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective analysis of world literature. Br J Haematol. 2012;156(1):50-66.

59. Rossi D, Cerri M, Capello D, et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. Br J Haematol [Internet]. 2008 [cited 2025 Sep 30]. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2008.07166.x

60. Innocenti I, Rossi D, Trapè G, et al. Clinical, pathological, and biological characterization of Richter syndrome developing after ibrutinib treatment for relapsed chronic lymphocytic leukemia. Hematol Oncol. 2018.

61. 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(6):779–790. doi:10.1016/S1470-2045(16)30029-8.

62. Braish J, Cerchione C, Ferrajoli A. An overview of prognostic markers in patients with CLL. Front Oncol. 2024;14:1371057.

63. Nasnas P, Cerchione C, Musuraca G, et al. How I manage chronic lymphocytic leukemia. Hematol Rep. 2023;15(3):454-64.

64. Langerbeins P, Zhang C, Robrecht S, et al. The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2022;139(2):177-87.

65. Fresa A, Autore F, Galli E, et al. Treatment options for elderly/unfit patients with chronic lymphocytic leukemia in the era of targeted drugs: a comprehensive review. J Clin Med. 2021;10(21):5104.

66. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. Ann Oncol. 2024;35(9):762-8.

67. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, et al. Fixed-duration acalabrutinib combinations in untreated chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2025;392(8):748-762.

68. Davis MS, Ryan CE, Lampson BL, et al. Phase II study of acalabrutinib, venetoclax, and obinutuzumab in a treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia population enriched for high-risk disease. J Clin Oncol. 2025;43(7):788-799.

69. Al-Sawaf O, Böttcher S, Zhang C, et al. Venetoclax–obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. Blood. 2024;144:1924-1935.

70. Brown JR, Eichhorst B, Lamanna N, et al. Sustained benefit of zanubrutinib versus ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: final comparative analysis of the ALPINE study. Blood. 2024;144:2706-2717.

71. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia after fixed-duration venetoclax–rituximab. Blood. 2022;140:839-850.

72. Sharman JP, Munir T, Grosicki S, et al. Phase III trial of pirtobrutinib versus idelalisib-rituximab or bendamustine-rituximab in covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor–pretreated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (BRUIN CLL-321). J Clin Oncol. 2025;43:2538-2549.

73. Kater AP, Harrup R, Kipps TJ, et al. The MURANO study: final analysis and retreatment/crossover substudy results of venetoclax-rituximab for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2025;145:2733-2745.

74. Turkish Hematology Association. Kronik-lenfositik-losemi / küçük-lenfositik-lenfoma [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 08]. Available from: https://www.thd.org.tr/thdData/Books/641/kronik-lenfositik-losemi-kucuk-lenfositik-lenfoma.pdf

75. Tian Z, Liu M, Fang X, et al. Distinct age-related clinical features and risk assessment in Chinese with chronic lymphocytic leukemia. Front Oncol. 2022;12:885150.

76. Alshemmari SS, Al-Sarraf A, Kunhikrishnan A, et al. Chronic lymphocytic leukemia treatment: single center experience. Blood. 2022;140(Suppl 1):12416-7.

77. Hernández JA, Land KJ, McKenna RW. Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. Cancer. 1995;75(S1):381-94.

78. Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. J Clin Oncol. 2009;27(6):904-10.

79. Chatzikonstantinou T, Scarfò L, Karakatsoulis G, et al. Other malignancies in the history of CLL: an international multicenter study conducted by ERIC, the European Research Initiative on CLL, in HARMONY. eClinicalMedicine. 2023;65:102307.

80. Mato AR, Ghosh N, Sharman JP, et al. Real-world prognostic testing and treatment patterns in CLL/SLL: results from 1462 patients in the informCLL registry. Blood Adv. 2023;7(17):4760-4.

81. Mkhwanazi ZA, Nyambuya TM, Mfusi SA, et al. Prognostic markers in patients with chronic lymphocytic leukaemia on targeted therapy, chemoimmunotherapy with anti-CD20 monoclonal antibody: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors. BMC Cancer. 2022;22(1):1218.

82. Lee JS, Dixon DO, Kantarjian HM, et al. Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: a multivariate regression analysis of 325 untreated patients. Blood. 1987;69(3):929-36.

83. Çağlıyan GA, Aslankarasoy N, Bilgir O. Evaluation Of The Chronic Lymphocytic Leukemia Patients: Single Center Experience. J Tepecik Educ Res Hosp. 2014;24(1):43-8.

84. Alayvaz Aslan N, Büyükaşık Y, Saynalp N. The effect of prognostic features of patients with chronic lymphocytic leukemia on overall survival and treatment-free survival: a single-center experience. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2024;41(1):125-131. doi:10.52142/omujecm.41.1.21.

85. Zent CS, Ding W, Reinalda MS, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL): changes in clinical presentation and prognosis. Leuk Lymphoma. 2009;50(8):1261-8.

86. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. Blood. 2010;116(23):4771-6.

87. Vitale C, Ferrario A, Zamprogna G, et al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am [Internet]. 2025 Jun 30 [cited 2025 Oct 7]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889858825000644

88. Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. Haematologica. 2011;96(5):752-761. doi:10.3324/haematol.2010.036152.

89. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. Lancet. 2018;391(10129):1524-37.

90. Weide R, Feiten S, Chakupurakal G, et al. Survival improvement of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in routine care 1995–2017. Leuk Lymphoma. 2020;61(3):557-66.

91. Demir V, Kahraman S, Katgi A, et al. Kronik lenfositik lösemi hastalarının genel klinik değerlendirilmesi. DEU Tıp Derg. 2012;26(1):9-19.

92. Pektaş G, Gönül E, Öncü Ş, et al. Chronic lymphocytic leukemia: investigation of survival and prognostic factors with drug-related remission. Diagnostics. 2025;15(6):728.

93. Rhodes JM, Bhandari NR, Khanal M, et al. Overall survival associated with real-world treatment sequences in patients with CLL/SLL in the United States. Cancers. 2025;17(15):2592.

94. Ekşi Serel Y, Serel A, Çetintepe T, et al. Kronik lenfositik lösemi/lenfoma hastalarımızın tek merkezli 5 yıllık retrospektif değerlendirmesi. LLM Dergi. 2020;4(4):71-8.

95. Schlosser P, Schiwitza A, Klaus J, et al. Conditional survival to assess prognosis in patients with chronic lymphocytic leukemia. Ann Hematol. 2024;103(5):1613-22.

96. Sylvan SE, Asklid A, Johansson H, et al. First-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: a Swedish nation-wide real-world study on 1053 consecutive patients treated between 2007 and 2013. Haematologica. 2019;104(4):797-804.

97. Mahmood R, Khan SA, Altaf C, et al. Clinicohematological parameters and outcomes in a cohort of chronic lymphocytic leukemia patients with deletion 17p from Pakistan. Blood Res. 2018;53(4):276-80.

98. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):928-42. doi:10.1016/S1470-2045(16)30051-1.

99. Friedman DR, Sibley AB, Owzar K, et al. Relationship of blood monocytes with chronic lymphocytic leukemia aggressiveness and outcomes: a multi-institutional study. Am J Hematol. 2016;91(7):687-91.

100. Shen QD, Xu W, Yu H, et al. [Prognostic significance of lactate dehydrogenase and beta2-microglobulin in chronic lymphocytic leukemia]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2007;15(6):1305-8.

101. Gentile M, Cutrona G, Neri A, et al. Predictive value of β2-microglobulin (β2-m) levels in chronic lymphocytic leukemia since Binet A stages. Haematologica. 2009;94(6):887-8.

102. Sagatys EM, Zhang L. Clinical and laboratory prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Arch Pathol Lab Med. 2012;136(5):510-519. doi:10.1177/107327481201900103.

103. Basabaeen AA, Abdelgader EA, Babekir EA, et al. Clinical presentation and hematological profile among young and old chronic lymphocytic leukemia patients in Sudan. BMC Res Notes. 2019;12:202.

104. Hampel PJ, Rabe KG, Wang Y, et al. Incidence of Richter Transformation in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) /Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): A Cohort Study Evaluating Different Therapeutic Eras. Blood. 2023;142:3271.

105. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med. 2018;379(26):2517-28.

106. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. Blood. 2014;123(21):3247-54. doi:10.1182/blood-2014-01-546150.

107. Hallek M, Wanders L, Ostwald M, et al. Serum β2-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. Leuk Lymphoma. 1996;22(5–6):439-47. doi:10.3109/10428199609054782.

108. Mehtiyev M. 2022. KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ HASTALARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ. BUÜ, Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bursa (Danışman: Prof. Dr. Rıdvan Ali).

109. Lansigan F, Eyre TA, Ghosh N, et al. P648: Real-world treatment and outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia receiving first-line therapy in the novel agent era: an international study. HemaSphere. 2023;7(Suppl 3):e6855326. doi:10.1097/01.HS9.0000969496.68553.26.

110. Wang Y, Achenbach SJ, Rabe KG, et al. Cause of death in patients with newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia stratified by the CLL-International Prognostic Index. Blood Cancer J. 2021;11(8):140. doi:10.1038/s41408-021-00532-1.

111. Levi S, Bronstein Y, Goldschmidt N, et al. Efficacy of front-line ibrutinib versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia: A retrospective multicenter “Real-World” study. Am J Hematol. 2023;98(2):E24-7.

112. Murphy EJ, Neuberg DS, Rassenti LZ, et al. Leukemia-cell proliferation and disease progression in patients with early stage chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2017;31(6):1348-54. doi:10.1038/leu.2017.34.

113. Hengeveld PJ, Veelken H, van Bergen CAM, et al. Prognosis of IGLV3-21R110 chronic lymphocytic leukemia after chemotherapy-based treatment in a real-world analysis. Leukemia. 2023;37(9):1929-32. doi:10.1038/s41375-023-01975-0.

114. Mato AR, Tang B, Azmi S, et al. A clinical practice comparison of patients with chronic lymphocytic leukemia with and without deletion 17p receiving first-line treatment with ibrutinib. Haematologica. 2022;107(11):2592-2601. doi:10.3324/haematol.2021.280376.

115. Emond B, Sundaram M, Romdhani H, et al. Comparison of time to next treatment, health care resource utilization, and costs in patients with chronic lymphocytic leukemia initiated on front-line ibrutinib or chemoimmunotherapy. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019;19(12):763-75.e2. doi:10.1016/j.clml.2019.08.004.

116. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and coexisting conditions. N Engl J Med. 2014;370(12):1101-10.