



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**



**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE İMMÜNGLOBULİN  
AĞIR ZİNCİR MUTASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mehmet Berk ÖRÜNCÜ**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Önder ARSLAN**

**Ankara  
2022**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE İMMÜNGLOBULİN  
AĞIR ZİNCİR MUTASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mehmet Berk ÖRÜNCÜ**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Önder ARSLAN**

**Ankara  
2022**

## ETİK BEYAN

### Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığına

Tıpta uzmanlık tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Kronik Lenfositik Lösemide İmmünglobulin Ağır Zincir Mutasyonunun Değerlendirilmesi” başlıklı tez, bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımda yazılmıştır. Tezimin fikri tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 18.02.2022 tarihinde, İ2-101-22 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

**Öğrencinin adı, soyadı:** Mehmet Berk ÖRÜNCÜ

**Tarih:** 22.02.2022

**İmza:**

# ÖZGÜNLÜK RAPORU

## Kronik Lenfositik Lösemide İmmünglobulin Ağır Zincir Mutasyonunun Değerlendirilmesi

ORJİNALLİK RAPORU

% **5**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **5**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **2**

YAYINLAR

% **1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ



## KABUL ONAY SAYFASI

### ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Dr. Mehmet Berk ÖRÜNCÜ	Sınav tarihi: 02/03/2022
Ana Bilim Dalı: İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Önder ARSLAN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Kronik Lenfositik Lösemide İmmünglobulin Ağır Zincir Mutasyonunun Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.</i>	

**Prof. Dr. Önder ARSLAN**  
Jüri Başkanı  
Tez Danışmanı  
Hematoloji Bilim Dalı

**Prof. Dr. Nilgün SAYINALP**  
Jüri Üyesi  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Hematoloji Bilim Dalı

**Doç. Dr. Selami Koçak TOPRAK**  
Jüri Üyesi  
Hematoloji Bilim Dalı

## ÖN SÖZ

Mezunu olmaktan gurur duyduğum Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin tüm üyelerine; uzmanlık eğitimim süresince özverisi, anlayışı ve nezaketi için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet DEMİRKAZIK'a ve onun huzurunda İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi arz ederim.

Tez çalışmasının planlanması ve yürütülmesi için rehberlik eden, özellikle çalışmanın akademik açıdan olgunlaşması için büyük katkı sağlayan tez danışmanım Prof. Dr. Önder ARSLAN'a,

Yoğun çalışma temposuna rağmen ağır zincir mutasyonunun incelenmesini ve hızlı sonuç alınmasını sağlayan Prof. Dr. Işın KUZU'ya ve onun huzurunda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'nın çalışmaya katkı veren tüm üyelerine,

Başta istatistiksel analiz olmak üzere birçok konuda yardımına başvurduğum Öğr. Gör. Güldane Cengiz SEVAL'e teşekkürlerimi sunarım.

Berber çalışmaktan keyif duyduğum, COVID-19 pandemisi süresince cesaretlerine ve fedakârlıklarına tanıklık ettiğim tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sevgilerini ve desteklerini hep hissettiğim canım anneme ve canım babama,

Çok sevdiğim hayat arkadaşım, sevgili eşim Berna'ya,

Desteklerini hiç esirgemeyen, eşimin böylesine iyi ve çalışkan biri olarak yetişmesinde katkıları bulunan eşimin annesine ve babasına,

Tek çocuk olarak büyümüş olmama rağmen bir süredir böyle hissetmememin sebepleri olarak gördüğüm sevgili eşimin kardeşleri Caner ve Taner'e teşekkürlerimle...

Dr. Mehmet Berk ÖRÜNCÜ

# İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Ön Söz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	xi
Tablolar Dizini	xii
<b>1. TÜRKÇE ÖZET</b>	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT</b>	<b>2</b>
<b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>3</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
4.1. Giriş ve Tanım	4
4.1.1. Kronik Lenfositik Lenfoma (KLL)	4
4.1.2. Küçük Lenfositik Lenfoma (SLL)	4
4.1.3. Monoklonal B Hücreli Lenfositoz (MBL)	4
4.2. Epidemiyoloji	4
4.3. Etiyoloji	5
4.4. Patobiyoloji	6
4.5. Klinik Tablo	7
4.6. Laboratuvar Bulguları	8
4.7. Tanı	10
4.8. Evreleme	11
4.8.1. Rai Evreleme Sistemi	11
4.8.2. Binet Evreleme Sistemi	12
4.9. Prognoz	12
4.9.1. Prediktif Belirteçler	13
4.9.2. Prognostik Belirteçler	14
4.9.2.1. Bireysel Faktörler	14
4.9.2.2. Skorumlama Sistemleri	16
4.10. Tedavi	20
4.10.1. Tedavi Endikasyonları	20
	vi

4.10.2. Tedavi Endikasyonu Olmayan Hastaların İzlemi	21
4.10.3. Aktif Hastalığı Olan Hastaların Tedavisi ve Tedavi Seçimi	21
4.10.3.1. Çok Yüksek Riskli Hastalık	23
4.10.3.2. Yüksek Riskli Hastalık	24
4.10.3.3. Standart Riskli Hastalık	24
4.11. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi	25
4.11.1. Tam Remisyon (CR)	25
4.11.2. Parsiyel Remisyon (PR)	26
4.11.3. Progresif Hastalık (PD)	27
4.11.4. Stabil Hastalık (SD)	27
4.11.5. Hastalık Nüksü	28
4.11.6. Dirençli Hastalık	28
4.12. Komplikasyonlar	28
4.12.1. Enfeksiyonlar	28
4.12.2. Anemi	28
4.12.3. Trombositopeni	30
4.12.4. İkincil Kanserler	30
<b>5. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>31</b>
5.1. Hastalar ve Hasta Verilerinin Toplanması	31
5.2. IGHV Mutasyonunun Araştırılması	32
5.3. İstatistiksel Analiz	32
<b>6. BULGULAR</b>	<b>33</b>
<b>7. TARTIŞMA</b>	<b>39</b>
<b>8. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>43</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>44</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>APKHN</b>	Allojenik Periferik Kök Hücre Nakli
<b>ATM</b>	Ataxia Telangiectasia Mutated
<b>BCL2</b>	B Cell Lymphoma 2
<b>BCR</b>	B Cell Receptor
<b>BIRC3</b>	Baculoviral IAP Repeat-containing 3
<b>BTK</b>	Bruton's Tyrosine Kinase
<b>B2M</b>	Beta-2 Mikroglobulin
<b>CD</b>	Cluster of Differentiation
<b>CI</b>	Confidence Interval
<b>CLL</b>	Chronic Lymphocytic Leukemia
<b>CLL-IPI</b>	International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukemia
<b>CLL1-PM</b>	CLL1 Prognostic Model
<b>CR</b>	Complete Remission
<b>CRi</b>	CR with Incomplete Marrow Recovery
<b>DBBHL</b>	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
<b>Del</b>	Delesyon
<b>DoR</b>	Duration of Response
<b>ECOG PS</b>	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
<b>EGR2</b>	Early Growth Response 2
<b>FISH</b>	Fluorescence In Situ Hybridisation
<b>g</b>	Gram
<b>HL</b>	Hodgkin Lenfoma
<b>IgA</b>	İmmünglobulin A
<b>IgD</b>	İmmünglobulin D
<b>IgG</b>	İmmünglobulin G
<b>IGH</b>	Immunoglobulin Heavy Locus
<b>IGHV</b>	Variable Region of the Immunoglobulin Heavy Chain
<b>IgM</b>	İmmünglobulin M
<b>IPS-E</b>	The International Prognostic Score for Early-stage CLL
<b>İTP</b>	İmmün Trombositopeni
<b>IVIG</b>	İntravenöz İmmünglobulin
<b>iwCLL</b>	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia

<b>KLL</b>	Kronik Lenfositik Lösemi
<b>KRAS</b>	Kirsten Rat Sarcoma Virus
<b>l</b>	Litre
<b>LDH</b>	Laktat Dehidrojenaz
<b>LDT</b>	Lymphocyte Doubling Time
<b>MBL</b>	Monoklonal B Hücreli Lenfositöz
<b>MDS</b>	Miyelodisplastik Sendrom
<b>mg</b>	Miligram
<b>miRNA</b>	MikroRNA
<b>MPGN</b>	Membranoproliferatif Glomerülonefrit
<b>MRD</b>	Minimal Residual Disease
<b>M-IGHV</b>	Mutated IGHV
<b>µl</b>	Mikrolitre
<b>NGS</b>	Next Generation Sequencing
<b>NKFBIE</b>	NFKB Inhibitor Epsilon
<b>NHL</b>	Non-Hodgkin Lenfoma
<b>OİHA</b>	Otoimmün Hemolitik Anemi
<b>OS</b>	Overall Survival
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>PFS</b>	Progression-free Survival
<b>PI3K</b>	Phosphoinositide 3-kinase
<b>PLC<math>\gamma</math>2</b>	Phospholipase C Gamma 2
<b>PR</b>	Partial Remission
<b>RNA</b>	Ribonükleik Asit
<b>PD</b>	Progressive Disease
<b>POT1</b>	Protection of Telomeres 1
<b>RPS15</b>	Ribosomal Protein S15
<b>SAMHD1</b>	SAM Domain and HD Domain-containing 1
<b>SD</b>	Stable Disease
<b>SF3B1</b>	Splicing Factor 3B Subunit 1
<b>SLL</b>	Small Lymphocytic Lymphoma
<b>SmIg</b>	Surface Membrane Immunoglobulin
<b>TFS</b>	Treatment-free Survival
<b>TLS</b>	Tümör Lisis Sendromu
<b>TP53</b>	Tümör Protein 53

<b>TTFT</b>	Time To First Treatment
<b>U</b>	Unit
<b>UM-IGHV</b>	Unmutated IGHV
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelial Growth Factor
<b>ZAP70</b>	Zeta Chain Associated Protein 70



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b>	IGHV mutasyonu ile TTFT arasındaki ilişki.....	37
<b>Şekil 2.</b>	IGHV mutasyonu ile PFS arasındaki ilişki.....	37
<b>Şekil 3.</b>	IGHV mutasyonu ile OS arasındaki ilişki .....	38



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 4.1.</b>	Rai evreleme sistemi .....	12
<b>Tablo 4.2.</b>	Binet evreleme sistemi .....	12
<b>Tablo 4.3.</b>	CLL1-PM .....	17
<b>Tablo 4.4.</b>	CLL1-PM'deki risk grupları .....	17
<b>Tablo 4.5.</b>	IPS-E'deki risk grupları .....	18
<b>Tablo 4.6.</b>	Ibrutinib için 4 faktörlü prognostik modelde risk grupları .....	18
<b>Tablo 4.7.</b>	CLL-IPI .....	19
<b>Tablo 4.8.</b>	CLL-IPI için risk grupları .....	19
<b>Tablo 4.9.</b>	CLL-LIPI .....	20
<b>Tablo 4.10.</b>	KLL'de kullanılan ilaçlar .....	22
<b>Tablo 4.11.</b>	KLL tedavisinde genetik risk grupları .....	23
<b>Tablo 6.1.</b>	Çalışmadaki hastaların temel özellikleri .....	33
<b>Tablo 6.2.</b>	Çalışmadaki hastaların akım sitometri ve sitogenetik verileri .....	34
<b>Tablo 6.3.</b>	IGHV mutasyonunun etkisinin incelendiği değişkenler .....	36

## 1. TÜRKÇE ÖZET

Kronik lenfositik lösemi (KLL); B lenfositlerden köken alan, görülme sıklığı yaşla artan ve klinik seyri değişken bir hastalıktır. Hastalığın klinik seyri, klinik evrenin yanında IGHV mutasyonundan ve bu mutasyona eşlik edebilen diğer klinik durumlardan etkilenmektedir.

**Amaç:** Bu çalışmada Türkiye’de ilk defa IGHV mutasyonunun KLL’deki etkisini araştırmak ve bu mutasyona eşlik edebilen klinik durumları göstermek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından 2010-2020 yılları arasında KLL/SLL tanısı ile takip edilen ve IGHV mutasyonu araştırılan 96 hastanın demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları, tedavileri, tedavi sonuçları retrospektif ve kesitsel olarak incelendi. Ki-kare testi, Fisher’in kesin testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arasında demografik özellikler karşılaştırıldı. Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak progresyonsuz sağ kalım (PFS) ve genel sağ kalım (OS) analiz edildi ve logrank testi kullanılarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** IGHV mutasyonu yorumlanamayan 5 hasta bulunmaktadır. Kalan 91 hastanın %47,3’ünde (n=43) mutant IGHV (M-IGHV), %52,7’sinde (n=48) mutant olmayan IGHV (UM-IGHV) saptanmıştır. Artmış CD38 ve CD49d ekspresyonu, UM-IGHV ile ilişkili bulunmuştur (sırasıyla p=0,01 ve p<0,001). ZAP70 ekspresyonu ile IGHV mutasyonu arasında ilişki saptanmamıştır (p=0,137). IGHV mutasyonu ile lenfosit ikilenme zamanı (LDT) arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p=0,271). IGHV mutasyonu ile 1. sıra tedavi yanıtı ve yanıt sonrası hastalık nüksü arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır (sırasıyla p=0,537 ve p=0,133). IGHV mutasyonu ile ilk tedaviye kadar geçen süre (TTFT) ve ölüm arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0,018 ve p=0,023). IGHV mutasyonu ile PFS veya OS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0,759 ve p=0,178).

**Sonuç:** Çalışmamızda amaçlandığı gibi ülkemizde ilk defa IGHV mutasyonunun KLL’deki etkisi araştırılmıştır ve bu mutasyona eşlik edebilen durumlar ortaya konmuştur. IGHV mutasyonunun daha büyük hasta grupları üzerinde incelenmesi, TP53 mutasyonunun da değerlendirmeye alınması, bu mutasyonların hastalık üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik lenfositik lösemi (KLL), IGHV, Türkiye

## 2. ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a disease originating from B lymphocytes; its incidence increases with age, and its clinical course is variable. In addition to the clinical stage, the clinical course of the disease is affected by IGHV mutation and other clinical conditions that may accompany this mutation.

**Aim:** In this study, it was aimed to investigate the effect of IGHV mutation in CLL for the first time in Turkey and to show the clinical conditions that may accompany this mutation.

**Materials and Methods:** Demographic characteristics, laboratory results, treatments, and treatment results of 96 patients who were followed up by Ankara University School of Medicine Department of Hematology with the diagnosis of CLL/SLL between 2010 and 2020 and whose IGHV mutations were investigated, were retrospectively and cross-sectionally scanned. Demographic characteristics were compared between groups using chi-square test, Fisher's exact test and Mann–Whitney U test. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were analyzed using the Kaplan–Meier method and compared using the logrank test.

**Results:** There are 5 patients whose IGHV mutation could not be interpreted. Mutated IGHV (M-IGHV) was detected in 47.3% (n=43) of the remaining 91 patients, and unmutated IGHV (UM-IGHV) was detected in 52.7% (n=48) patients. Increased CD38 and CD49d expression were associated with UM-IGHV ( $p=0.01$  and  $p<0.001$ , respectively). No correlation was found between ZAP70 expression and IGHV mutation ( $p=0.137$ ). There was no significant relationship between IGHV mutation and lymphocyte doubling time (LDT) ( $p=0.271$ ). No significant relationship could be established between IGHV mutation and first-line treatment response and disease recurrence after response ( $p=0.537$  and  $p=0.133$ , respectively). A significant correlation was found between IGHV mutation and time to first treatment (TTFT) and death ( $p=0.018$  and  $p=0.023$ , respectively). No significant correlation was found between IGHV mutation and PFS or OS ( $p=0.759$  and  $p=0.178$ , respectively).

**Conclusion:** As it was aimed in our study, the effect of IGHV mutation on CLL was investigated for the first time in our country, and the conditions accompanying this mutation were revealed. Examining the IGHV mutation on larger patient groups and evaluating the TP53 mutation will provide a better understanding of the effects of these mutations on the disease.

**Key Words:** Chronic lymphocytic leukemia (CLL), IGHV, Turkey

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

KLL, B lenfositlerin klonal çoğalması ile karakterize bir hastalıktır. Batı toplumlarında erişkinlerde en sık görülen lösemi türüdür (1). Genellikle yaşlı bireylerde görülen, insidansı yaşla artan; 40 yaş altı bireylerde nadir görülen bir hastalıktır.

Hastaların çoğu asemptomatiktir. Semptomatik hastalarda ise sıklıkla hâlsizlik veya lenf nodu şişliği görülür. Hepatomegali veya splenomegali ise genellikle daha ileri evrelerde görülen ve daha az rastlanan bulgulardır. Tam kan sayımında görülen lenfositoz, hastalığın klasik bulgusudur. Trombositopeni veya anemi, genellikle hastalığın ileri evrelerinde saptanır. Tam kan sayımı, periferik kan analizi ve periferik kanın akım sitometrik analizi tanı için gereklidir ve yeterlidir. Evreleme için Rai evreleme sistemi veya Binet evreleme sistemi kullanılır ve evreleme ile hastalar OS'ye düşük, orta veya yüksek riskli olmak üzere sınıflandırılır.

Prognozun belirlenmesi ve tedavi planı için evreleme önemlidir; ancak tedavi süresince klinik faydası olabileceği düşünülen ve ölçülebilen belirteçler vardır (2, 3). Tedavi öncesinde del(13q), trizomi 12, del(17p) ve del(11q) varlığı rutin olarak araştırılmaktadır ve hastaların %80'inde bu mutasyonlar saptanmaktadır (4-6). Bu mutasyonlara ek olarak TP53 mutasyonunun ve IGHV mutasyonunun prognostik önemi konusunda görüş birliği vardır. TP53 mutasyonu, kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (4, 7-13). Germline DNA ile karşılaştırıldığında nükleotit dizisinde %2'nin üzerinde bir fark olması, IGHV mutasyonu olarak tanımlanır ve KLL vakalarının yaklaşık %50'sinde M-IGHV bulunmaktadır (14-16). UM-IGHV, kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (14-27).

Prognostik önemi araştırılan, geniş ölçekte rutin olarak kullanılmayan belirteçler de vardır. Artmış ZAP70, CD38 veya CD49d ekspresyonu, kötü prognoz ile ilişkilendirmiştir (14, 28-42). LDT, KLL'de prognostik önemi olduğu düşünülen bir başka belirteçtir. Kısa LDT kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (32, 33, 43). Artmış beta-2 mikroglobulin (B2M) düzeyi kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (16, 20, 44-46). Bunlara ek olarak KLL'de prognozu öngörmek için oluşturulan skorlama sistemleri vardır. CLL-IPI ve CLL-LIPI, bu skorlama sistemlerindedir. CLL-IPI, IGHV mutasyonunu da içeren 5 değişkeni kullanarak hastaları 4 farklı risk grubuna ayırmaktadır (47). CLL-LIPI ise CLL-IPI temel alınarak oluşturulmuştur ve IGHV mutasyonu yerine LDT'yi kullanmaktadır (48).

Bu çalışmada Türkiye'de IGHV mutasyonunun KLL'deki etkisini araştırmak ve bu mutasyona eşlik edebilen klinik durumları göstermek amaçlanmıştır.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Giriş ve Tanım

#### 4.1.1. Kronik Lenfositik Lenfoma (KLL)

KLL, B lenfositlerin klonal çoğalması ile oluşan hematolojik malign neoplazidir. Kronik lenfoproliferatif bir hastalık olarak sınıflandırılmaktadır. Olgun görünümlü olmasına rağmen yetersiz işleve sahip küçük lenfositlerin yavaş ve ilerleyici birikimi ile karakterizedir.

#### 4.1.2. Küçük Lenfositik Lenfoma (SLL)

KLL, esasında bir indolent NHL olarak sınıflandırılan SLL ile özdeş hastalık olarak düşünülmektedir. Başlıca tutulum bölgesi kan olduğunda KLL, lenf nodları olduğunda SLL olarak tanımlanmaktadır.

#### 4.1.3. Monoklonal B Hücreli Lenfositoz (MBL)

Bir B lenfosit klonunun periferik kanda en az 3 ay boyunca  $<5000/\mu\text{l}$  kadar bulunması, MBL olarak tanımlanır (49). B lenfosit kökenli lenfoproliferatif hastalıklarda rastlanan lenfadenopati, splenomegali, sitopeni veya ekstramedüller tutulum gibi özellikler MBL'de görülmez. Asemptomatik ve premalign bir hastalıktır. Prevalansı, KLL'den en az 100 kat fazladır (50, 51). İnsidansı yaşla artar ve erkeklerde daha fazla görülür (52).

MBL, immünofenotipik özelliklerine göre KLL benzeri MBL, atipik MBL ve KLL dışı MBL olarak sınıflandırılabilir. KLL benzeri MBL, adından da anlaşılacağı gibi, KLL ile ortak immünofenotipik özellikleri gösterir ve tüm MBL olgularının yaklaşık %75'ini oluşturur (53-56). KLL benzeri MBL'nin 60 yaş üstü bireylerin %5-10'unda olduğu düşünülmektedir (57, 58). Klonal B lenfosit sayısı  $>2000/\mu\text{l}$  olan KLL benzeri MBL olgularının her yıl %1-2'sinin KLL'ye dönüştüğü saptanmıştır (59, 60).

### 4.2. Epidemiyoloji

KLL, batı ülkelerinde erişkinlerde en sık görülen lösemi türüdür (1). ABD'deki lösemi olgularının %25-35'ini oluşturmaktadır (1). Erkeklerde daha sık görülmektedir; erkek/kadın oranı 1,2-1,7 civarındadır (1, 61). ABD'de yıllık hastalık insidansı erkeklerde ve kadınlarda

sırasıyla yaklaşık 100.000’de 6,75 ve yaklaşık 100.000’de 3,75’tir (62). Tüm dünyada her yıl yaklaşık 191.000 yeni vaka ortaya çıkmaktadır ve yaklaşık 61.000 kişi KLL nedeniyle kaybedilmektedir (63).

KLL, genellikle yaşlı bireylerin bir hastalığı olarak kabul edilmektedir. Ortaca tanı yaşı yaklaşık 70’tir (64). Hastalık insidansı yaşla artmaktadır. Vakaların yaklaşık %90’ı 50 yaşın üzerindedir. 40 yaş altı bireylerde nadir görülmektedir. Çocuklarda ise son derece nadir görülmektedir.

Hastalık insidansı farklı ırklarda ve farklı coğrafi bölgelerde değişkenlik göstermektedir. ABD’de Kafkasyalılarıdaki hastalık insidansı, Afrikalı Amerikalılara ve Asya Pasifik Adalarına göre daha yüksektir (61, 62). Asya ülkelerindeki hastalık insidansı ise oldukça düşüktür ve batı ülkelerindeki hastalık insidansının yaklaşık %10’u kadar olduğu tahmin edilmektedir (65-67).

### 4.3. Etiyoloji

Birçok malign neoplazinin aksine KLL’de çevresel maruziyet ile hastalık arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır (68-70). Çiftçiler, benzen veya ağır solvent maruziyeti olanlar, kauçuk imalatı yapan işçiler veya tekrarlayan pnömoni öyküsü olanlar için artmış KLL riskinden bahsedilse de maruziyetler ile hastalık arasındaki ilişki kanıtlanamamıştır (68-75).

KLL, radyasyon maruziyeti ile ilişkisi olmayan tek erişkin lösemi türüdür. Nükleer silah maruziyeti olanlarda diğer lösemi türlerinin tamamının insidansının arttığı, KLL insidansında değişiklik olmadığı gözlenmiştir (76, 77).

Bir herbisit ve yaprak dökücü olan *agent orange*, Vietnam Savaşı’nda ABD ordusu tarafından kullanılmıştır. KLL, *agent orange* maruziyetine uğrayan Vietnam Savaşı gazileri için meslek hastalığı olarak kabul edilmiştir (78).

KLL, ailesel yatkınlığın en yüksek olduğu malign neoplazilerden bir tanesidir. KLL tanısı alan hastaların yaklaşık %10’unun birinci veya ikinci derece akrabalarında KLL saptanmıştır ve MBL olguları hesaba katıldığında bu oran daha da yükselmektedir (54, 79). Bir çalışmada KLL tanılı hastaların birinci derece akrabalarının yaklaşık %17’sinde akım sitometri ile MBL saptanmıştır (79). Benzer şekilde diğer indolent NHL olgularının birinci derece akrabalarında da KLL riski artmıştır (80).

KLL’de antisipasyon varlığını öne süren çalışmalar olduğu gibi bunun olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (81-84). KLL’nin genetik geçişine dair bir kanıt bulunmamaktadır; ancak bazı genetik polimorfizmler, ailesel kanserlere yatkınlık oluşturabilmektedir (85-88).

#### 4.4. Patobiyoloji

KLL patogenezi, immatür hematopoietik kök hücrelerden başlayan çok aşamalı bir süreçtir (89). MBL oluşumunun nasıl gerçekleştiği ve MBL'den KLL'ye giden sürecin nasıl başladığı net olarak bilinmemektedir. Tekrarlayan antijenik stimülasyon, kemik iliği mikroçevresinde meydana gelen değişiklikler, genetik değişiklikler ve epigenetik değişiklikler; ilgisi olduğu düşünülen faktörlerdir.

Lösemik hücrelerde azalmış apoptoz ve buna eşlik eden artmış proliferasyon görülür. Bir protoonkogen olan BCL2'nin ve Fas inhibitörü olan TOSO'nun ekspresyonunun artması, apoptoz direncine neden olabilir (90). Azalmış apoptoz sonucu malign hücreler birikir. Lösemik hücrelerin büyük çoğunluğunun G<sub>0</sub> fazında olması ve in vitro spontan mitozun %1'in altında olması, KLL'nin uzun yaşayan lenfositlerin birikimi ile oluştuğunu düşündürmüştür; ancak hücre proliferasyonunun hastalarda değişken hızlarda olabileceği ve bunun hastalık seyrini etkileyebileceği görülmüştür. KLL'de lenfosit sayısının farklı hastalarda üstel büyüme veya logaritmik büyüme gösterebildiği, hastalık progresyonunun da buna bağlı değiştiği saptanmıştır (33, 91). Yüksek proliferasyon izlenen hastalarında progresif hastalık olasılığı daha yüksektir (92, 93).

KLL'de lösemik hücreler, olgun görünümlü B lenfositlerden oluşur. Hücre diferansiyasyonu, pre-B hücresi ile olgun B hücresi arasında durmuştur (21, 94, 95). Lösemik hücrelerin yüzeyinde fonksiyonel BCR ekspresyonu mevcuttur (95-97). Bu hücrelerin fonksiyonel kapasitesi, olgun B lenfositlere göre daha düşüktür. Bu nedenle immün sistemde sistemde kantitatif ve kalitatif kusurlar vardır. Hipogamaglobulinemi, hastaların yaklaşık %25'inde tanı anında vardır ve hastaların yaklaşık 2/3'ünde hastalık seyri boyunca gelişir (98). Birçok enfeksiyona ve özellikle kapsüllü bakterilerin etken olduğu enfeksiyonlara yatkınlık oluşur (99). Antijen sunumu ve antikor üretimi kusurlu olduğu için aşı yanıtı da azalmıştır (100). Otoimmün hastalıkların görülme olasılığı hastalığın evresine bağlı olarak %25'e kadar çıkabilir (101, 102).

Hücre siklusu, apoptoz, DNA tamiri gibi hücresel süreçler ve bu süreçleri etkileyen genetik anomaliler KLL gelişiminde etkilidir. KLL'de genetik anomalilerin büyük bir bölümü tanı anında vardır; ancak bir bölümü de hastalık süresince ortaya çıkar (103, 104). Hastaların yaklaşık %80'inde 4 yaygın kromozomal anomalinin en az 1 tanesi bulunur (4-6). Hastaların %50-60'ında del(13q), %10-20'sinde trizomi 12, %10-20'sinde del(11q) ve %4-10'unda del(17p) görülür. NGS, KLL patogeneziinde rol oynayan genetik değişikliklerin ve moleküler yolların aydınlanmasına yardımcı olmuştur (105). Çalışmalar, aynı hastanın farklı hücrelerinde ve farklı hastalar arasında KLL genomlarının genetik heterojeniteye sahip olduğunu ortaya

koymuştur (34, 106-110). Hastaların çoğunda binlerce somatik mutasyon vardır; ancak TP53, ATM, NOTCH1 ve SF3B1 mutasyonları hastaların %5'inden fazlasında bulunur.

KLL'de lösemik hücrelerde antijene ihtiyaç duymadan aktive olabilen BCR ekspresyonu mevcuttur (111). BCR; büyüme, diferansiyasyon, adezyon veya migrasyon gibi birçok hücrenel süreç üzerinde etkilidir. IGHV mutasyonu da BCR aktivasyonu üzerinde etkilidir (112, 113). UM-IGHV'de artmış, M-IGHV'de azalmış BCR aktivasyonu görülür.

KLL'de hastaların yaklaşık %95'inde artmış BCL2 ekspresyonu vardır. BCL2, bir protoonkogendir ve apoptozu baskılar. Ekspresyonunun artması hücrelerin uzun süre hayatta kalmasına neden olabilir (114, 115). KLL'de BCL2 ekspresyonu artışı del(13q) veya tümör mikroçevresindeki değişiklikler nedeniyle olabilir (116, 117).

KLL'de hastaların birçoğunda tanı anında DNA tamiri ile ilgili genlerde bozukluk yoktur; ancak hastalık ilerledikçe bu genlerde mutasyonlar ortaya çıkar. TP53 geni ve ATM geni hücrenel stres veya DNA hasarı durumunda aktive olur ve hücrenel siklusu durdurarak hücrenel hasarın giderilmesine zaman kazandırır (36, 37, 118-120). TP53 geni, 17. kromozomun p kolunda, ATM geni 11. kromozomun q kolunda yer alır; del(17p) nedeniyle TP53 mutasyonu, del(11q) nedeniyle ATM mutasyonu gelişir. Bu mutasyonlar sonucunda DNA hasarı tamir edilemez hâle gelir.

Tümör mikroçevresi, lösemik hücrelerde apoptozun baskılanmasına ve lösemik hücre proliferasyonuna neden olabilir (117, 121-123). Benzer şekilde lösemik hücreler de tümör mikroçevresinde bağışıklığı baskılayan ve lösemik hücreleri destekleyen bir mikroçevreye katkıda bulunabilir (122, 124, 125).

#### **4.5. Klinik Tablo**

Hastaların çoğu asemptomatiktir ve başka bir nedenle yapılan tam kan sayımında lenfositoz görülmesiyle tanı alır. Hastalığın sessiz ve yavaş seyri nedeniyle hastaların yaklaşık %15'i tanı anında semptomatiktir.

Lenf nodu şişliği (sıklıkla servikal bölgede ve ağrısız) veya hâlsizlik, semptomatik hastaların başlıca başvuru nedenleridir. Erken doyma (hepatomegali veya splenomegali kaynaklı), kilo kaybı, terleme, peteşi (trombositopeni kaynaklı) hastaların diğer başvuru nedenlerindedir. Hastaların sadece %5-10'luk bir kısmı lenfomanın klasik B semptomları ile doktora başvurmaktadır. Sekonder immün yetmezlik kaynaklı tekrarlayan enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıklar da hastalığın ortaya çıkış şekli olabilir.

Lenfadenopati, en sık görülen muayene bulgusudur ve hastaların %50-90'ında saptanır (126, 127). Ağrısızdır, düzgün yüzeylidir ve muayenede hassas değildir. Lokalize veya

jeneralize olabilir ve değişken boyutlarda görülebilir. En sık saptandığı yerler servikal, supraklaviküler ve aksiller bölgelerdir. Dalak, ikinci sıklıkta tutulan lenfoid organdır. Hastaların %25-55'inde splenomegali saptanır (126, 127). Ağrısızdır ve hassas değildir. Hepatomegali, hastaların %15-25'inde tanı anında vardır (126, 127). Lenf nodu ve dalak gibi ağrısızdır; düzgün yüzeylidir ve muayenede hassas değildir.

En sık tutulan lenfoid olmayan organ cilttir. Hastalık tutulumuna özgü cilt lezyonları, lösemi kutis olarak adlandırılır. Hastaların %5'inden azında görülür. Sıklıkla yüz bölgesinde saptanır. Makül, papül, plak, nodül, ülser veya blister şeklinde ortaya çıkabilir (128). Tanı, cilt biyopsisi ile doğrulanabilir. Richter transformasyonuna eşlik etmediği sürece prognozu önemli ölçüde etkilemez. Enfeksiyon, kanama, vaskülit veya paraneoplastik pemfigus gibi sebeplerle de cilt lezyonları ortaya çıkabilir.

KLL'de birçok lenfoid doku ve birçok organ tutulabilir. Diğer lenfomaların aksine gastrointestinal mukozal tutulum, KLL'de nadir görülür. Meninks tutulumu da benzer bir şekilde nadir görülmektedir; hastaların %0,2-2'sinde bildirilmiştir (129, 130). MPGN, KLL'de paraneoplastik bir fenomen olarak tanımlanmıştır (131-133). Minimal değişiklik hastalığı ve amiloidoz, paraneoplastik renal tutulumun daha nadir görülen formlarıdır (134).

#### **4.6. Laboratuvar Bulguları**

KLL'nin en dikkat çekici laboratuvar bulgusu periferik kanda ve kemik iliğinde saptanabilen lenfositozdur. Hastaların önemli bir kısmında, tanı için gerekli olan B lenfosit sayısının çok üzerindeki değerlere rastlanabilir. Lenfosit sayısının aşırı yüksek seyrettiği durumlar, nadiren hiperviskozite kaynaklı komplikasyonlara neden olabilir (135).

Bazı hastalarda tanı anında nötropeni, anemi veya trombositopeni gibi sitopeniler görülebilir. Sitopeniler; OİHA, kazanılmış saf kırmızı hücre aplazisi, İTP veya agranülositoz gibi durumlardan kaynaklanabilir. KLL'de OİHA riski artmıştır. Vakaların yaklaşık %35'inde hastalık süresince direkt Coombs testi pozitifliği, yaklaşık %10'unda OİHA görülür (136). Kazanılmış saf kırmızı hücre aplazisi, KLL'nin nadir görülen bir komplikasyonudur. Hastaların yaklaşık %0,5'inde görülür; ancak araştırma kemik iliği aspirasyonu ve mutlak retikülosit sayısı ile yapıldığında bu oranın %6'ya kadar çıkabildiği görülmektedir (136). Kazanılmış saf kırmızı hücre aplazisi hastalık seyrinin erken döneminde ortaya çıkabilir. Buna karşın OİHA, hastalık seyrinde genellikle geç ortaya çıkar. İTP, hastaların %2-3'ünde ortaya çıkar (136). Bazı hastalarda KLL tanısına giden süreç İTP ile başlar. Agranülositoz, hastaların yaklaşık %0,5'inde ortaya çıkar.

Hipogamaglobulinemi, tanı anında hastaların yaklaşık %25'inde vardır ve hastaların yaklaşık 2/3'ünde sonradan ortaya çıkar (98). Sıklıkla IgG, IgA ve IgM beraber azalır; ancak bazı hastalarda sadece bir veya iki sınıfın azaldığı görülebilir. Hipogamaglobulinemi ve eşlik eden nötropeni, özellikle bakteriyel enfeksiyonlara karşı hastayı savunmasız bırakabilir.

Hastaların yaklaşık %15'inde poliklonal gamaglobulin artışı, yaklaşık %5'inde monoklonal protein saptanır (137, 138). KLL tanısı aldığı bilinen 109 hastayla yapılan bir çalışmada tanı öncesinde anormal serbest hafif zincir oranı, monoklonal protein, hipogamaglobulinemi prevalansı araştırılmıştır ve oranlar sırasıyla %38, %13, %3 olarak bulunmuştur (137).

KLL ile ilişkilendirilen karakteristik bir biyokimyasal parametre bulunmamaktadır. Tedavi yanıtının araştırıldığı bir çalışmada progresif veya ilerlemiş hastalıkla takip edilen vakaların %60'ında artmış LDH ve artmış B2M seviyeleri gözlenmiştir (139).

Hematolojik hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalıkta olduğu gibi KLL'de de periferik yayma yol göstericidir. Periferik yaymadaki en temel bulgu lenfositozdur. Lösemik hücreleri çoğu küçük ve olgun görünümlü lenfositlerden oluşur. Bu lenfositlerin koyu bir çekirdeğe, kısmen yoğun bir kromatine, kolayca seçilemeyen çekirdekçiklere; dar ve kısmen bazofilik bir sitoplazmaya sahip olduğu göze çarpar (140). Lösemik hücrelerin diğer bir kısmı da orta büyüklükte lenfositlerden oluşur. Büyük çekirdeği, gevşek kromatini, genellikle tek ve santral yerleşimli çekirdekçigi ile tanınan bu lenfositler, prolenfosit olarak adlandırılır. Prolenfositler, lenfositlerin genellikle az bir kısmını oluşturur; ancak bazen tüm lenfosit popülasyonu içindeki oranları %55'e kadar çıkabilir. Bir çalışmada %10'un üzerindeki prolenfosit oranı, agresif hastalıkla ilişkilendirilmiştir (141). Periferik yaymada görülen bir diğer lenfosit grubu, yayma yapılırken ezilen lenfositlerden oluşan basket hücreleridir (142). KLL'deki lösemik hücrelerin normal lenfositlere göre daha kırılğan olması nedeniyle böyle bir görüntü oluştuğu düşünülmektedir. Periferik yaymada hastalığın diğer seriler üzerindeki komplikasyonları da görülebilir. OİHA geliştiğinde polikromazi veya sferositoz, İTP geliştiğinde iri trombositler görülebilir.

İmmünofenotipik analiz, sıklıkla akım sitometri ile yapılır ve KLL tanısının olmazsa olmaz bileşenlerindedir (143). Hem tanıda hem de özellikle B lenfositlerden köken alan neoplazilerin ayırıcı tanısında kullanılır. Çoğu vakada tiplendirme CD5, CD19, CD20, CD23,  $\kappa$  hafif zincir ve  $\lambda$  hafif zincir için geliştirilen antikör paneli kullanılarak yapılabilir (144). CD5, CD19, CD23 ekspresyonu, çoğunlukla zayıf CD20 ekspresyonu ve zayıf SmIg ekspresyonu; KLL tanısı için tipik immünofenotipik analiz bulgularıdır (140). Sıklıkla tek başına IgM ekspresyonu veya IgM ile IgD'nin beraber ekspresyonu görülür. Ayrıca sadece tek çeşit ( $\kappa$  veya  $\lambda$ ) hafif zincir ekspresyonu tipiktir ve klonalitenin doğrulanması için kullanılır. Vakaların

yaklaşık %5’inde ise sitoplazmik immünglobulin saptanabilir. KLL’de HLA-DR ekspresyonu görülür; ancak genellikle siklin D1 ve CD10 ekspresyonu görülmez. Ayrıca FMC7, CD22 ve CD79b ekspresyonu genellikle görülmez ya da zayıf olarak görülebilir. Vakaların yaklaşık %40’ında CD38 ekspresyonu %30’un üzerindedir. KLL vakalarının büyük çoğunluğu, B lenfositlerden köken alan tek bir klondan meydana gelir. Nadiren akım sitometri ile ikinci bir klonun varlığı gösterilebilir. Hem  $\kappa$  hafif zincir ekspresyonu hem de  $\lambda$  hafif zincir ekspresyonu görülen KLL vakaları, biklonal hastalık olarak tanımlanır. Bir çalışmada biklonal hastalık oranı, %1,4 olarak saptanmıştır (145).

KLL tanısı için kemik iliği incelemesine gerek yoktur. Tanı anında yapılacak bir biyopside sıklıkla artmış selülarite ve çekirdekli hücrelerin %30’undan fazlasının lenfositlerden oluştuğu görülür. Kemik iliğindeki lenfosit infiltrasyonu nodüler, interstisyel veya diffüz olabilir. Diffüz patern görülen hastalar, diffüz olmayan (interstisyel ve nodüler) patern görülen hastalara göre daha kötü prognozlu olma eğiliminde olabilir (146-148). Kemik iliği incelemesi, özellikle sitopenilerin varlığında etiyojolojiyi aydınlatmak için kullanılabilir. Sitopenilerin lösemik infiltrasyon kaynaklı olup olmadığını aydınlatmak, özellikle sitotoksik kemoterapötikler ile yapılacak tedavi öncesinde yararlı olabilir. Ayrıca tedavi yanıtı değerlendirilirken tam remisyon varlığını doğrulamak için kemik iliği biyopsisi zorunludur (140).

#### 4.7. Tanı

Yetişkin bir bireyde saptanan mutlak lenfositoz varlığı, KLL tanısından şüphelenmek için yeterlidir. Ayrıntılı tam kan sayımı, periferik kanda yapılan akım sitometrik analiz ve periferik yayma tanı için yeterlidir (140). Kemik iliği değerlendirmesi, tanı için gerekli değildir.

Tanı için Ulusal Kanser Enstitüsü’nün 2018 iwCLL güncellemesi kullanılır ve aşağıdaki kriterlerin ikisinin de karşılanması gerekir (140):

- Periferik kandaki mutlak B lenfosit sayısının en az 3 ay boyunca  $\geq 5000/\mu\text{l}$  olması ve periferik yaymada bu lenfositlerin çoğunun olgun görünümlü küçük lenfositlerden oluşması
- Periferik kanın akım sitometrik analizi ile B lenfositlerin klonalitesinin gösterilmesi

Tanıda 2008 yılına kadar mutlak B lenfosit sayısı yerine mutlak lenfosit sayısı kullanılmaktaydı ve tanı için mutlak lenfosit sayısının  $\geq 5000/\mu\text{l}$  olması koşulu aranıyordu. Bu durum, mutlak B lenfosit sayısı  $\leq 5000/\mu\text{l}$  ve mutlak lenfosit sayısı  $\geq 5000/\mu\text{l}$  olan hastalarda

MBL ile KLL arasında ayırım yapılamamasına neden oluyordu. 2008 yılında tanı için mutlak B lenfosit sayısının kullanılmaya başlanması, karışıklığı ortadan kaldırmıştır.

#### **4.8. Evreleme**

Evreleme için Rai evreleme sistemi veya Binet evreleme sistemi kullanılır. Avrupa'da Binet evreleme sistemi daha yaygın kullanılırken ABD'de de Rai evreleme sistem daha fazla kabul görmüştür (149). Her iki evreleme yöntemi de fizik muayene ve tam kan sayımı ile yapılır. Rutin görüntüleme yöntemleri, evreleme için gerekli değildir. Her iki evrelemede de hastalar, OS'ye düşük, orta veya yüksek riskli olarak sınıflandırılır.

Evre, hastalık yükünü yansıtır. Evre, hastalık seyri boyunca artma eğilimindedir (126). Bununla beraber başarılı bir tedavi, hastayı yüksek risk grubundan düşük risk grubuna taşıyabilir ve sağ kalımı iyileştirebilir (150).

Yüksek riskli grupta görülen sitopeniler, kemik iliği yetmezliğinin kesin bir göstergesi değildir. OİHA ve İTP gibi otoimmün sebepler veya tedaviye bağlı komplikasyonlar, sitopenilerin sebebi olabilir. Bu durum, evreleme yaparken göz önünde bulundurulmaz; ancak otoimmün sebeplerle sitopeni gelişen hastaların prognozu, hastalığa bağlı kemik iliği yetmezliği gelişen hastalara göre daha iyi olabilir (151, 152).

##### **4.8.1. Rai Evreleme Sistemi**

Rai evreleme sistemi, 5 evreden oluşur. Evreler, tahmini OS ile ilişkilidir. Rai evreleme sistemi, 1975'te tanımlanmıştır ve evrelere göre tahmini OS belirlenmiştir (126). Rai evreleme sistemi; düşük, orta ve yüksek risk şeklinde 3 yeni evre ile modifiye edilmiştir ve günümüzde modifiye Rai evreleme sistemi olarak da bilinmektedir. Bu sistem, prognostik önemini korusa da OS verileri, güncel tedavilerle önemli ölçüde iyileşmiştir.

**Tablo 4.1.** Rai evreleme sistemi

Risk	Evre	Tanım
Düşük	0	Lenfositoz
Orta	I	Lenfositoz ve lenfadenopati
	II	Lenfositozla eşlik eden hepatomegali veya splenomegali
Yüksek	III	Lenfositoz ve anemi (hemoglobün <11 g/l)
	IV	Lenfositoz ve trombositopeni (trombosit sayısı <100.000/ $\mu$ l)

#### 4.8.2. Binet Evreleme Sistemi

Binet evreleme sistemi, 3 evreden oluşur. Evreler, Rai evreleme sisteminde olduğu gibi, tahmini OS verileri ile ilişkilidir. Binet evreleme sistemi, 1981 yılında tanımlanmıştır (127, 153). Evreleme yapılırken 5 tane bölge, lenfadenopati ve tutulum açısından değerlendirilir. Servikal, aksiller, inguinal bölgeler; ayrıca dalak ve karaciğer değerlendirilir.

**Tablo 4.2.** Binet evreleme sistemi

Risk	Evre	Tanım
Düşük	A	3'ten az lenf düğümü bölgesinde tutulum
Orta	B	En az 3 lenf düğümü bölgesinde tutulum
Yüksek	C	Anemi (hemoglobün <10 g/l) veya trombositopeni (trombosit sayısı <100.000/ $\mu$ l)

#### 4.9. Prognoz

Prognozun belirlenmesi; hastalığın seyri ve muhtemel tedavinin sonuçları açısından oldukça önemlidir. Evreleme, prognozun belirlenmesi için kullanılan başlıca araçtır; ancak evreleme dışında kullanılan, ölçülebilen ve tedaviye yön verebilen belirteçler vardır. Tüm bu araçlar; prediktif belirteçler ve prognostik belirteçler diye 2 gruba ayrılabilir; ancak bazı araçlar,

her iki grupta da yer alabilir. Her iki grubun da tedavi süresince klinik faydasının olabileceği düşünülmektedir (2, 3).

#### 4.9.1. Prediktif Belirteçler

Prediktif belirteçler, tedavi yanıtının muhtemel sonuçlarını gösteren ve bu nedenle tedavi seçimini etkileyen değişkenlerdir.

TP53, 17. kromozomun p kolunda yer alan bir tümör baskılayıcı genidir. Delesyon veya nokta mutasyonlar nedeniyle inaktive olabilir. KLL'de tedavi öncesinde del(17p) varlığı veya TP53 mutasyonu rutin olarak değerlendirilir ve tedavi seçiminde yol göstericidir. Bu mutasyonların varlığında kemoimmünoterapi ile yapılan tedavi, hedefe yönelik tedaviye göre daha olumsuz sonuçlara sahiptir. Periferik kan örneğinde FISH ile del(17p); NGS veya Sanger yöntemi kullanılarak TP53 mutasyonu saptanabilir. Tedavi almamış hastalar FISH ile değerlendirildiğinde hastaların %7-10'unda del(17p) saptanmıştır; bu oran, nükslerde ve refrakter hastalığa sahip olanlarda daha yüksektir (4, 7). Hastaların %10-47'sinde ise TP53 mutasyonu saptanmıştır (8-12). Her iki mutasyon aynı zamanda prognostik bir belirteçtir ve kötü prognozla ilişkilidir (13).

IGHV mutasyonu, KLL'de tedavi öncesinde değerlendirilen bir başka prediktif belirteçtir. Periferik kan veya kemik iliği örneği alınarak ve sıklıkla Sanger yöntemi kullanılarak araştırılabilir. Nüklotit dizisinde germline DNA'ya göre sıklıkla %2'nin üzerindeki bir fark M-IGHV olarak tanımlanır (14, 15). KLL vakalarının yaklaşık %50'sinde M-IGHV bulunmaktadır (14-16). Mutasyon varlığı hastalık süresince veya tedavi sonrasında değişmez; bu nedenle tekrar tekrar ölçülmesine gerek yoktur (154). IGHV mutasyonu olmayan hastalar için öncelikle hedefe yönelik tedaviler önerilmektedir. Bazı çalışmalarda IGHV mutasyonu olan hastalarda kemoimmünoterapi ile kalıcı remisyon sağlanmasına rağmen, IGHV mutasyonu olmayan hastalarda kalıcı remisyon sağlanamamıştır (17-19). IGHV mutasyonu, TP53 mutasyonunda olduğu gibi, aynı zamanda prognostik bir belirteçtir. UM-IGHV varlığı; tedavi gerekliliğinin erken başlaması, artmış nüks riski, azalmış OS ile ilişkilidir (14-16, 20-27, 155). Birçok çalışma artmış ZAP70 ve CD38 ekspresyonunu; UM-IGHV, ileri evre, progresif hastalık, yetersiz tedavi yanıtı ve azalmış sağ kalım ile ilişkilendirmiştir (14, 28-37). Birçok çalışmada bu ilişkiye değilmiş olmasına rağmen korelasyonun mükemmel olduğunu söylemek zordur. Ayrıca ZAP70'in pozitif kabul edildiği eşik değer net değildir ve ZAP70 düzeyi hastalık süresince değişim gösterebilirken IGHV mutasyonu varlığı değişmemektedir (156).

NOTCH1 mutasyonlarının değerlendirilmesi, KLL vakalarında rutin değildir; prediktif değeri ve prognostik değeri tartışmalıdır. Vakaların %4-13'ünde bu mutasyon saptanmıştır (12,

109, 157-162). Bu mutasyon varlığında CD20'yi hedefleyen tedavilerle daha olumsuz klinik sonuçların alındığını öne süren çalışmalar olduğu gibi bunun olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (13, 20). Ayrıca NOTCH1 mutasyonu, UM-IGHV ile ilişkili bulunmuştur (47).

BTK ve PLC $\gamma$ 2, BCR yolağında bulunan proteinlerdir ve ilgili genlerin mutasyonunu saptamak, nüks veya progresif hastalık durumunda seçilecek tedavi hakkında yol gösterici olabilir. Benzer bir durum BCL2 için de geçerlidir. Tanı anında bu genlerde mutasyon olması, sık rastlanan bir durum değildir; bu nedenle rutin olarak değerlendirmek gerekli değildir. Refrakter veya progresif hastalıkta bu mutasyonlar saptanabilir; bu mutasyonların varlığı, ilgili yolları hedefleyen tedavilerin başarısız olacağını öngörebilir (163-166).

#### **4.9.2. Prognostik Belirteçler**

Prognostik belirteçler, tedavi ile ilişkisi olmayan klinik sonuçlarla ilişkilidir. Tümör yükünü, tümörün yayılımını ve tümörün büyüme hızını yansıtır. Rai evreleme sistemi veya Binet evreleme sistemi kullanılarak yapılan klinik evreleme, prognostik bir belirteçtir ve risk gruplarına göre prognoz hakkında bilgi sağlar. Klinik evreleme, prognozu belirleme için yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle yeni prognostik belirteçler araştırılmıştır ve prognozu belirlemek için bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir.

##### **4.9.2.1. Bireysel Faktörler**

LDT, serumdaki B2M düzeyi ve genetik anormallikler; prognozu belirlemek için kullanılan başlıca bireysel faktörlerdir. Ayrıca prognostik önemi araştırılan, klinik kullanımdaki yeri henüz belirlenememiş belirteçler de vardır.

LDT, mutlak lenfosit sayısının 2 katına çıktığı süreyi tanımlar. Tedavi almayan hastalarda 12 aydan kısa LDT agresif hastalıkla ilişkiliyken 12 aydan uzun LDT indolent seyirle ilişkilidir (32, 33, 43). CLL1-PM ve CLL-LIPI gibi skorlama sistemlerinde kullanılmaktadır. Saptamak için zaman gerekmesi nedeniyle ileri evrede kullanımı kısıtlıdır.

Serumdaki B2M düzeyi, evre ve tümör yükü ile ilişkilidir. Artmış B2M düzeyi kötü prognoz ile ilişkilidir (16, 20, 44-46). CLL1-PM, ibrutinib için 4 faktörlü prognostik model, CLL-IPI ve CLL-LIPI gibi skorlama sistemlerinde kullanılmaktadır.

KLL'de tanı anında veya tanıdan sonra saptanabilen birçok genetik bozukluk vardır. Bazı genetik bozuklukların hastalık seyri esnasında ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bazı spesifik bozuklukların prognostik önemi bilinirken bazılarının zamanla anlaşılacağı düşünülmektedir. Tedavi öncesinde periferik kan örneğinde FISH ile del(13q), trizomi 12, del(17p) ve del(11q)

varlığı rutin olarak araştırılmaktadır ve hastaların %80'inde bu bozukluklara rastlanmaktadır (4-6). Bu 4 kromozomal bozukluğa ek olarak TP53 mutasyonunun ve UM-IGHV'nin prognostik önemi konusunda görüş birliği vardır. BIRC3, SAMHD1, RPS15, NFKBIE, EGR2, KRAS ve POT1 mutasyonları; prognostik önemi araştırılan diğer genetik bozukluklardır.

TP53 mutasyonu veya del(17p) ve IGHV mutasyonu hem prediktif hem de prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır. TP53 mutasyonu ve UM-IGHV; kötü prognoz göstergesidir. CD38 ekspresyonu, ZAP70 ekspresyonu ve NOTCH1 mutasyonu prognostik önemi net olmayan ve aynı zamanda prediktif değeri de olabileceği bildirilen belirteçlerdir.

Hastaların %10-20'inde del(11q) bulunmaktadır (4, 35). Eskiden yüksek riskli bir mutasyon olarak sınıflandırılan del(11q), KLL tedavisindeki gelişmeler neticesinde orta riskli bir mutasyon olarak nitelendirilmektedir (167). 11. kromozom, DNA hasarının tespitinde ve hücre siklusunda görevi olan ATM genini barındırır.

Hastaların %50-60'ında del(13q) bulunmaktadır (4, 35). İyi prognostik bir belirteç olarak nitelendirilmektedir (4). Monoalelik ve bialelik mutasyonlar arasında prognostik bir fark bulunmamaktadır (168). Tek genetik bozukluğu del(13q) olan hastalarda yapılan bir çalışmada 10 yıllık yaşam beklentisi, KLL tanısı olmayan bireylerle benzer bulunmuştur (167).

Hastaların %10-20'sinde trizomi 12 bulunmaktadır. Prognostik önemi net olarak bilinmemektedir. Bir çalışmada trizomi 12, ilerlemiş hastalık ve yüksek proliferasyon ile ilişkilendirilmiştir (169). Başka bir çalışmada ise trizomi 12 olan hastalarla normal karyotipe sahip olan hastalar arasında sağ kalım farkının olmadığı görülmüştür (4). Trizomi 12 dışında genetik anomalisi bulunmayan hastalarla yapılan başka bir çalışmada ise 10 yıllık sağ kalım beklentisinin KLL tanısı olmayan bireylerin yaklaşık %70'i kadar olduğu bildirilmiştir (167).

Kompleks karyotipin birçok çalışmada bağımsız bir kötü prognostik belirteç olabileceği bildirilmiştir (170-172). Kompleks karyotipin prognostik etkisinin değerlendirildiği en büyük çalışma; 5'ten fazla kromozomal bozukluk görülmesini, bağımsız bir kötü prognostik faktör olarak bildirmiştir ve azalmış sağ kalım ile ilişkilendirmiştir (172).

BIRC3 mutasyonu ve SF3B1 mutasyonu, rutin olarak kullanılmayan prognostik belirteçlerdir. SF3B1 geni, *spliceosome* yapısına katılan bir nükleer ribonükleoprotein kodlanmasından sorumludur. SF3B1 mutasyonu, hastaların %15-18'inde görülür ve kötü prognoz ile ilişkilidir (12, 20, 34, 161, 173-176).

Periferik kandaki lenfositlerin morfolojisi, B lenfositlerin fenotipik profili ve serumdaki immünglobulin seviyeleri; özellikle erken evre hastalıkta sınırlı prognostik öneme sahip olabileceği düşünülen diğer faktörlerdir (177-180). Serumda serbest hafif zincir anormalliklerinin prognozu etkileyebildiği gösterilmiştir (138). Monoklonal veya poliklonal

gamopati saptanan hastalar, gamopati bulunmayan hastalara göre daha kötü OS sonuçlarına sahiptir (181).

CD49d, KLL'de lösemik hücre yüzeyinde bulunabilen bir integrindir. Endotelial hücre yüzeyindeki reseptörlerle etkileşime geçer ve lösemik hücre migrasyonunu sağlar (38). Akım sitometri ile ekspresyon düzeyi belirlenebilir. Artmış CD49d ekspresyonu, azalmış TFS ve OS ile ilişkili bulunmuştur (39-42).

KLL'deki lösemik hücrelerin VEGF sentezlediği gösterilmiştir. Lenfoid dokuların büyümesi ve lösemik hücrelerin dokuya geçişi üzerinde VEGF'nin etkisinin olduğu ve bu nedenle lösemik hücrelerin yaşam süresinin uzayabileceği öne sürülmüştür (182). Klinik evrelemeye göre düşük riskli hastalarda yapılan bir çalışma, düşük VEGF düzeyine sahip hastaların yüksek VEGF düzeyine sahip hastalara göre belirgin bir PFS avantajının olduğunu göstermiştir (183).

Kemik iliği incelemesi, KLL'de rutin olarak uygulanmayan bir işlemdir; ancak kemik iliğindeki lenfosit infiltrasyonu paternini prognostik bir belirteç olarak gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. Diffüz patern agresif seyirle ilişkilendirilirken diffüz olmayan patern indolent seyirle ilişkilendirilmiştir (146-148, 184).

MiRNA'lar, posttranskripsiyonel aşamada genlerin ekspresyon düzeyini değiştirebilen, kodlamayan, küçük RNA'lardır. Bazı spesifik miRNA'ların ekspresyon düzeyinin değişmesinin prognozu etkileyebileceği bildirilmiştir. Azalmış miR-233 ve miR-29c ekspresyonu; artmış miR-155 ekspresyonu, azalmış sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (185-187).

D vitamini eksikliğinin genel popülasyondaki prevalansı %30-40 olarak bildirilmiştir ve bu oran, KLL hastalarında da benzerdir. Bir çalışmada 25 ng/ml'nin altındaki vitamin D seviyeleri kötü prognostik bir belirteç olarak tanımlanmıştır (188).

#### **4.9.2.2. Skorlama Sistemleri**

CLL1-PM ve IPS-E, erken evre KLL için geliştirilmiş skorlama sistemleridir. Her iki skorlama sistemi de TTFT'yi tahmin etmek için kullanılır.

CLL1-PM, 6 değişken kullanarak hastaları 4 risk grubuna ayırır (189, 190).

**Tablo 4.3. CLL1-PM**

Del(17p)	3,5 puan
UM-IGHV	2,5 puan
Del(11q)	2,5 puan
Serum B2M >3,5 mg/l	2,5 puan
LDT <12 ay	1,5 puan
Yaş >60	1,5 puan

0-1,5 puan çok düşük risk, 2-4 puan düşük risk, 4,5-6,5 puan yüksek risk ve 7-14 puan çok yüksek risk olarak sınıflandırılır. Bu risk grupları 5 yıllık ve 10 yıllık TFS'yi yansıtır.

**Tablo 4.4. CLL1-PM'deki risk grupları**

<b>Risk grubu</b>	<b>5 yıllık TFS</b>	<b>10 yıllık TFS</b>	<b>Medyan süre</b>
Çok düşük	%86	%67	
Düşük	%52	%26	64 ay
Yüksek	%28	%3	41 ay
Çok yüksek	%11	%0	28 ay

IPS-E, aşağıdaki 3 risk faktörüne göre hastaları 3 risk grubuna ayırır (191):

- UM-IGHV
- Lenfositöz (>15.000/ $\mu$ l)
- Palpabl lenf nodları

Risk faktörü yoksa düşük risk, 1 risk faktörü varsa orta risk ve 1'den fazla risk faktörü varsa yüksek risk olarak sınıflandırılır.

**Tablo 4.5.** IPS-E'deki risk grupları

<b>Risk grubu</b>	<b>1 yılda tedavi olasılığı</b>	<b>5 yılda tedavi olasılığı</b>
Düşük	<% 1	% 8
Orta	% 3	% 28
Yüksek	% 14	% 61

Ibrutinib için 4 faktörlü prognostik modelde her biri 1 puana karşılık gelen aşağıdaki değişkenler kullanılır (192):

- TP53 mutasyonu ve del(17p)
- Serum B2M >5 mg/l
- LDH >250 U/l
- Nüks veya refrakter hastalık

Bu değişkenlerin varlığına göre puanlama yapılır ve hastalar 3 risk grubuna ayrılır. Bu risk grupları, ibrutinib ile tedavi edilen hastalardaki tahmini PFS'yi ve tahmini OS'yi yansıtır.

**Tablo 4.6.** Ibrutinib için 4 faktörlü prognostik modelde risk grupları

<b>Risk grubu</b>	<b>3 yıllık PFS</b>	<b>3 yıllık OS</b>
Düşük	% 87	% 93
Orta	% 74	% 83
Yüksek	% 47	% 63

CLL-IPI, 5 değişken kullanarak hastaları 4 farklı risk grubuna ayırır (47). Bu skorum sisteminde 0-1 puan düşük, 2-3 puan orta, 4-6 puan yüksek ve 7-10 puan çok yüksek risk olarak nitelendirilir. Kemoimmünoterapi alan hastaların verileri kullanılarak geliştirilmiştir. Hedef yönelik tedavilerdeki etkinliği bilinmemektedir.

**Tablo 4.7. CLL-IPI**

TP53 mutasyonu veya del(17p)	4 puan
Serum B2M >3,5 mg/l	2 puan
UM-IGHV	2 puan
Orta veya yüksek riskli klinik evre	1 puan
Yaş >65	1 puan

CLL-IPI için risk grupları, OS ile ilişkilidir. Ayrıca bu risk gruplarının TTFT ve PFS için de bilgi verici olabileceği gösterilmiştir (193-196).

**Tablo 4.8. CLL-IPI için risk grupları**

<b>Risk grubu</b>	<b>5 yıllık OS</b>	<b>10 yıllık OS</b>	<b>Medyan süre</b>
Düşük	%91	%87	
Orta	%80	%40	104 ay
Yüksek	%53	%16	63 ay
Çok yüksek	%19	%0	31 ay

Modifiye CLL-IPI veya CLL-LIPI, CLL-IPI temel alınarak ve IGHV mutasyonu durumu yerine LDT'yi kullanarak oluşturulan bir skorlama sistemidir (48). IGHV mutasyonunun araştırılmadığı durumlarda kullanılmak üzere oluşturulmuştur.

**Tablo 4.9. CLL-LIPI**

TP53 mutasyonu veya del(17p)	4 puan
Serum B2M >3,5 mg/l	2 puan
LDT <6 ay	2 puan
Orta veya yüksek riskli klinik evre	1 puan
Yaş >65	1 puan

CLL-IPI ile benzer şekilde 4 risk grubu vardır. Risk grupları, TTFT ve OS ile korelasyon gösterir. CLL-IPI, PFS hakkında da bilgi vericiyken CLL-LIPI bilgi verici değildir.

#### **4.10. Tedavi**

KLL, son derece heterojen seyirli bir hastalıktır. Bazı hastaların tedavisiz sağ kalımı, normal popülasyon ile benzerdir (197, 198). Spontan regresyon ise nadir görülen bir durumdur (199, 200). APKHN dışında KLL'nin küratif tedavisi bulunmamaktadır. Erken evre hastalıkta tedaviye erken başlamanın uzun dönem sağ kalım üzerinde etkisinin olmadığı bildirilmiştir (198). Dolayısıyla birçok hastada tanı anında tedavi endikasyonu bulunmamaktadır.

##### **4.10.1. Tedavi Endikasyonları**

iwCLL tarafından aktif hastalık olarak tanımlanan aşağıdaki durumlarda tedavi endikasyonu bulunmaktadır (140):

- Anemi (hemoglobin <10 g/dl) veya trombositopeni (trombosit sayısı <100.000/ $\mu$ l) gibi ilerleyici kemik iliği yetmezliği bulgularının olması
- Masif, progresif veya semptomatik splenomegali
- Masif, progresif veya semptomatik lenfadenopati
- Progresif lenfositoz
- Steroitlere yetersiz yanıt veren OİHA veya İTP
- Semptomatik veya fonksiyonel ektranodal tutulum
- Konstitüsyonel semptomlar

Yeni gelişimli anemi veya trombositopeni tablosunun yanında var olan anemi veya trombositopeni tablosunun derinleşmesi de tedavi endikasyonu doğurabilir; ancak otoimmün

kaynaklı sitopenilerin dışlanması gerekir. OİHA veya İTP gibi otoimmün kaynaklı sitopenilerde tedavi endikasyonu, steroid tedavisine direnç olduğunda ortaya çıkmaktadır.

Sol kosta kenarının en 6 cm altına uzanan splenomegali, masif splenomegali; lenf nodunun en uzun çapının en az 10 cm olması masif lenfadenopati olarak tanımlanmaktadır. Progresif lenfositoz, son 2 ayda %50'nin üzerinde lenfosit artışı veya 6 aydan kısa LDT olarak tanımlanmaktadır. Enfeksiyon gibi KLL dışı sebeplerin masif splenomegali, masif lenfadenopati veya progresif lenfositoz yapabileceği, tedavi endikasyonu belirlenirken akılda tutulmalıdır.

Aşağıdakilerden az birinin olması, konstitüsyonel semptomlara işaret etmektedir:

- Belirgin hâlsizlik (ECOG PS  $\geq$ 2)
- Son 6 ayda sebepsiz, en az %10 kilo kaybı
- Enfeksiyon olmaksızın en az 1 ay süren gece terlemesi
- Enfeksiyon olmaksızın en az 2 hafta süren ateş

Monoklonal gamopati, poliklonal gamopati veya hipogamaglobulinemi; tedavi endikasyonu için tek başına yeterli değildir. Benzer şekilde lenfositoz da aşırı yüksek lenfosit sayılarıyla bile tedavi endikasyonu için tek başına yeterli değildir. Ancak lökosit sayısının 200.000/ $\mu$ l'nin üzerine çıktığı durumlarda hiperviskozite sendromu riski de artacağı için tedavi endikasyonu ortaya çıkabilir.

#### **4.10.2. Tedavi Endikasyonu Olmayan Hastaların İzlemi**

Erken evrelerde ve asemptomatik hastalarda tedaviye hemen başlamanın belirgin bir yararı yoktur (190, 198, 201). Düşük veya orta riskli evrelerdeki asemptomatik hastalar, genellikle tedavisiz izlenir. İzlem süreci boyunca hastalar aralıklı olarak muayene edilir ve tam kan sayımı ile değerlendirilir. Aktif hastalık geliştiği saptanan hastaların tedavi endikasyonu vardır.

Tedavisiz izlenen hastaların bir kısmında birkaç yıl içinde tedavi gereksinimi ortaya çıkabilir; ancak bazı hastalar da yıllarca tedavisiz izlenebilir. Hangi hastalarda tedavi gereksinimi gelişebileceği, IPS-E gibi bir skorlama sistemi ile tahmin edilebilir (191).

#### **4.10.3. Aktif Hastalığı Olan Hastaların Tedavisi ve Tedavi Seçimi**

Düşük veya orta riskli evrelerdeki asemptomatik hastalarda tedavisiz ortanca sağ kalım 10 yılın üzerindedir. Yüksek riskli evrelerde, semptomatik hastalarda ve progresif hastalıkta

tedavisiz ortanca sağ kalım 18-36 ay kadardır (32, 33, 126, 140, 202). Tedavinin temel hedefleri semptomları azaltmak; PFS'yi ve OS'yi arttırmaktır.

Tedavi gereksinimi olan hastalar için standart bir tedavi rejimi yoktur. Başlangıç için benzer OS oranlarına sahip birkaç farklı tedavi vardır. Bu tedaviler; CR oranı, progresyona kadar geçen süre ve yan etki profili açısından farklılık göstermektedir. Tedavi seçimi, hastaya ve tümör karakteristiğine göre yapılır. Tedavide BTK inhibitörleri, BCL2 inhibitörleri, monoklonal antikorlar, pürin analogları ve alkilleyiciler kullanılır. Bu ilaçlar, tek başına veya birbirinin kombinasyonu şeklinde kullanılabilir.

**Tablo 4.10.** KLL'de kullanılan ilaçlar

<b>BTK inhibitörleri</b>	Ibrutinib, acalabrutinib
<b>BCL2 inhibitörleri</b>	Venetoklaks
<b>Monoklonal antikorlar</b>	Rituksimab, ofatumumab, obinutuzumab
<b>Pürin analogları</b>	Fludarabin, pentostatin
<b>Alkilleyiciler</b>	Klorambusil, siklofosamid, bendamustin

Hastanın performans durumu belirlenerek ve komorbiditeleri gözden geçirilerek tedaviye uygun olup olmadığı değerlendirilir. Bu değerlendirme özellikle kemoimmünoterapi verilmesi planlanan hastalar için önemlidir. Hedefe yönelik ilaçlarla yapılan tedavilerde hastanın tedaviye uygun olup olmadığı genellikle tedavinin spesifik yan etkilerine bakılarak belirlenir. Tedaviler ve tedavi sonuçları, gençler ve yaşlılar için farklılık gösterebilir. KLL ile yapılan birçok çalışmada 65-70 yaş üzerindeki bireyler yaşlı olarak tanımlanmıştır; ancak burada kesin bir ayırım yoktur. Ayrıca tedavi seçiminde yaş, tek kriter değildir. Bir hasta 60 yaşında olup tedaviye uygun olmayabilirken başka bir hasta 70 yaşında olup tedaviye uygun olabilir (203).

Hastalığın genetik riskinin belirlenmesi, tedavi seçiminde ve tedavi yanıtını öngörmede önemlidir. TP53 mutasyonu ve IGHV mutasyonu değerlendirilerek hastalığın genetik riski belirlenir. Hastalık; çok yüksek riskli hastalık, yüksek riskli hastalık ve standart riskli hastalık olmak üzere 3 risk grubuna ayrılabilir.

**Tablo 4.11.** KLL tedavisinde genetik risk grupları

<b>Çok yüksek riskli hastalık</b>	TP53 mutasyonu veya del(17p)
<b>Yüksek riskli hastalık</b>	UM-IGHV
<b>Standart riskli hastalık</b>	M-IGHV

#### 4.10.3.1. Çok Yüksek Riskli Hastalık

Çok yüksek riskli hastalık, kemoimmünoterapiye yetersiz yanıt vermesi beklenen veya yanıt verdikten kısa bir süre sonra nüks etmesi beklenen hastalığı temsil eder. Tedavide hedefe yönelik ilaçlar tercih edilir. Bu grupta hedefe yönelik ilaçlar, kemoimmünoterapiden daha etkilidir. Ancak bu gruptaki hastalar, TP53 mutasyonu olmayan ve aynı ilaçlarla tedavi edilen hastalara göre daha olumsuz sonuçlara sahiptir (13). Bir başka deyişle, TP53 mutasyonunun kötü prognostik etkisi devam etmektedir. APKHN ise hastalığı nükseden genç hastalar için bir seçenek olabilir (204). Bu grup için kullanılan tedavi rejimleri şunlardır:

- Ibrutinib
- Ibrutinib-rituksimab
- Venetoklaks-obinutuzumab
- Venetoklaks
- Acalabrutinib

Ibrutinib, tedavide tek başına kullanılabilen, oral yolla alınan ve iyi tolere edilen bir ilaçtır. Rituksimab ile kombine edildiğinde genç hastalarda daha iyi klinik yanıt elde edilmiştir (205). Aynı kombinasyon, yaşlılardaki klinik sonuçları iyileştirmemiştir (206). İyi klinik yanıt alınan bir başka tedavi ise ibrutinib-venetoklaks kombinasyonudur (207).

Venetoklaks-obinutuzumab, gençlerde ve yaşlılarda kullanılabilen bir kombinasyondur. Kardiyotoksisite, hepatotoksisite veya kanama diyatezi gibi nedenlerle ibrutinib için uygun olmayan hastalar, bu kombinasyon için uygun olabilir; ancak bu hastalar, tümör lizis sendromu (TLS) yönünden izlenmelidir.

Acalabrutinib, nüks hastalıkta ibrutinib ile benzer etkinliktedir; buna ek olarak ibrutinib ile kıyaslandığında daha az kardiyotoksik etkiye sahiptir (208). Obinutuzumab ile kombine edildiğinde toksisitenin arttığı gözlenmiştir; ancak tedavinin etkinliğinde bir artma olmadığı gözlenmiştir.

Alemnutuzumab, etkili görünmesine karşın nadiren kullanılan bir ilaçtır (209-215).

#### 4.10.3.2. Yüksek Riskli Hastalık

Yüksek riskli hastalık, kemoimmünoterapiye çoğunlukla yanıt veren; ancak bazı çalışmalarda hedef yönelik ilaçlarla belirgin PFS ve OS avantajı elde edilen hastalığı temsil eder. Tedavide hedefe yönelik ilaçlar tercih edilir. Bu grup için kullanılan tedavi rejimleri şunlardır:

- Ibrutinib
- Ibrutinib-rituksimab
- Venetoklaks-obinutuzumab
- Acalabrutinib
- Acalabrutinib-obinutuzumab

Yaşlı hastalarda venetoklaks-obinutuzumab kombinasyonu, klorambusil-obinutuzumab kombinasyonuna göre daha etkin, PFS yönünden daha avantajlı gözükmektedir (216). Bendamustin-rituksimab veya klorambusil-obinutuzumab kombinasyonlarına göre tek başına ibrutinib, yaşlı hastalarda PFS'yi iyileştirmektedir (206, 217). Ibrutinib-rituksimab kombinasyonu, fludarabin-siklofosfamid-rituksimab kombinasyonuna göre genç hastalarda PFS ve OS yönünden üstün gözükmektedir (205).

#### 4.10.3.3. Standart Riskli Hastalık

Standart riskli hastalık, kemoimmünoterapi ile hedefe yönelik tedavi arasında belirgin PFS ve OS farkı olmayan hastalığı temsil eder. Tedavide kemoimmünoterapi veya hedefe yönelik ilaçlar tercih edilebilir. Bu grup için kullanılan tedavi rejimleri şunlardır:

- Fludarabin-siklofosfamid-rituksimab
- Bendamustin-rituksimab
- Ibrutinib
- Ibrutinib-rituksimab
- Ibrutinib-obinutuzumab
- Venetoklaks-obinutuzumab
- Acalabrutinib
- Acalabrutinib-obinutuzumab

Fludarabin-siklofosfamid-rituksimab veya bendamustin-rituksimab kombinasyonları, kemoimmünoterapi için kullanılan rejimlerdir. Fludarabin-siklofosfamid-rituksimab

kombinasyonu ile uzun süreli veya kalıcı remisyon elde edildiğinde yönelik sonuçlar vardır (17-19). Fludarabin-siklofosfamid-rituksimab veya bendamustin-rituksimab kombinasyonları, ibrutinib ile kıyaslanmıştır ve PFS yönünden anlamlı fark görülmemiştir (205, 206).

Ibrutinib ve acalabrutinib gibi BTK inhibitörleri, etkinlik ve yan etki profili bakımından venetoklaks-obinutuzumab kombinasyonu ile benzer sonuçlara sahiptir. Kardiyotoksisite, hepatotoksisite veya kanama diyatezi gibi nedenlerle BTK inhibitörleri için uygun olmayan hastalarda venetoklaks-obinutuzumab kombinasyonu tercih edilebilir.

#### **4.11. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi**

Tedavisi tamamlanan hastalar, yanıt yönünden değerlendirilirler. Yanıt değerlendirilmesinin tedavi tamamlandıktan en az 2 ay sonra yapılması önerilmektedir (140). Öykü, fizik muayene ve tam kan sayımı; tedavi yanıtının değerlendirilmesi çoğunlukla yeterlidir. Öyküde konstitüsyonel semptomların sorgulanması; fizik muayenede lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali varlığının değerlendirilmesi önemlidir. Kemik iliği incelemesi, MRD varlığının dışlanması ve CR varlığının doğrulanması için gereklidir; ancak tedavi seyrinin değişmeyeceği düşünülen hastalarda klinik pratikte sıklıkla kullanılmaz. Görüntüleme yöntemleri, çoğu hastanın tedavi kararını değiştirmez ve klinik çalışmalar dışında rutin olarak kullanılmaz (218). iwCLL, 2018 yılında tedavi yanıtının değerlendirilmesi için bir kılavuz yayınlamıştır (140, 219-221).

##### **4.11.1. Tam Remisyon (CR)**

Tedavi tamamlandıktan en az 2 ay sonra aşağıdaki kriterlerin tamamının varlığı CR olarak adlandırılır (140):

- KLL ile ilişkilendirilen konstitüsyonel semptomların olmaması
- Fizik muayenede 1,5 cm'nin üstünde lenf nodu olmaması
- Fizik muayenede hepatomegali veya splenomegali olmaması
- Mutlak lenfosit sayısının 4.000/ $\mu$ l'nin altında olması
- Transfüzyon veya büyüme faktörü desteği olmaksızın mutlak nötrofil sayısının 1.500/ $\mu$ l'nin, trombosit sayısının 100.000/ $\mu$ l'nin ve hemoglobin düzeyinin 11 g/dl'nin üstünde olması
- Kemik iliği örneğinin yaşa göre en az normoselüler olması; morfolojik ve immünohistokimyasal olarak klonal KLL hücrelerinden arınmış olması

CR varlığının doğrulanması için kemik iliği biyopsisi gereklidir. Klinik olarak CR ile uyumlu olan ve kemik iliği biyopsisi uygulanmayan hastalarda klinik yanıt, PR veya kemik iliği biyopsisi uygulanmayan klinik CR olarak adlandırılır.

CR için tüm kriterleri karşılamasına rağmen hastalıkla ilişkilendirilmeyen kalıcı nötropeni, anemi veya trombositopeni ile izlenen hastalar CRi diye ayrı bir kategoride değerlendirilir (140). Bu gruptaki hastaların kemik iliği incelemesi normal olmalıdır. Kalıcı sitopenilerin muhtemel nedeni ilaç toksisitesidir.

KLL'de MRD varlığı rutin olarak değerlendirilmez. Kemik iliği örneğinde akım sitometrik inceleme veya PCR ile MRD varlığı belirlenebilir (222-225). KLL'de MRD varlığı, kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir ve özellikle azalmış PFS ile korelasyon göstermektedir (225-232). MRD'yi belirlemenin tedaviyi nasıl yönlendireceği ve klinik yararı net olarak bilinmemektedir.

#### **4.11.2. Parsiyel Remisyon (PR)**

Aşağıdaki klinik kriterlerin en az 2 tanesinin olması gereklidir (140):

- Periferik kandaki mutlak lenfosit sayısının tedavi öncesine göre en az %50 azalması
- Tedavi öncesine göre herhangi bir lenf nodu boyutunda artış olmaması, yeni gelişmiş lenfadenopati olmaması ve var olan lenf nodu büyüklüklerinde en az %50 azalma olması
- Tedavi öncesine göre karaciğer veya dalak büyüklüğünün en az %50 azaldığının fizik muayene veya ultrasonografik inceleme ile saptanması

Klinik kriterlerin en az 2 tanesine aşağıdaki hematolojik kriterlerden en az 1 tanesinin eşlik etmesi PR olarak adlandırılır:

- Trombosit sayısının 100.000/ $\mu$ l'nin üstünde olması veya trombosit sayısında tedavi öncesine göre en az %50 artış olması
- Transfüzyon veya eritropoetin desteği olmaksızın hemoglobin düzeyinin 11 g/dl'nin üstünde olması veya hemoglobin düzeyinde tedavi öncesine göre en az %50 artış olması

Bazı tedavilerde lenf nodlarında küçülme sağlanmasına rağmen başlangıçta lenfositöz görülebilir. BTK inhibitörleri veya PI3K inhibitörleri, lenf nodlarından tümör mobilizasyonu yaparak periferik kanda progresif lenfositöze neden olabilir. Lenfositöz olmasına rağmen hastalık progresyonu düşünülmemeyen ve lenf nodlarında küçülme görülen bu durum, nodal yanıt olarak adlandırılır (233).

CR veya PR sağlandığı düşünölen hastalarda yapılan kemik iliği biyopsisinde KLL'ye ait lenfoid agregatların görölməsi nodöler PR olarak adlandırılır (140).

#### **4.11.3. Progresif Hastalık (PD)**

Aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması, PD olarak adlandırılır (140):

- Yeni bir lenf nodu ortaya çıkması; hepatomegali, splenomegali veya başka bir organda infiltrasyon gelişmesi
- Var olan lenf nodu, karaciğer veya dalak büyüklüğünün en az %50 artması
- Mutlak lenfosit sayısının en az 5.000/ $\mu$ l olması ve toplam lenfosit sayısının en az %50 artması
- KLL ile ilişkilendirilen nötropeni, anemi veya trombositopeni gelişmesi
- Doku biyopsisi ile Richter transformasyonu geliştiğinin gösterilmesi

Sitopeniler, sitotoksik kemoterapi nedeniyle gelişebilir. Tedavi sürerken sitopeniler ile tedavi yanıtını değerlendirmek uygun değerildir. Tedavi tamamlandıktan en az 3 ay sonra görölen ve kemik iliği biyopsisinde lösemik hücre infiltrasyonun saptandığı sitopeniler, hastalık progresyonu olarak değerlendirilir. Hemogloblin düzeyinin 2 g/dl kadar düşmesi veya 10 g/dl'nin altında olması, trombosit sayısının 100.000/ $\mu$ l'nin altında olması sitopeni olarak değerlendirilir.

Hedefe yönelik ilaçlar veya immünomodölatör ilaçlar ile uygulanan tedaviler, kemoterapiye göre daha yeni tedavilerdir. Tümör yükünü gösterebilen lenfosit sayısı, lenf nodu boyutu, dalak büyüklüğü veya karaciğer büyüklüğü gibi belirteçler, yeni tedavilerde görölebilen bazı durumlar nedeniyle tedavi yanıtını göstermede yeterli olmayabilir (233). Bazı tedavilerde lenfositöz gelişmesine rağmen lenf nodlarının küçöldüğü görölebilir (234-237). Çoğunlukla olan bu durum, lenf nodlarından tümör mobilizasyonu ile ilgilidir. Bazı tedavilerde ise ateş, döküntü veya lenfositöz gibi durumlara eşlik etmeyen ağrılı lenfadenopatiler ortaya çıkabilir (238). Özellikle immünomodölatör ilaçlarla görölebilen bu durum, ilaç kesildikten sonra düzelebilir veya inflamasyonu baskılayan ilaçlarla hafifletilebilir.

#### **4.11.4. Stabil Hastalık (SD)**

CR, PR veya PD kriterlerini karşılamayan hastalar, SD olarak sınıflandırılır (140).

#### **4.11.5. Hastalık Nüksü**

CR ve PR elde edilen hastalarda son tedaviden en az 6 ay sonra PD gelişmesi, hastalık nüksü olarak değerlendirilir (140).

#### **4.11.6. Dirençli Hastalık**

CR veya PR elde edilememesi ya da CR veya PR elde edilmesine rağmen 6 ay içinde PD gelişmesi, dirençli hastalık olarak değerlendirilir (140).

#### **4.12. Komplikasyonlar**

KLL'deki immün disfonksiyon nedeniyle immün yetmezlik veya otoimmünite gelişebilir. İmmün yetmezlik nedeniyle enfeksiyonlar, otoimmünite nedeniyle anemi ve trombositopeni sık görülen komplikasyonlardır. TLS ve ikincil kanserler ise nadir görülen komplikasyonlardır.

##### **4.12.1. Enfeksiyonlar**

İmmün disfonksiyon, KLL'de sıkça rastlanan bir durumdur. Hastalık veya tedavi nedeniyle immün sistemde nicel ve nitel kusurlar meydana gelebilir ve immün yetmezlik ortaya çıkabilir; tüm bunların sonucunda enfeksiyonlara yatkınlık oluşabilir.

KLL'de enfeksiyonlar, başlıca morbidite ve mortalite nedenlerindedir (239, 240). Hipogamaglobulinemi nedeniyle özellikle kapsüllü bakterilerden kaynaklanan enfeksiyonlar, kemoimmünoterapi veya bağışıklık baskılayıcı tedaviler nedeniyle fırsatçı enfeksiyonlar ve yüksek doz steroid tedavisi nedeniyle mantar enfeksiyonları belirgin olarak artabilir. Hastalık süresince tekrarlayan veya uzayan antibiyoterapi gereksinimi olabilir. Enfeksiyon riskini azaltmak için antibakteriyel, antiviral veya antifungal profilaksi gerekebilir. Rutin olarak IVIG kullanımı önerilmese de bazı spesifik hastalarda kullanılabilir (140, 241-247). Birçok hastalıkta olduğu gibi KLL'de de aşılama önemlidir; ancak aşı uygulamasının zamanlamasına dikkat edilmelidir. Bağışıklık baskılayıcı tedavi sürerken aşı uygulamasının etkinliği düşebilir ve canlı aşılarla aşı kaynaklı enfeksiyonlar gelişebilir (100, 248-250).

##### **4.12.2. Anemi**

Anemi, KLL'nin sık görülen bir komplikasyonudur. Başlıca sebepleri şunlardır:

- Steroit kullanımı, trombositopeni, mukozit veya koagülopati nedeniyle gastrointestinal sistemden kan kaybı
- Hipersplenizm
- Kemoterapiye bağlı kemik iliği supresyonu
- Kemik iliği infiltrasyonu
- OİHA
- Kazanılmış saf kırmızı hücre aplazisi

KLL'deki OİHA insidansı birçok çalışmada %4-10 olarak gösterilse de hastaların neredeyse 1/3'ünde hastalık seyri boyunca OİHA gelişebilmektedir (251-253). Hastalığın evresi arttıkça OİHA gelişme riski de artmaktadır. OİHA prevalansı Binet evre A'da yaklaşık %4, Binet evre B ve C'de yaklaşık %10'dur. TP53 mutasyonu, del(17p) veya UM-IGHV gibi kötü prognostik faktörlerle de OİHA insidansı artmaktadır. KLL'de hedefe yönelik tedaviler ile OİHA insidansının artmadığı görülmüştür (254). Pürin analogları ile OİHA insidansının arttığına yönelik sonuçlar olsa da fludarabin-klorambusil-rituksimab kombinasyonu ile OİHA insidansının artmadığı görülmüştür. OİHA'daki otoantikörler sıklıkla lösemik olmayan B lenfositler tarafından, nadiren lösemik hücreler tarafından üretilir (255, 256). Direkt Coombs testi ile antikor varlığı gösterilebilir; ancak KLL ile takip edilen ve OİHA gelişen hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların sadece %18'inde direkt Coombs testi pozitif sonuç vermiştir (257). Hemogloblin düşüşüne eşlik eden indirekt hiperbilirubinemi, retikülositoz, azalmış haptogloblin ve artmış LDH; direkt Coombs testi dışında tanıya giderken kullanılacak laboratuvar ölçümleridir. KLL hastalarındaki OİHA tedavisi, KLL tanısı olmayan hastalardaki ile aynıdır (258, 259).

Kazanılmış saf kırmızı hücre aplazisi, kemik iliğinde eritrosit öncüllerinin kaybolması ve çok düşük retikülosit sayıları ile karakterize bir hastalıktır (260). Birçok çalışmada KLL'nin nadir bir komplikasyonu olduğu ve hastaların yaklaşık %0,5'inde görüldüğü ifade edilmiştir. Ancak kemik iliği incelemesi ve mutlak retikülosit sayısı ile araştırılan hastalarda insidansının %6'ya kadar çıkabildiği görülmüştür (136). Tanı için periferik yayma değerlendirilir ve kemik iliği incelemesi yapılır. Tedavide transfüzyon ihtiyacı giderilir ve bağışıklık baskılayıcı ilaçlar verilir. Bağışıklık baskılayıcı olarak steroidler veya siklosporin kullanılabilir. Hastaların çoğu, oral siklosporin tedavisine tam yanıt verir (260-262). Tedaviye dirençli hastalarda rituksimab yararlı olabilir (263).

Kemoterapi ilişkili anemi insidansı, KLL'de kullanılan tedaviye göre değişkenlik gösterebilir. Semptomatik anemide transfüzyon ihtiyacı giderilebilir; ayrıca eritropoetin veya darbepoetin uygulanabilir.

### 4.12.3. Trombositopeni

KLL'de trombositopeni; kemik iliği yetmezliği, otoimmünite, hipersplenizm, enfeksiyon veya kemoterapi nedeniyle gelişebilir. Hastalık ilerlediğinde kemik iliği infiltrasyonu nedeniyle trombositopeni gelişebilir. Kemoterapi ile sıklıkla düzelir; ancak seçilen kemoterapiye yanıtızsız olması hâlinde trombositopeni derinleşebilir. Hastaların %2-5'inde İTP gelişir (264). Bu vakaların yaklaşık 1/3'ünde aynı zamanda OİHA da vardır. Kemik iliği yetmezliği veya hipersplenizm olmaksızın gelişen ani trombosit düşüşlerinde akla gelmelidir. KLL hastalarındaki İTP'nin tedavisi, KLL olmayan hastalar ile benzerdir. Hastaların yaklaşık %50'sinde başlangıç tedavisine yanıt alınır; ancak birçok farklı tedaviye rağmen hastaların %20'si de yanıtızsızdır (262, 265, 266). Splenomegali nedeniyle trombosit sekestrasyonu ve trombositopeni gelişebilir. Bu durum genellikle hipersplenizm olarak ifade edilir. Dalak büyüklüğünden bağımsız bir şekilde hastaların büyük çoğunluğunda splenektomiden sonra trombosit sayısında artma ve transfüzyon gereksiniminde azalma olmaktadır (267-269).

### 4.12.4. İkincil Kanserler

Birçok çalışma KLL'de ikincil kanserlerin gelişme riskinin arttığını göstermektedir. (270-280). Akciğer kanseri, meme kanseri, kolon kanseri ve prostat kanseri en sık görülen ikincil kanserlerdir. Bu sıralama normal popülasyon ile aynıdır. Kaposi sarkomu, malign melanom, larinks kanseri ve akciğer kanseri de gelişme riski en çok artan malign neoplazilerdir (274).

Hastaların %1-10'unda Richter transformasyonu veya prolenfositik lösemi gelişir. KLL tedavisi alan hastaların bir kısmında miyeloid neoplaziler gelişebilir. Özellikle fludarabin içeren tedaviler, artmış MDS riskiyle ilişkilendirilmiştir (270).

KLL'de agresif büyük hücreli lenfoma gelişimi, Richter transformasyonu veya Richter sendromu olarak adlandırılır. Amerikalı patoloğ Maurice Richter tarafından 1928 yılında tanımlanmıştır. En sık görülen histolojik tip DBBHL'dir; ancak HL veya T hücreli lenfoma da görülebilir. KLL'de DBBHL gelişme insidansı %2-9 olarak bulunmuştur (281-287). Richter transformasyonu; klinik durumda hızlı ve ilerleyici bozulma, yaygın olabilen lenfadenopati, splenomegali ve B semptomları ile karakterizedir. Ortanca sağ kalım 5-8 aydır (281, 282, 288-290).

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

### 5.1. Hastalar ve Hasta Verilerinin Toplanması

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından 2010-2020 yılları arasında KLL/SLL tanısı ile takip edilen ve IGHV mutasyonu araştırılan hastaların demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları, tedavileri, tedavi sonuçları retrospektif ve kesitsel olarak tarandı.

Çalışmaya KLL/SLL tanısı olan, IGHV mutasyonu araştırılan ve elektronik hasta kayıt sistemi üzerinden verilerine erişilebilen hastalar alındı. Elektronik hasta kayıt sistemi üzerinden verilerine ulaşılamayan hastalar ise çalışmaya alınmadı.

Hastaların ilk poliklinik başvurusundaki cinsiyet ve yaş bilgileri; Rai ve Binet evreleri kaydedildi. Ayrıca hastaların tanı anındaki akım sitometrik analizleri ve sitogenetik inceleme sonuçları incelendi. Akım sitometrik analizde CD38, CD49d, ZAP70 yüzdeleri not edildi. CD38 pozitifliği için  $\geq 30\%$ , CD49d pozitifliği için  $\geq 30\%$  ve ZAP70 pozitifliği için  $\geq 20\%$  sınır değer olarak kabul edildi. FISH ile yapılan sitogenetik analizlerin sonuçları incelendi. Analiz sonuçlarındaki del(11q), del(17p), trizomi 12 ve del(13q) varlığı (pozitif veya negatif) kaydedildi. Hastaların tanı anındaki serum B2M düzeyleri incelendi ve serum B2M düzeyi  $>3,5$  mg/l ise yüksek olarak nitelendirildi. Takip süresince elde edilen LDT verileri toplandı ve LDT  $<6$  ay ise kısa olarak nitelendirildi. IGHV mutasyonunun araştırılma zamanı ve sonucu not edildi. IGHV mutasyonları ve takip süresince elde edilen LDT verileri; bu verilere göre hesaplanan CLL-IPI ve CLL-LIPI skorları veri setine eklendi.

Hastaların izlem süresince aldığı tedaviler, bu tedavilere alınan yanıtlar, nüksler, son başvuru tarihleri ve hâlen sağ olup olmadıkları kaydedildi. Tedavi yanıtları için Ulusal Kanser Enstitüsü'nün 2018 iwCLL güncellemesi kullanıldı. Yanıtlar; tam remisyon (CR), parsiyel remisyon (PR), stabil hastalık (SD) ve progresif hastalık (PD) olarak sınıflandırıldı.

Sağ kalım analizleri yapılırken bazı tanımlar kullanıldı:

- **İlk tedaviye kadar geçen süre (TTFT):** Tanıdan ilk tedaviye kadar geçen süreyi ay olarak tanımlar.
- **Sonraki tedaviye kadar geçen süre (TTNT):** Tanıdan 2. sıra tedaviye kadar geçen süreyi ay olarak tanımlar.
- **Yanıt süresi (DoR):** Nüks varsa tedavi bitiminden nükse kadar geçen süreyi, nüks yoksa tedavi bitiminden son başvuru tarihine kadar geçen süreyi ay olarak tanımlar.

- **Progresyonsuz sağ kalım (PFS):** Tedavi bitiminden nükse kadar geçen süreyi veya tedavi bitiminden ölüme kadar geçen süreyi ay olarak tanımlar.
- **Genel sağ kalım (OS):** Tanı tarihinden son başvuru tarihine kadar geçen süreyi veya tanı tarihinden ölüme kadar geçen süreyi ay olarak tanımlar.

## 5.2. IGHV Mutasyonunun Araştırılması

IGHV mutasyonunu araştırmak için periferik kan veya kemik iliği aspirasyon örneği kullanılmıştır. QIAGEN QIAamp DNA Blood Mini Kit ile örnekten DNA ekstraksiyonu yapılmıştır. Elde edilen DNA konsantrasyonu, Invitrogen Qubit 3 Fluorometer cihazı ile ölçülmüştür. IGH geninin VHL, VH2, VH3, VH4, VH5, VH6, VH7 ve JH lokuslarında Invivoscribe LymphoTrack Dx IGHV Leader Somatic Hypermutation Assay for the Illumina MiSeq cihazında NGS kullanılarak mutasyon durumu araştırılmıştır. Araştırma sonucunda elde edilen veriler, Invivoscribe LymphoTrack Software ile analiz edilmiştir. Toplam okuma sayısı 20.000'in üzerindeyken en belirgin sekansın toplam okumanın %2,5'inin üzerinde olması veya toplam okuma sayısı 10.000-20.000 arasındayken en belirgin sekansın toplam okumanın %5'inin üzerinde olması klonalite olarak kabul edilmiştir. Toplam okuma sayısı 10.000'in altındaysa klonalite yorumu yapılamamıştır. Klonal sekansın mutasyon oranı %2'nin üzerindeyse M-IGHV olarak değerlendirilmiştir.

## 5.3. İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler için ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi, sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arasında demografik özellikler karşılaştırıldı. OS ve PFS, Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak analiz edildi ve logrank testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sağ kalım analizi için %95 güven aralığı (%95 CI) kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 26.0 yazılımı kullanıldı. Raporlanan p değerleri 0,05'in altındaysa istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 6. BULGULAR

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından KLL/SLL tanısı ile izlenen ve IGHV mutasyonu araştırılan 96 hasta alınmıştır. Hastaların ortanca tanı yaşı 60 (34-93); 57'si (%59,4) erkek, 39'u (%40,6) kadındır. Erkek/kadın oranı 1,46'dır. Hastaların tanı anındaki ortanca lenfosit sayısının 15.500/ $\mu$ l; en düşük lenfosit sayısının 2.330/ $\mu$ l, en yüksek lenfosit sayısı 420.000/ $\mu$ l'dir. Hastaların %12'sinin tanı anındaki mutlak lenfosit sayısı 5.000/ $\mu$ l'nin altındadır. Tanı anında hastaların %63,7'si Rai evresi yönünden, %37,4'ü Binet evresi yönünden orta veya yüksek riskli grupta (Rai evresi 1-4, Binet evresi B veya C) yer almaktadır. Çalışmadaki hastaların temel özellikleri Tablo 6.1'de yer almaktadır.

**Tablo 6.1.** Çalışmadaki hastaların temel özellikleri

<b>Erkek**</b>	57 (59,4)
<b>Kadın**</b>	39 (40,6)
<b>Ortanca yaş</b>	60 (34-93)
<b>Ortanca lenfosit sayısı</b>	15.500 (2.330-420.000)
<b>Rai evresi 1-4*</b>	63,7 (58)
<b>Binet evresi B veya C*</b>	37,4 (34)
<b>M-IGHV*</b>	47,3 (43)
<b>UM-IGHV*</b>	52,7 (48)
<b>B2M <math>\geq</math>3,5 mg/l*</b>	30,5 (18)
<b>LDT &lt;6 ay*</b>	10,7 (9)
<b>Tedavi almış*</b>	51,1 (46)
<b>Ortanca takip süresi</b>	41 (0-181)

\*% (n)

\*\*n (%)

Tanı anındaki akım sitometrik analizlerde CD38, CD49d ve ZAP70 ekspresyonu sırasıyla %32,6 (n=29), %37,6 (n=32) ve %38,2 (n=34) oranında pozitif olarak değerlendirilmiştir. Tanı anındaki sitogenetik analizlerde del(11q), del(17p), trizomi 12 ve del(13q) mutasyonları sırasıyla %19,4 (n=14), %12,8 (n=10), %18,8 (n=13) ve %54,2 (n=39) oranında saptanmıştır. Hastaların tanı anındaki akım sitometri ve sitogenetik verileri, Tablo 6.2'de özetlenmiştir.

**Tablo 6.2.** Çalışmadaki hastaların akım sitometri ve sitogenetik verileri

	<b>Pozitif*</b>	<b>Negatif*</b>	<b>Toplam**</b>
<b>CD38 ≥%30</b>	32,6 (29)	67,4 (60)	89
<b>CD49d ≥%30</b>	37,2 (32)	62,8 (54)	86
<b>ZAP70 ≥%20</b>	38,2 (34)	61,8 (55)	89
<b>Del(11q)</b>	19,4 (14)	80,6 (58)	72
<b>Del(17p)</b>	12,8 (10)	87,2 (68)	78
<b>Trizomi 12</b>	18,8 (13)	81,2 (56)	69
<b>Del(13q)</b>	54,2 (39)	45,8 (33)	72

\*% (n)

\*\*n

IGHV mutasyonu araştırılan 96 hastanın 91'inde mutasyon yorumu yapılabilmektedir. Bu 91 hastanın 43'ünde (%47,3) M-IGHV, 48'inde (%52,7) UM-IGHV saptanmıştır. Tanı anındaki B2M düzeyi bilinen 59 hastanın %30,5'inde bu düzey 3,5 mg/l'nin üzerinde görülmüştür. LDT, hastaların %10,7'sinde 6 ayın altındadır.

Yeterli verisi bulunan 49 hastanın CLL-IPI, 50 hastanın CLL-LIPI skoru hesaplanmıştır. Buna göre CLL-IPI skoru yönünden hastaların %26,5'i (n=13) düşük, %46,9'u (n=23) orta, %18,4'ü (n=9) yüksek ve %8,2'si (n=4) çok yüksek; CLL-LIPI skoru yönünden hastaların %56,0'ı (n=27) düşük, %18,0'ı (n=9) orta, %22,0'ı (n=11) yüksek ve %4,0'ı (n=2) çok yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların ortanca takip süresi 41 (0-181) aydır. Tedavi verisine sahip olunan 90 hastanın 44'ü (%48,9) hiç tedavi almamış, 46'sı (%51,1) en az 1 sıra tedavi almıştır. Ortanca TTFT 12,50 (0-140) aydır. Tedavi alan hastaların 12'si (%26,1) tanıdan hemen sonra, 23'ü (%50,0) ilk 1 yıl içinde, 45'i (%97,8) ilk 5 yıl içinde tedaviye başlamıştır. İlk tedavide en sık (%47,8) rituksimab-fludarabin-siklofosfamid kombinasyonu kullanılmıştır. İlk tedaviden sonra hastaların %95,3'ü CR/PR olarak değerlendirilmiştir. İlk tedaviden sonra ortanca DoR 13 (1-106) aydır.

İlk tedaviden sonra yanıt alınan (CR/PR) 41 hastanın 20'sinde (%48,8) nüks saptanmıştır. Nüks saptanan 20 hastanın 18'i (%90,0) 2. sıra tedaviyi almıştır. Ortanca TTNT 53 (12-119) aydır. Hastaların 2. sıra tedavisinde en sık (%55,6) ibrutinib kullanılmıştır. 2. sıra tedaviden sonra hastaların %80,0'ı CR/PR olarak değerlendirilmiştir. 2. sıra tedaviden sonra ortanca DoR 7,50 (1-81) aydır. Hastaların %42,2'si 1 veya 2; %20,0'ı 2 veya daha fazla sıra tedavi almıştır. 1 veya 2 sıra tedavi alan hastaların %97,5'i CR/PR olarak değerlendirilmiştir. 1 veya 2 sıra tedavi alan hastaların %82,5'inde en iyi yanıt, 1. sıra tedavide alınmıştır. Hastaların 13'ünün (%13,5) takibi ölümle sonuçlanmıştır.

IGHV mutasyonu ile akım sitometrik analizdeki CD38, CD49d ve ZAP70 ekspresyonu arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Buna göre IGHV mutasyonu ile pozitif olarak değerlendirilen CD38 ve CD49d ekspresyonu arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür (sırasıyla  $p=0,01$  ve  $p<0,001$ ). Pozitif olarak değerlendirilen ZAP70 ekspresyonu ile IGHV mutasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p=0,137$ ).

IGHV mutasyonu ile LDT, CLL-IPI riski, CLL-LIPI riski, 1. sıra tedavi yanıtı ve hastalık nüksü arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. IGHV mutasyonu ile CLL-IPI riski arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ( $p<0,0001$ ). Mutasyon ile LDT ve CLL-LIPI riski arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0,637$  ve  $p=0,271$ ). Ayrıca mutasyon varlığı ile 1. sıra tedavi yanıtı ve yanıt sonrası hastalık nüksü arasında da anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0,537$  ve  $p=0,133$ ). IGHV mutasyonunun etkisinin incelendiği değişkenler, Tablo 6.3'te özetlenmiştir.

**Tablo 6.3.** IGHV mutasyonunun etkisinin incelendiği değişkenler

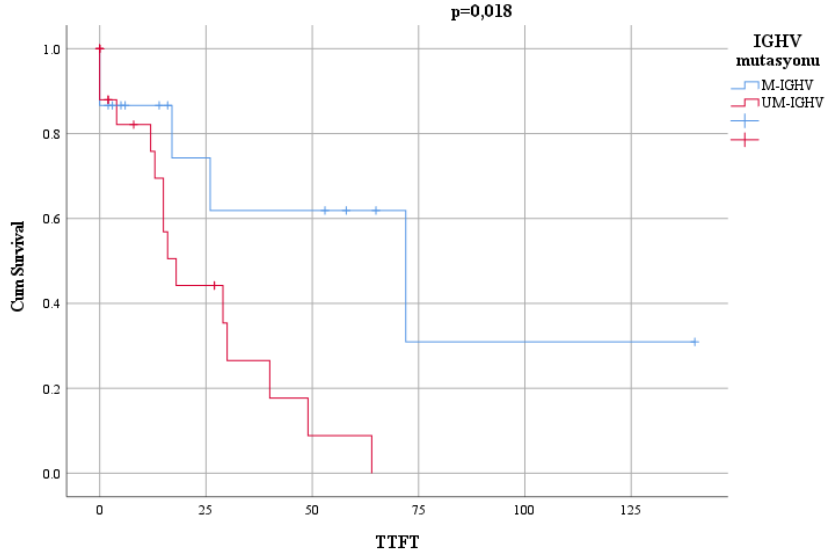
	M-IGHV	UM-IGHV	p Değeri
<b>Akım sitometri*</b>			
CD38 $\geq$ %30	25,9 (7)	74,1 (20)	0,01 <sup>a</sup>
CD49d $\geq$ %30	20,0 (6)	80,0 (24)	<0,001 <sup>a</sup>
ZAP70 $\geq$ %20	36,4 (12)	63,6 (21)	0,137 <sup>a</sup>
<b>CLL-IPI riski*</b>	49,0 (24)	51,0 (25)	<0,0001 <sup>a</sup>
Düşük	26,5 (13)	0,0 (0)	
Orta	16,3 (8)	30,3 (15)	
Yüksek	4,1 (2)	14,3 (7)	
Çok yüksek	2,0 (1)	6,1 (3)	
<b>LDT*</b>	48,1 (39)	51,9 (42)	0,637 <sup>a</sup>
<6 ay	6,2 (5)	4,9 (4)	
$\geq$ 6 ay	42,0 (34)	46,9 (38)	
<b>CLL-LIPI riski*</b>	49,0 (24)	51,0 (25)	0,271 <sup>a</sup>
Düşük	24,5 (12)	30,6 (15)	
Orta	14,3 (7)	4,1 (2)	
Yüksek	8,2 (4)	14,3 (7)	
Çok yüksek	2,0 (1)	2,0 (1)	
<b>TTFT**</b>			0,018 <sup>b</sup>
Ortalama	70,9 $\pm$ 20,7 (30,3-111,6)	24,6 $\pm$ 4,9 (15,1-34,1)	
Ortanca	72,0 (4,1-139,9)	18,0 (12,3-23,7)	
<b>1. yanıt*</b>			0,537 <sup>a</sup>
CR	4,7 (2)	7,0 (3)	
PR	32,6 (14)	51,2 (22)	
SD	0,0 (0)	0,0 (0)	
PD	0,0 (0)	4,7 (2)	
<b>1. yanıt süresi**</b>			0,663 <sup>c</sup>
Ortalama	20,7 $\pm$ 5,0 (9,9-31,5)	25,4 $\pm$ 5,2 (14,6-36,2)	
Ortanca	13,0 (1-78)	17,0 (2-106)	
<b>Nüks*</b>	36,6 (15)	63,4 (26)	0,133 <sup>a</sup>
Var	12,2 (5)	36,6 (15)	
Yok	24,4 (10)	26,8 (11)	
<b>Ölüm*</b>	47,3 (43)	52,7 (48)	0,023 <sup>a</sup>
Var	2,2 (2)	11,0 (10)	
Yok	45,1 (41)	41,8 (38)	

\*% (n)

\*\*(%95 CI)

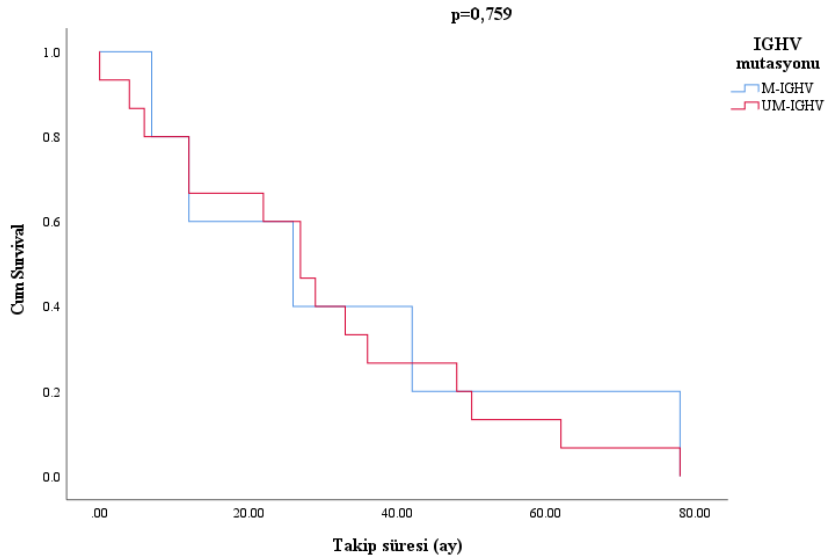
<sup>a</sup>Ki-kare testi<sup>b</sup>Logrank testi<sup>c</sup>Mann-Whitney U testi

IGHV mutasyonu ile TTFT arasındaki ilişkiye bakmak için verisine sahip olunan 40 hasta incelenmiştir. Ortalama TTFT 42,7 $\pm$ 9,8 (%95 CI, 23,5-61,9) ay olarak hesaplanmıştır. Bu süre, M-IGHV varlığında 70,9 $\pm$ 20,7 (%95 CI, 30,3-111,6) ay ve UM-IGHV varlığında 24,6 $\pm$ 4,9 (%95 CI, 15,1-34,1) ay olarak görülmüştür. Bu sonuçlara göre IGHV mutasyonu ile TTFT arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (p=0,018) (Şekil 1). Buna ek olarak IGHV mutasyonu ile ölüm arasındaki ilişkiye bakılmıştır ve bu iki parametre arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür (p=0,023).



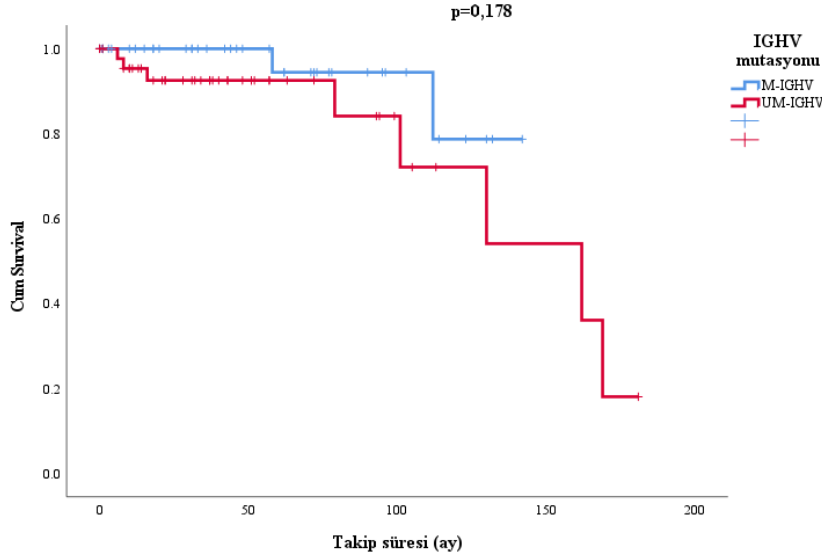
**Şekil 1.** IGHV mutasyonu ile TTFT arasındaki ilişki

Ortalama PFS  $30,6 \pm 5,2$  (%95 CI, 20,4-40,8) ay olarak hesaplanmıştır. M-IGHV varlığında ortalama PFS  $33,0 \pm 12,8$  (%95 CI, 7,9-58,1) ay, UM-IGHV varlığında ortalama PFS  $29,7 \pm 5,8$  (%95 CI, 18,4-41,0) ay olarak görülmüştür. Bu iki grup arasında PFS yönünden anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,759$ ) (Şekil 2). CLL-IPI riski ile PFS arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır; ancak CLL-LIPI riski ile PFS arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür (sırasıyla  $p=0,003$  ve  $p=0,215$ ).



**Şekil 2.** IGHV mutasyonu ile PFS arasındaki ilişki

Çalışmaya alınan tüm hastalarda ortalama OS  $143,4 \pm 9,0$  (%95 CI, 125,8-161,1) ay olarak hesaplanmıştır. M-IGHV varlığında 3 yıllık OS %78,7 $\pm$ 15 ve ortalama OS  $132,6 \pm 6,1$  (%95 CI, 120,7-144,5) ay olarak hesaplanmıştır. UM-IGHV varlığında 3 yıllık OS %84,1 $\pm$ 8,9, 5 yıllık OS %18,0 $\pm$ 16,0; ortalama OS  $135,3 \pm 12,5$  (%95 CI, 110,8-159,7) ay olarak hesaplanmıştır. Bu iki grup arasında OS yönünden anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,178$ ) (Şekil 3). Ayrıca OS ile CLL-LIPI riski arasında da anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür ( $p=0,073$ ).



Şekil 3. IGHV mutasyonu ile OS arasındaki ilişki

## 7. TARTIŞMA

Batı ülkelerinde erişkin bireylerde en sık görülen lösemi türü olması, tanı anında sıklıkla asemptomatik olması ve değişken bir klinik seyre sahip olması nedeniyle KLL’de tanı anında prognozun öngörülebilmesi önemlidir. Fizik muayene ve tam kan sayımı ile yapılan klinik evreleme, prognozu öngörmek için geçerliliğini korusa da yeni belirteçler son yıllarda önem kazanmıştır. Tanıdan sonra sitogenetik incelemelerde del(11q), del(17p), trizomi 12 ve del(13q) mutasyonlarının araştırılması ve akım sitometrik analizlerinde CD38, CD49d ve ZAP70 ekspresyonuna bakılması birçok merkezde sıradan bir uygulama hâline gelmiştir. IGHV mutasyonunun araştırılması; UM-IGHV’nin kötü prognostik bir belirteç olduğunun belirlenmesiyle beraber rutin uygulamanın bir parçası hâline gelmektedir. Ülkemizde ise IGHV mutasyonu, fakültemizin de içinde bulunduğu sayılı merkezlerde araştırılabilmektedir.

Güncel literatürde 1,2-1,7 civarında olduğu bildirilen erkek/kadın oranı, çalışmamızda 1,46 olarak bulunmuştur (1, 61). Literatürde yaklaşık 70 olarak bildirilen ortanca tanı yaşı, çalışmamızda 60 olarak bulunmuştur (64). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ortanca tanı yaşı 63 olarak bulunmuştur (291). Ülkemizde hastalık farkındalığının az olması ve yaşlı bireylerin sağlık hizmetine erişiminde yaşanabilen güçlükler nedeniyle ortanca yaşın düşük olduğu düşünülmüştür.

Rai ve arkadaşları tarafından 1975 yılında yayınlanan çalışmada Rai evresi yönünden orta veya yüksek riskli grupta görülen hastaların oranı %82,4 olarak saptanmıştır (126). İtalya’da yapılan ve 2014 yılında yayınlanan başka bir çalışmada ise Rai evresi yönünden orta veya yüksek riskli grupta görülen hastaların oranı %43,5 olarak saptanmıştır (45). Bizim çalışmamızda ise bu oran %63,7 olarak hesaplanmıştır. Düşük riskli grupta (Rai evre 0) yer alan hastaların oranında yıllar içinde bir artış olduğu görülmüştür. Asemptomatik hastaların oranındaki artışın tanısal yöntemlerdeki gelişmeye bağlı olduğu düşünülmüştür.

KLL vakalarının yaklaşık %50’sinde M-IGHV bulunmaktadır ve bizim çalışmamızda bu oran %47,3 olarak hesaplanmıştır (14-16). Birçok çalışmada artmış CD38, CD49d ve ZAP70 ekspresyonu; UM-IGHV varlığı ile ilişkilendirilmiştir (292-294). Çalışmamızda pozitif kabul edilen CD38 ve CD49d ekspresyonu, UM-IGHV ile ilişkili bulunmuştur; ancak bu ilişki ZAP70 ile kurulamamıştır. ZAP70’in pozitif kabul edildiği farklı eşik değerler vardır ve ZAP70 düzeyi hastalık süresince değişim gösterebilirken IGHV mutasyonu hastalık süresince değişmemektedir (156).

Çalışmamızda hastaların %10,7’sinde LDT’nin 6 ayın altında olduğu saptanmıştır. Hindistan’da yapılan, 2020 yılında yayınlanan bir çalışmada, hastaların %44,2’sinde LDT’nin 6 ayın altında olduğu ve IGHV mutasyonu ile LDT arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmış;

buna dayanarak IGHV mutasyonu yerine LDT'yi kullanan CLL-LIPI skorlama sistemi geliştirilmiştir (48). Çalışmamızda IGHV mutasyonu ile LDT ve CLL-LIPI riski arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamıştır. Başka bir çalışmada hastaların %11'inde LDT'nin 12 ayın altında olduğu ve LDT ile IGHV mutasyonu arasında anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır (43). 6 ay veya 12 ay gibi farklı sürelerin temel alındığı, başlangıçtaki lenfosit sayısından etkilenebileceği düşünülen LDT'nin farklı hasta popülasyonlarında kolayca değişebileceği ve bu nedenle IGHV mutasyonu yerine kullanılabilir bir belirteç olmaktan henüz uzak olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda B2M düzeyi 3,5 mg/l'nin üzerinde olan hastaların oranı %30,5 olarak hesaplanmıştır. Literatürde bu oran erken evrelerde %10 civarında, tedavi gereksinimi olan gruplarda ise %30-40 seviyelerinde görülmüştür (191, 211, 295, 296). Çalışmamızda bu oranın tedavi gereksinimi gruplara yakın çıkması, hastaların yaklaşık %40'ının B2M verisine ulaşamaması nedeniyle gerçek oranın hesaplanamadığını akla getirmiştir.

Literatürde KLL'de %50-60 ile en sık saptanan mutasyon olarak gösterilen del(13q), çalışmamızda da %54,2 ile en sık saptanan mutasyon olmuştur (4, 35). Tedavi almayan hastaların %7-10'unda saptanan del(17p), çalışmamızda tanı anında %12,8 oranında saptanmıştır (4, 7). Çalışmamızda tanı anında hastaların %19,4'ünde del(11q) ve %18,8'inde trizomi 12 saptanmıştır ve bu oranların literatür verileri ile benzer olduğu görülmüştür (47). Yeterli verisi bulunan ve CLL-IPI skoru hesaplanan 49 hasta, CLL-IPI riski yönünden değerlendirilmiştir. Hastaların %26,5'i düşük, %46,9'u orta, %18,4'ü yüksek ve %8,2'si çok yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır. CLL-IPI skorunun değerlendirildiği bir meta analizde 1214 hasta incelenmiştir ve hastaların %28'i düşük, %39'u orta, %28'i yüksek ve %5'i çok yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır (47). Çalışmamızda tanı anındaki sitogenetik verileri ve CLL-IPI riskleri incelendiğinde hastalarımızın risk dağılımı yönünden literatür verileri ile benzer olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda hastaların %48,9'unun hiç tedavi almadığı görülmüştür. KLL'de birçok hastada tanı anında tedavi endikasyonu bulunmamaktadır. Ayrıca literatürde bazı hastaların tedavisiz sağ kalımının normal popülasyon ile benzer olduğu ve erken evre hastalıkta tedaviye erken başlamanın uzun dönem sağ kalım üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir (197, 198).

Birçok çalışmada UM-IGHV, kısa TTFT ile ilişkili bulunmuştur (121, 297, 298). Çalışmamızda da IGHV mutasyonu ile TTFT arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak ortanca TTFT; M-IGHV varlığında 72 ay, UM-IGHV varlığında 18 ay olarak hesaplanmıştır. ABD'de yapılan ve 2019'da yayınlanan bir çalışmada ortanca TTFT; M-IGHV varlığında 94,6 ay, UM-IGHV varlığında 35,8 ay olarak saptanmıştır (298).

Çalışmamızda tedavi hastaların %26,1'i tanıdan hemen sonra, %50,0'ı ilk 1 yıl içinde ve %97,8'i ilk 5 yıl içinde tedaviye başlamıştır. İlk tedaviden sonra hastaların %95,3'ünde yanıt alındığı (CR/PR) saptanmıştır. Birçok çalışmada ilk tedavide benzer yanıt oranlarının yakalandığı görülmüştür (211, 295, 296, 299, 300).

Çalışmamızda IGHV mutasyonu ile 1. sıra tedavi yanıtı ve yanıt sonrasında hastalık nüksü arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. UM-IGHV, literatürde kötü tedavi yanıtı ve yanıt sonrası artmış nüks riski ile ilişkilendirilmiştir (155). Nüks eden hastaların az olması ve buna bağlı olarak yeterince TTNT verisi olmaması nedeniyle IGHV mutasyonu ile TTNT arasındaki ilişkiye bakılmamıştır.

Çalışmamızda 2. sıra tedaviden sonra yanıt alınan (CR/PR) hastaların oranı %80,0 olarak hesaplanmıştır. Literatürde 2. sıra tedaviden sonra benzer yanıt oranlarının elde edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (301, 302).

Literatürde IGHV mutasyonu ile PFS arasında ilişki olduğunu gösteren, UM-IGHV varlığında daha kötü PFS sonuçlarının olduğunu bildiren çalışmalar vardır (13, 26). Literatürün aksine çalışmamızda IGHV mutasyonu ile PFS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Başka bir çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde IGHV mutasyonu ile PFS arasında ilişki olmadığı görülmüştür (211). Çalışmamızda, PFS'de olduğu gibi, IGHV mutasyonu ile OS arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde UM-IGHV varlığını daha kötü OS ile ilişkilendiren birçok çalışma bulunmaktadır (14, 15). Çalışmamızda hastaların neredeyse yarısının takip süresinin 3 yılın altında olması, KLL gibi uzun seyirli bir hastalıkta PFS veya OS gibi bir sonlanım noktasına ulaşmak için bu sürenin yetersiz kalması; literatür verileri ile çalışmamız arasında görülen tutarsızlığın nedeni olarak düşünülmüştür.

CLL-LIPI sisteminin yayınlandığı çalışmada PFS ile CLL-LIPI riski arasında bir ilişki kurulmamış, CLL-LIPI riski açısından tüm risk grupları ile OS arasında ilişki olduğundan bahsedilmemiştir (48). Literatürde ayrıca bu skorlama sistemini kullanan başka bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda da CLL-LIPI riski ile PFS veya OS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürde CLL-IPI riski ile PFS veya OS arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (47, 303). Çalışmamızda da CLL-IPI riski ile PFS arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür; ancak CLL-IPI riski ile OS arasındaki ilişki, yeterli veri olmaması nedeniyle analiz edilememiştir.

Çalışmamız, Türkiye'de IGHV mutasyonunun klinik yansımalarının incelendiği ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Özellikle IGHV mutasyonu ile CD38, CD49d ve ZAP70 ekspresyonu arasındaki ilişkiye değinmesi; ayrıca tüm bunların klinik yansımalarını değerlendirmesi nedeniyle çalışmamızın literatüre katkı yapacağı düşünülmektedir.

Çalışmamız, retrospektif ve kesitsel bir çalışma olarak tasarlanması ve veri kaynağı olarak hasta dosyalarını kullanması nedeniyle benzer çalışmaların yaşadığı kısıtlılıkları üzerinde taşımaktadır. Geçmişe dönük veriler incelendiğinde zaman zaman eksik verilerin fazlalığı ve fizik muayene gibi öznel bir değerlendirmenin dikkate alınmış olması, sorunsuz bir istatistiksel değerlendirme yapmayı engellemiştir.



## 8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda ülkemizde ilk defa IGHV mutasyonunun KLL'deki etkisini araştırmak ve bu mutasyona eşlik edebilen klinik durumları göstermek amaçlanmıştır. Amaçlandığı gibi IGHV mutasyonunun KLL'deki etkisi araştırılmıştır ve bu mutasyona eşlik edebilen durumlar ortaya konmuştur.

IGHV mutasyonunun çalışmamızda birçok çalışmayla benzer sıklıkla görüldüğü saptanmıştır. Artmış CD38 ve CD49d ekspresyonunun UM-IGHV ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca IGHV mutasyonunun TTFT'yi öngörmeye başarılı olduğu, UM-IGHV varlığında ölüm ile sonuçlanan vakaların arttığı görülmüştür. Çalışmamızda PFS'yi ve OS'yi öngörmeye yeterli olmadığı yönünde bir sonuç alınsa da özellikle ölüm ile sonuçlanan vakaları öngörmedeki yeterliliği, sonuçlarımızın tartışmaya açık olduğunu göstermektedir. LDT'nin IGHV mutasyonunun yerine geçmekten henüz uzak olduğu, LDT'ye dayandırılarak üretilen CLL-LIPI sisteminin prognozu belirlemek için yeterli bilgiyi sağlamadığı görülmüştür.

IGHV mutasyonunun daha büyük hasta grupları üzerinde incelenmesi; buna ek olarak TP53 mutasyonunun da değerlendirmeye alınması, bu mutasyonların hastalık üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

## 9. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
2. Ballman KV. Biomarker: Predictive or Prognostic? *J Clin Oncol.* 2015;33(33):3968-71.
3. Hayes DF. Defining Clinical Utility of Tumor Biomarker Tests: A Clinician's Viewpoint. *J Clin Oncol.* 2021;39(3):238-48.
4. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343(26):1910-6.
5. Reddy KS. Chronic lymphocytic leukaemia profiled for prognosis using a fluorescence in situ hybridisation panel. *Br J Haematol.* 2006;132(6):705-22.
6. Grubor V, Krasnitz A, Troge JE, Meth JL, Lakshmi B, Kendall JT, et al. Novel genomic alterations and clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia revealed by representational oligonucleotide microarray analysis (ROMA). *Blood.* 2009;113(6):1294-303.
7. Guièze R, Robbe P, Clifford R, de Guibert S, Pereira B, Timbs A, et al. Presence of multiple recurrent mutations confers poor trial outcome of relapsed/refractory CLL. *Blood.* 2015;126(18):2110-7.
8. Gaidano G, Ballerini P, Gong JZ, Inghirami G, Neri A, Newcomb EW, et al. p53 mutations in human lymphoid malignancies: association with Burkitt lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(12):5413-7.
9. Wattel E, Preudhomme C, Hecquet B, Vanrumbeke M, Quesnel B, Dervite I, et al. p53 mutations are associated with resistance to chemotherapy and short survival in hematologic malignancies. *Blood.* 1994;84(9):3148-57.
10. Cordone I, Masi S, Mauro FR, Soddu S, Morsilli O, Valentini T, et al. p53 expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia: a marker of disease progression and poor prognosis. *Blood.* 1998;91(11):4342-9.
11. Barnabas N, Shurafa M, Van Dyke DL, Wolman SR, Clark D, Worsham MJ. Significance of p53 mutations in patients with chronic lymphocytic leukemia: a sequential study of 30 patients. *Cancer.* 2001;91(2):285-93.
12. Wang L, Lawrence MS, Wan Y, Stojanov P, Sougnez C, Stevenson K, et al. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2497-506.

13. Tausch E, Schneider C, Robrecht S, Zhang C, Dolnik A, Bloehdorn J, et al. Prognostic and predictive impact of genetic markers in patients with CLL treated with obinutuzumab and venetoclax. *Blood*. 2020;135(26):2402-12.
14. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1840-7.
15. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1848-54.
16. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;124(1):49-62.
17. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;112(4):975-80.
18. Strati P, Wierda W, Burger J, Ferrajoli A, Tam C, Lerner S, et al. Myelosuppression after frontline fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia: analysis of persistent and new-onset cytopenia. *Cancer*. 2013;119(21):3805-11.
19. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(3):303-9.
20. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*. 2014;123(21):3247-54.
21. Fais F, Ghiotto F, Hashimoto S, Sellars B, Valetto A, Allen SL, et al. Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. *J Clin Invest*. 1998;102(8):1515-25.
22. Ritgen M, Lange A, Stilgenbauer S, Döhner H, Bertscher C, Bosse H, et al. Unmutated immunoglobulin variable heavy-chain gene status remains an adverse prognostic factor after autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2003;101(5):2049-53.
23. Kröber A, Seiler T, Benner A, Bullinger L, Brückle E, Lichter P, et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002;100(4):1410-6.

24. Tobin G, Thunberg U, Johnson A, Thörn I, Söderberg O, Hultdin M, et al. Somatically mutated Ig V(H)3-21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002;99(6):2262-4.
25. Hamblin TJ, Davis ZA, Oscier DG. Determination of how many immunoglobulin variable region heavy chain mutations are allowable in unmutated chronic lymphocytic leukaemia - long-term follow up of patients with different percentages of mutations. *Br J Haematol*. 2008;140(3):320-3.
26. Rossi D, Terzi-di-Bergamo L, De Paoli L, Cerri M, Ghilardi G, Chiarenza A, et al. Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015;126(16):1921-4.
27. Parikh SA, Strati P, Tsang M, West CP, Shanafelt TD. Should IGHV status and FISH testing be performed in all CLL patients at diagnosis? A systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2016;127(14):1752-60.
28. Rassenti LZ, Jain S, Keating MJ, Wierda WG, Grever MR, Byrd JC, et al. Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;112(5):1923-30.
29. Chen L, Widhopf G, Huynh L, Rassenti L, Rai KR, Weiss A, et al. Expression of ZAP-70 is associated with increased B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002;100(13):4609-14.
30. Claus R, Lucas DM, Ruppert AS, Williams KE, Weng D, Patterson K, et al. Validation of ZAP-70 methylation and its relative significance in predicting outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;124(1):42-8.
31. Fong D, Kaiser A, Spizzo G, Gastl G, Tzankov A. Hodgkin's disease variant of Richter's syndrome in chronic lymphocytic leukaemia patients previously treated with fludarabine. *Br J Haematol*. 2005;129(2):199-205.
32. Molica S, Alberti A. Prognostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1987;60(11):2712-6.
33. Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Viñolas N, Rozman C. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance. *Br J Haematol*. 1986;62(3):567-75.
34. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, Stewart C, Reiter JG, Bahlo J, et al. Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature*. 2015;526(7574):525-30.

35. Döhner H, Stilgenbauer S, James MR, Benner A, Weilguni T, Bentz M, et al. 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. *Blood*. 1997;89(7):2516-22.
36. Ambrose M, Gatti RA. Pathogenesis of ataxia-telangiectasia: the next generation of ATM functions. *Blood*. 2013;121(20):4036-45.
37. Khanna KK, Keating KE, Kozlov S, Scott S, Gatei M, Hobson K, et al. ATM associates with and phosphorylates p53: mapping the region of interaction. *Nat Genet*. 1998;20(4):398-400.
38. Walsby E, Buggins A, Devereux S, Jones C, Pratt G, Brennan P, et al. Development and characterization of a physiologically relevant model of lymphocyte migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;123(23):3607-17.
39. Bulian P, Shanafelt TD, Fegan C, Zucchetto A, Cro L, Nüchel H, et al. CD49d is the strongest flow cytometry-based predictor of overall survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32(9):897-904.
40. Brachtl G, Piñón Hofbauer J, Greil R, Hartmann TN. The pathogenic relevance of the prognostic markers CD38 and CD49d in chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol*. 2014;93(3):361-74.
41. Zucchetto A, Caldana C, Benedetti D, Tissino E, Rossi FM, Hutterer E, et al. CD49d is overexpressed by trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia cells: evidence for a methylation-dependent regulation mechanism. *Blood*. 2013;122(19):3317-21.
42. Majid A, Lin TT, Best G, Fishlock K, Hewamana S, Pratt G, et al. CD49d is an independent prognostic marker that is associated with CXCR4 expression in CLL. *Leuk Res*. 2011;35(6):750-6.
43. Baumann T, Moia R, Gaidano G, Delgado J, Condoluci A, Villamor N, et al. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia modern era: a real-life study in 848 unselected patients. *Leukemia*. 2021;35(8):2325-31.
44. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA, et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007;109(11):4679-85.
45. Gentile M, Mauro FR, Rossi D, Vincelli I, Tripepi G, Recchia AG, et al. Italian external and multicentric validation of the MD Anderson Cancer Center nomogram and prognostic index for chronic lymphocytic leukaemia patients: analysis of 1502 cases. *Br J Haematol*. 2014;167(2):224-32.

46. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA, et al. Characteristics associated with important clinical end points in patients with chronic lymphocytic leukemia at initial treatment. *J Clin Oncol*. 2009;27(10):1637-43.
47. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):779-90.
48. Lad DP, Tejaswi V, Jindal N, Malhotra P, Khadwal A, Prakash G, et al. Modified CLL International Prognostic Index (CLL-LIPI) using lymphocyte doubling time (LDT) in place of IgHV mutation status in resource-limited settings predicts time to first treatment and overall survival. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(6):1512-5.
49. Marti GE, Rawstron AC, Ghia P, Hillmen P, Houlston RS, Kay N, et al. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. *Br J Haematol*. 2005;130(3):325-32.
50. Shanafelt TD, Ghia P, Lanasa MC, Landgren O, Rawstron AC. Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): biology, natural history and clinical management. *Leukemia*. 2010;24(3):512-20.
51. Kalpadakis C, Pangalis GA, Sachanas S, Vassilakopoulos TP, Kyriakaki S, Korkolopoulou P, et al. New insights into monoclonal B-cell lymphocytosis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:258917.
52. Shim YK, Rachel JM, Ghia P, Boren J, Abbasi F, Dagklis A, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis in healthy blood donors: an unexpectedly common finding. *Blood*. 2014;123(9):1319-26.
53. Rawstron AC, Green MJ, Kuzmicki A, Kennedy B, Fenton JA, Evans PA, et al. Monoclonal B lymphocytes with the characteristics of "indolent" chronic lymphocytic leukemia are present in 3.5% of adults with normal blood counts. *Blood*. 2002;100(2):635-9.
54. Rawstron AC, Yuille MR, Fuller J, Cullen M, Kennedy B, Richards SJ, et al. Inherited predisposition to CLL is detectable as subclinical monoclonal B-lymphocyte expansion. *Blood*. 2002;100(7):2289-90.
55. Ghia P, Prato G, Scielzo C, Stella S, Geuna M, Guida G, et al. Monoclonal CD5+ and CD5- B-lymphocyte expansions are frequent in the peripheral blood of the elderly. *Blood*. 2004;103(6):2337-42.
56. Rawstron AC, Shanafelt T, Lanasa MC, Landgren O, Hanson C, Orfao A, et al. Different biology and clinical outcome according to the absolute numbers of clonal B-cells in monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL). *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78 Suppl 1(Suppl 1):S19-23.

57. Rossi D, Sozzi E, Puma A, De Paoli L, Rasi S, Spina V, et al. The prognosis of clinical monoclonal B cell lymphocytosis differs from prognosis of Rai 0 chronic lymphocytic leukaemia and is recapitulated by biological risk factors. *Br J Haematol.* 2009;146(1):64-75.
58. Shanafelt TD, Kay NE, Rabe KG, Call TG, Zent CS, Maddocks K, et al. Brief report: natural history of individuals with clinically recognized monoclonal B-cell lymphocytosis compared with patients with Rai 0 chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009;27(24):3959-63.
59. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2008;359(6):575-83.
60. Fazi C, Scarfò L, Pecciarini L, Cottini F, Dagklis A, Janus A, et al. General population low-count CLL-like MBL persists over time without clinical progression, although carrying the same cytogenetic abnormalities of CLL. *Blood.* 2011;118(25):6618-25.
61. Hernández JA, Land KJ, McKenna RW. Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. *Cancer.* 1995;75(1 Suppl):381-94.
62. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control.* 2008;19(4):379-90.
63. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524-48.
64. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* 2011;105(11):1684-92.
65. Wu SJ, Huang SY, Lin CT, Lin YJ, Chang CJ, Tien HF. The incidence of chronic lymphocytic leukemia in Taiwan, 1986-2005: a distinct increasing trend with birth-cohort effect. *Blood.* 2010;116(22):4430-5.
66. Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol.* 2018;5(1):e14-e24.
67. Yang S, Varghese AM, Sood N, Chiattonne C, Akinola NO, Huang X, et al. Ethnic and geographic diversity of chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia.* 2021;35(2):433-9.

68. Blair A, White DW. Leukemia cell types and agricultural practices in Nebraska. *Arch Environ Health*. 1985;40(4):211-4.
69. Burmeister LF, Van Lier SF, Isacson P. Leukemia and farm practices in Iowa. *Am J Epidemiol*. 1982;115(5):720-8.
70. Talibov M, Auvinen A, Weiderpass E, Hansen J, Martinsen JI, Kjaerheim K, et al. Occupational solvent exposure and adult chronic lymphocytic leukemia: No risk in a population-based case-control study in four Nordic countries. *Int J Cancer*. 2017;141(6):1140-7.
71. Arp EW, Jr., Wolf PH, Checkoway H. Lymphocytic leukemia and exposures to benzene and other solvents in the rubber industry. *J Occup Med*. 1983;25(8):598-602.
72. Monson RR, Fine LJ. Cancer mortality and morbidity among rubber workers. *J Natl Cancer Inst*. 1978;61(4):1047-53.
73. McMichael AJ, Andjelkovic DA, Tyroler HA. Cancer mortality among rubber workers: an epidemiologic study. *Ann N Y Acad Sci*. 1976;271:125-37.
74. Landgren O, Rapkin JS, Caporaso NE, Mellekjaer L, Gridley G, Goldin LR, et al. Respiratory tract infections and subsequent risk of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007;109(5):2198-201.
75. Brandt L. Environmental factors and leukaemia. *Med Oncol Tumor Pharmacother*. 1985;2(1):7-10.
76. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res*. 1994;137(2 Suppl):S68-97.
77. Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Fleming DA, Markey AM, Couch JR, Ahrenholz SH, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and radiation: findings among workers at five US nuclear facilities and a review of the recent literature. *Br J Haematol*. 2007;139(5):799-808.
78. Marwick C. Link found between Agent Orange and chronic lymphocytic leukaemia. *Bmj*. 2003;326(7383):242.
79. Goldin LR, Lanasa MC, Slager SL, Cerhan JR, Vachon CM, Strom SS, et al. Common occurrence of monoclonal B-cell lymphocytosis among members of high-risk CLL families. *Br J Haematol*. 2010;151(2):152-8.
80. Kristinsson SY, Björkholm M, Goldin LR, McMaster ML, Turesson I, Landgren O. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. *Blood*. 2008;112(8):3052-6.

81. Wiernik PH, Ashwin M, Hu XP, Paietta E, Brown K. Anticipation in familial chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2001;113(2):407-14.
82. Jones SJ, Voong J, Thomas R, English A, Schuetz J, Slack GW, et al. Nonrandom occurrence of lymphoid cancer types in 140 families. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(9):1-10.
83. Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X, Hemminki K. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish Family-Cancer Database. *Blood*. 2004;104(6):1850-4.
84. Daugherty SE, Pfeiffer RM, Mellekjær L, Hemminki K, Goldin LR. No evidence for anticipation in lymphoproliferative tumors in population-based samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(5):1245-50.
85. Calin GA, Trapasso F, Shimizu M, Dumitru CD, Yendamuri S, Godwin AK, et al. Familial cancer associated with a polymorphism in ARLTS1. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1667-76.
86. Novak AJ, Grote DM, Ziesmer SC, Kline MP, Manske MK, Slager S, et al. Elevated serum B-lymphocyte stimulator levels in patients with familial lymphoproliferative disorders. *J Clin Oncol*. 2006;24(6):983-7.
87. Crowther-Swanepoel D, Wild R, Sellick G, Dyer MJ, Mauro FR, Cuthbert RJ, et al. Insight into the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia (CLL) through analysis of IgVH gene usage and mutation status in familial CLL. *Blood*. 2008;111(12):5691-3.
88. Campa D, Butterbach K, Slager SL, Skibola CF, de Sanjosé S, Benavente Y, et al. A comprehensive study of polymorphisms in the ABCB1, ABCC2, ABCG2, NR1H2 genes and lymphoma risk. *Int J Cancer*. 2012;131(4):803-12.
89. Kikushige Y, Miyamoto T. Pre-malignant lymphoid cells arise from hematopoietic stem/progenitor cells in chronic lymphocytic leukemia. *Int J Hematol*. 2015;102(5):528-35.
90. Pallasch CP, Schulz A, Kutsch N, Schwamb J, Hagist S, Kashkar H, et al. Overexpression of TOSO in CLL is triggered by B-cell receptor signaling and associated with progressive disease. *Blood*. 2008;112(10):4213-9.
91. Gruber M, Bozic I, Leshchiner I, Livitz D, Stevenson K, Rassenti L, et al. Growth dynamics in naturally progressing chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*. 2019;570(7762):474-9.
92. Messmer BT, Messmer D, Allen SL, Kolitz JE, Kudalkar P, Cesar D, et al. In vivo measurements document the dynamic cellular kinetics of chronic lymphocytic leukemia B cells. *J Clin Invest*. 2005;115(3):755-64.

93. Murphy EJ, Neuberg DS, Rassenti LZ, Hayes G, Redd R, Emson C, et al. Leukemia-cell proliferation and disease progression in patients with early stage chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2017;31(6):1348-54.
94. Damle RN, Ghiotto F, Valetto A, Albesiano E, Fais F, Yan XJ, et al. B-cell chronic lymphocytic leukemia cells express a surface membrane phenotype of activated, antigen-experienced B lymphocytes. *Blood*. 2002;99(11):4087-93.
95. Stevenson FK, Caligaris-Cappio F. Chronic lymphocytic leukemia: revelations from the B-cell receptor. *Blood*. 2004;103(12):4389-95.
96. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2005;352(8):804-15.
97. Caligaris-Cappio F, Ghia P. Novel insights in chronic lymphocytic leukemia: are we getting closer to understanding the pathogenesis of the disease? *J Clin Oncol*. 2008;26(27):4497-503.
98. Parikh SA, Leis JF, Chaffee KG, Call TG, Hanson CA, Ding W, et al. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia: Natural history, clinical correlates, and outcomes. *Cancer*. 2015;121(17):2883-91.
99. Wadhwa PD, Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*. 2006;33(2):240-9.
100. Sinisalo M, Aittoniemi J, Oivanen P, Käyhty H, Olander RM, Vilpo J. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2001;114(1):107-10.
101. Kipps TJ, Carson DA. Autoantibodies in chronic lymphocytic leukemia and related systemic autoimmune diseases. *Blood*. 1993;81(10):2475-87.
102. Dighiero G. An attempt to explain disordered immunity and hypogammaglobulinemia in B-CLL. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1988;30(5-6):283-8.
103. Fegan C, Robinson H, Thompson P, Whittaker JA, White D. Karyotypic evolution in CLL: identification of a new sub-group of patients with deletions of 11q and advanced or progressive disease. *Leukemia*. 1995;9(12):2003-8.
104. Shanafelt TD, Witzig TE, Fink SR, Jenkins RB, Paternoster SF, Smoley SA, et al. Prospective evaluation of clonal evolution during long-term follow-up of patients with untreated early-stage chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2006;24(28):4634-41.
105. Kikushige Y. Pathophysiology of chronic lymphocytic leukemia and human B1 cell development. *Int J Hematol*. 2020;111(5):634-41.
106. Fabbri G, Dalla-Favera R. The molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(3):145-62.

107. Wu CJ. CLL clonal heterogeneity: an ecology of competing subpopulations. *Blood*. 2012;120(20):4117-8.
108. Rossi D, Khiabani H, Spina V, Ciardullo C, Brusca A, Famà R, et al. Clinical impact of small TP53 mutated subclones in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;123(14):2139-47.
109. Puente XS, Beà S, Valdés-Mas R, Villamor N, Gutiérrez-Abril J, Martín-Subero JI, et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*. 2015;526(7574):519-24.
110. Nadeu F, Delgado J, Royo C, Baumann T, Stankovic T, Pinyol M, et al. Clinical impact of clonal and subclonal TP53, SF3B1, BIRC3, NOTCH1, and ATM mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(17):2122-30.
111. Dühren-von Minden M, Übelhart R, Schneider D, Wossning T, Bach MP, Buchner M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia is driven by antigen-independent cell-autonomous signalling. *Nature*. 2012;489(7415):309-12.
112. Vardi A, Agathangelidis A, Sutton LA, Ghia P, Rosenquist R, Stamatopoulos K. Immunogenetic studies of chronic lymphocytic leukemia: revelations and speculations about ontogeny and clinical evolution. *Cancer Res*. 2014;74(16):4211-6.
113. Mockridge CI, Potter KN, Wheatley I, Neville LA, Packham G, Stevenson FK. Reversible anergy of sIgM-mediated signaling in the two subsets of CLL defined by VH-gene mutational status. *Blood*. 2007;109(10):4424-31.
114. Hanada M, Delia D, Aiello A, Stadtmauer E, Reed JC. bcl-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1993;82(6):1820-8.
115. Ricciardi MR, Petrucci MT, Gregorj C, Ariola C, Lemoli RM, Fogli M, et al. Reduced susceptibility to apoptosis correlates with kinetic quiescence in disease progression of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2001;113(2):391-9.
116. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(24):15524-9.
117. Herishanu Y, Pérez-Galán P, Liu D, Biancotto A, Pittaluga S, Vire B, et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappaB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011;117(2):563-74.
118. Kastan MB, Onyekwere O, Sidransky D, Vogelstein B, Craig RW. Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. *Cancer Res*. 1991;51(23 Pt 1):6304-11.

119. Kuerbitz SJ, Plunkett BS, Walsh WV, Kastan MB. Wild-type p53 is a cell cycle checkpoint determinant following irradiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(16):7491-5.
120. Woods DB, Vousden KH. Regulation of p53 function. *Exp Cell Res*. 2001;264(1):56-66.
121. Jaramillo S, Agathangelidis A, Schneider C, Bahlo J, Robrecht S, Tausch E, et al. Prognostic impact of prevalent chronic lymphocytic leukemia stereotyped subsets: analysis within prospective clinical trials of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Haematologica*. 2020;105(11):2598-607.
122. Hanna BS, Öztürk S, Seiffert M. Beyond bystanders: Myeloid cells in chronic lymphocytic leukemia. *Mol Immunol*. 2019;110:77-87.
123. Görgün G, Holderried TA, Zahrieh D, Neuberg D, Gribben JG. Chronic lymphocytic leukemia cells induce changes in gene expression of CD4 and CD8 T cells. *J Clin Invest*. 2005;115(7):1797-805.
124. Herndon TM, Chen SS, Saba NS, Valdez J, Emson C, Gattmaitan M, et al. Direct in vivo evidence for increased proliferation of CLL cells in lymph nodes compared to bone marrow and peripheral blood. *Leukemia*. 2017;31(6):1340-7.
125. Ten Hacken E, Burger JA. Microenvironment interactions and B-cell receptor signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia: Implications for disease pathogenesis and treatment. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863(3):401-13.
126. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-34.
127. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206.
128. Agnew KL, Ruchlemer R, Catovsky D, Matutes E, Bunker CB. Cutaneous findings in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol*. 2004;150(6):1129-35.
129. Strati P, Uhm JH, Kaufmann TJ, Nabhan C, Parikh SA, Hanson CA, et al. Prevalence and characteristics of central nervous system involvement by chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2016;101(4):458-65.
130. Hanse MC, Van't Veer MB, van Lom K, van den Bent MJ. Incidence of central nervous system involvement in chronic lymphocytic leukemia and outcome to treatment. *J Neurol*. 2008;255(6):828-30.
131. Moulin B, Ronco PM, Mougnot B, Francois A, Fillastre JP, Mignon F. Glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia and related B-cell lymphomas. *Kidney Int*. 1992;42(1):127-35.

132. Favre G, Courtellemont C, Callard P, Colombat M, Cabane J, Boffa JJ, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis, chronic lymphocytic leukemia, and cryoglobulinemia. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(2):391-4.
133. Da'as N, Polliack A, Cohen Y, Amir G, Darmon D, Kleinman Y, et al. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. *Eur J Haematol.* 2001;67(3):158-64.
134. Poitou-Verkinder AL, Francois A, Drieux F, Lepretre S, Legallicier B, Moulin B, et al. The spectrum of kidney pathology in B-cell chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma: a 25-year multicenter experience. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119156.
135. Baer MR, Stein RS, Dessypris EN. Chronic lymphocytic leukemia with hyperleukocytosis. The hyperviscosity syndrome. *Cancer.* 1985;56(12):2865-9.
136. Diehl LF, Ketchum LH. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol.* 1998;25(1):80-97.
137. Tsai HT, Caporaso NE, Kyle RA, Katzmann JA, Dispenzieri A, Hayes RB, et al. Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. *Blood.* 2009;114(24):4928-32.
138. Maurer MJ, Cerhan JR, Katzmann JA, Link BK, Allmer C, Zent CS, et al. Monoclonal and polyclonal serum free light chains and clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2011;118(10):2821-6.
139. Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, Koller C, Beran M, Robertson LE, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood.* 1998;92(4):1165-71.
140. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131(25):2745-60.
141. Oscier D, Else M, Matutes E, Morilla R, Strefford JC, Catovsky D. The morphology of CLL revisited: the clinical significance of prolymphocytes and correlations with prognostic/molecular markers in the LRF CLL4 trial. *Br J Haematol.* 2016;174(5):767-75.
142. Nowakowski GS, Hoyer JD, Shanafelt TD, Geyer SM, LaPlant BR, Call TG, et al. Using smudge cells on routine blood smears to predict clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia: a universally available prognostic test. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(4):449-53.

143. Rawstron AC, Villamor N, Ritgen M, Böttcher S, Ghia P, Zehnder JL, et al. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia*. 2007;21(5):956-64.
144. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, Spacek M, Stehlikova O, Gambell P, 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.
145. Kern W, Bacher U, Schnittger S, Dicker F, Alpermann T, Haferlach T, et al. Flow cytometric identification of 76 patients with biclonal disease among 5523 patients with chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL) and its genetic characterization. *Br J Haematol*. 2014;164(4):565-9.
146. Lipshutz MD, Mir R, Rai KR, Sawitsky A. Bone marrow biopsy and clinical staging in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1980;46(6):1422-7.
147. Pangalis GA, Boussiotis VA, Kittas C. B-chronic lymphocytic leukemia. Disease progression in 150 untreated stage A and B patients as predicted by bone marrow pattern. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1988;30(5-6):373-5.
148. Rozman C, Montserrat E, Rodríguez-Fernández JM, Ayats R, Vallespi T, Parody R, 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.
149. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v78-84.
150. Keating MJ, Scouros M, Murphy S, Kantarjian H, Hester J, McCredie KB, et al. Multiple agent chemotherapy (POACH) in previously treated and untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 1988;2(3):157-64.
151. Zent CS, Ding W, Schwager SM, Reinalda MS, Hoyer JD, Jelinek DF, et al. The prognostic significance of cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. *Br J Haematol*. 2008;141(5):615-21.
152. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, Elena M, Filella X, Pereira A, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood*. 2010;116(23):4771-6.
153. Binet JL, Lepage M, Dighiero G, Charron D, D'Athis P, Vaugier G, et al. A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. *Cancer*. 1977;40(2):855-64.

154. Giudice ID, Foà R. Another step forward in the 20-year history of IGHV mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2019;104(2):219-21.
155. Lin KI, Tam CS, Keating MJ, Wierda WG, O'Brien S, Lerner S, et al. Relevance of the immunoglobulin VH somatic mutation status in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) or related chemoimmunotherapy regimens. *Blood*. 2009;113(14):3168-71.
156. Dürig J, Nüchel H, Cremer M, Führer A, Halfmeyer K, Fandrey J, et al. ZAP-70 expression is a prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2003;17(12):2426-34.
157. Puente XS, Pinyol M, Quesada V, Conde L, Ordóñez GR, Villamor N, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*. 2011;475(7354):101-5.
158. Fabbri G, Rasi S, Rossi D, Trifonov V, Khiabani H, Ma J, et al. Analysis of the chronic lymphocytic leukemia coding genome: role of NOTCH1 mutational activation. *J Exp Med*. 2011;208(7):1389-401.
159. Balatti V, Bottoni A, Palamarchuk A, Alder H, Rassenti LZ, Kipps TJ, et al. NOTCH1 mutations in CLL associated with trisomy 12. *Blood*. 2012;119(2):329-31.
160. Rossi D, Rasi S, Fabbri G, Spina V, Fangazio M, Forconi F, et al. Mutations of NOTCH1 are an independent predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;119(2):521-9.
161. Oscier DG, Rose-Zerilli MJ, Winkelmann N, Gonzalez de Castro D, Gomez B, Forster J, et al. The clinical significance of NOTCH1 and SF3B1 mutations in the UK LRF CLL4 trial. *Blood*. 2013;121(3):468-75.
162. Lionetti M, Fabris S, Cutrona G, Agnelli L, Ciardullo C, Matis S, et al. High-throughput sequencing for the identification of NOTCH1 mutations in early stage chronic lymphocytic leukaemia: biological and clinical implications. *Br J Haematol*. 2014;165(5):629-39.
163. Woyach JA, Furman RR, Liu TM, Ozer HG, Zapatka M, Ruppert AS, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med*. 2014;370(24):2286-94.
164. Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, Heerema NA, Zhao W, Abruzzo L, et al. Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol*. 2015;1(1):80-7.

165. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, Lehman A, Blachly JS, Lozanski A, et al. BTK(C481S)-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2017;35(13):1437-43.
166. Blombery P, Anderson MA, Gong JN, Thijssen R, Birkinshaw RW, Thompson ER, et al. Acquisition of the Recurrent Gly101Val Mutation in BCL2 Confers Resistance to Venetoclax in Patients with Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Discov.* 2019;9(3):342-53.
167. Rossi D, Rasi S, Spina V, Bruscaggin A, Monti S, Ciardullo C, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2013;121(8):1403-12.
168. Garg R, Wierda W, Ferrajoli A, Abruzzo L, Pierce S, Lerner S, et al. The prognostic difference of monoallelic versus biallelic deletion of 13q in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2012;118(14):3531-7.
169. García-Marco JA, Price CM, Ellis J, Morey M, Matutes E, Lens D, et al. Correlation of trisomy 12 with proliferating cells by combined immunocytochemistry and fluorescence in situ hybridization in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 1996;10(11):1705-11.
170. Mayr C, Speicher MR, Kofler DM, Buhmann R, Strehl J, Busch R, et al. Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2006;107(2):742-51.
171. Thompson PA, O'Brien SM, Wierda WG, Ferrajoli A, Stingo F, Smith SC, et al. Complex karyotype is a stronger predictor than del(17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens. *Cancer.* 2015;121(20):3612-21.
172. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, Puiggros A, Plevova K, Nguyen-Khac F, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood.* 2019;133(11):1205-16.
173. Rossi D, Bruscaggin A, Spina V, Rasi S, Khiabani H, Messina M, et al. Mutations of the SF3B1 splicing factor in chronic lymphocytic leukemia: association with progression and fludarabine-refractoriness. *Blood.* 2011;118(26):6904-8.
174. Hahn CN, Scott HS. Spliceosome mutations in hematopoietic malignancies. *Nat Genet.* 2011;44(1):9-10.
175. Quesada V, Conde L, Villamor N, Ordóñez GR, Jares P, Bassaganyas L, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet.* 2011;44(1):47-52.

176. Mori J, Takahashi Y, Tanimoto T. SF3B1 in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2012;366(11):1057; author reply -8.
177. Kjeldsberg CR, Marty J. Prolymphocytic transformation of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 1981;48(11):2447-57.
178. Melo JV, Catovsky D, Galton DA. The relationship between chronic lymphocytic leukaemia and prolymphocytic leukaemia. II. Patterns of evolution of 'prolymphocytoid' transformation. *Br J Haematol.* 1986;64(1):77-86.
179. Kanzler H, Küppers R, Helmes S, Wacker HH, Chott A, Hansmann ML, et al. Hodgkin and Reed-Sternberg-like cells in B-cell chronic lymphocytic leukemia represent the outgrowth of single germinal-center B-cell-derived clones: potential precursors of Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Blood.* 2000;95(3):1023-31.
180. Tsimberidou AM, O'Brien S, Kantarjian HM, Koller C, Hagemeister FB, Fayad L, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer.* 2006;107(6):1294-302.
181. Morabito F, De Filippi R, Laurenti L, Zirlik K, Recchia AG, Gentile M, et al. The cumulative amount of serum-free light chain is a strong prognosticator in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2011;118(24):6353-61.
182. Chen H, Treweeke AT, West DC, Till KJ, Cawley JC, Zuzel M, et al. In vitro and in vivo production of vascular endothelial growth factor by chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood.* 2000;96(9):3181-7.
183. Molica S, Vitelli G, Levato D, Gandolfo GM, Liso V. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor predict risk of progression in early B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 1999;107(3):605-10.
184. Rozman C, Hernandez-Nieto L, Montserrat E, Bruges R. Prognostic significance of bone-marrow patterns in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 1981;47(4):529-37.
185. Stamatopoulos B, Meuleman N, Haibe-Kains B, Saussoy P, Van Den Neste E, Michaux L, et al. microRNA-29c and microRNA-223 down-regulation has in vivo significance in chronic lymphocytic leukemia and improves disease risk stratification. *Blood.* 2009;113(21):5237-45.
186. Visone R, Rassenti LZ, Veronese A, Taccioli C, Costinean S, Aguda BD, et al. Karyotype-specific microRNA signature in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2009;114(18):3872-9.

187. Cui B, Chen L, Zhang S, Mraz M, Fecteau JF, Yu J, et al. MicroRNA-155 influences B-cell receptor signaling and associates with aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;124(4):546-54.
188. Shanafelt TD, Drake MT, Maurer MJ, Allmer C, Rabe KG, Slager SL, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011;117(5):1492-8.
189. Hoehstetter MA, Busch R, Eichhorst B, Bühler A, Winkler D, Bahlo J, et al. Prognostic model for newly diagnosed CLL patients in Binet stage A: results of the multicenter, prospective CLL1 trial of the German CLL study group. *Leukemia*. 2020;34(4):1038-51.
190. Hoehstetter MA, Busch R, Eichhorst B, Bühler A, Winkler D, Eckart MJ, et al. Early, risk-adapted treatment with fludarabine in Binet stage A chronic lymphocytic leukemia patients: results of the CLL1 trial of the German CLL study group. *Leukemia*. 2017;31(12):2833-7.
191. Condoluci A, Terzi di Bergamo L, Langerbeins P, Hoehstetter MA, Herling CD, De Paoli L, et al. International prognostic score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2020;135(21):1859-69.
192. Ahn IE, Tian X, Ipe D, Cheng M, Albitar M, Tsao LC, et al. Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Ibrutinib: Development and Validation of a Four-Factor Prognostic Model. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):576-85.
193. Gentile M, Shanafelt TD, Rossi D, Laurenti L, Mauro FR, Molica S, et al. Validation of the CLL-IPI and comparison with the MDACC prognostic index in newly diagnosed patients. *Blood*. 2016;128(16):2093-5.
194. da Cunha-Bang C, Christiansen I, Niemann CU. The CLL-IPI applied in a population-based cohort. *Blood*. 2016;128(17):2181-3.
195. Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, Levato L, Kay NE, Shanafelt TD. Chronic lymphocytic leukemia international prognostic index: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2018;131(3):365-8.
196. Parikh SA, Rabe KG, Kay NE, Call TG, Ding W, Leis JF, et al. The CLL International Prognostic Index predicts outcomes in monoclonal B-cell lymphocytosis and Rai 0 CLL. *Blood*. 2021;138(2):149-59.
197. Effects of chlorambucil and therapeutic decision in initial forms of chronic lymphocytic leukemia (stage A): results of a randomized clinical trial on 612 patients. The French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1990;75(7):1414-21.

198. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(10):861-8.
199. Del Giudice I, Chiaretti S, Tavoraro S, De Propriis MS, Maggio R, Mancini F, et al. Spontaneous regression of chronic lymphocytic leukemia: clinical and biologic features of 9 cases. *Blood.* 2009;114(3):638-46.
200. Kwok M, Oldreive C, Rawstron AC, Goel A, Papatzikas G, Jones RE, et al. Integrative analysis of spontaneous CLL regression highlights genetic and microenvironmental interdependency in CLL. *Blood.* 2020;135(6):411-28.
201. Herling CD, Cymbalista F, Groß-Ophoff-Müller C, Bahlo J, Robrecht S, Langerbeins P, et al. Early treatment with FCR versus watch and wait in patients with stage Binet A high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL): a randomized phase 3 trial. *Leukemia.* 2020;34(8):2038-50.
202. Pepper C, Majid A, Lin TT, Hewamana S, Pratt G, Walewska R, et al. Defining the prognosis of early stage chronic lymphocytic leukaemia patients. *Br J Haematol.* 2012;156(4):499-507.
203. Gribben JG. One step back but 2 steps forward. *Blood.* 2009;114(16):3359-60.
204. Dreger P, Ghia P, Schetelig J, van Gelder M, Kimby E, Michallet M, et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood.* 2018;132(9):892-902.
205. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432-43.
206. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-28.
207. Jain N, Keating M, Thompson P, Ferrajoli A, Burger J, Borthakur G, et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. *N Engl J Med.* 2019;380(22):2095-103.
208. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2021:Jco2101210.
209. Jones JA, Ruppert AS, Zhao W, Lin TS, Rai K, Peterson B, et al. Patients with chronic lymphocytic leukemia with high-risk genomic features have inferior outcome on successive Cancer and Leukemia Group B trials with alemtuzumab consolidation:

subgroup analysis from CALGB 19901 and CALGB 10101. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(12):2654-9.

210. Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, Dodd J, Dodd S, Oates M, et al. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1647-55.
211. Geisler CH, van T' Veer MB, Jurlander J, Walewski J, Tjønnfjord G, Itälä Remes M, et al. Frontline low-dose alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival in high-risk CLL. *Blood*. 2014;123(21):3255-62.
212. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood*. 2004;103(9):3278-81.
213. Ravandi F, O'Brien S. Alemtuzumab in CLL and other lymphoid neoplasms. *Cancer Invest*. 2006;24(7):718-25.
214. Osuji NC, Del Giudice I, Matutes E, Wotherspoon AC, Dearden C, Catovsky D. The efficacy of alemtuzumab for refractory chronic lymphocytic leukemia in relation to cytogenetic abnormalities of p53. *Haematologica*. 2005;90(10):1435-6.
215. Pettitt AR, Matutes E, Oscier D. Alemtuzumab in combination with high-dose methylprednisolone is a logical, feasible and highly active therapeutic regimen in chronic lymphocytic leukaemia patients with p53 defects. *Leukemia*. 2006;20(8):1441-5.
216. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019;380(23):2225-36.
217. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):43-56.
218. Eichhorst BF, Fischer K, Fink AM, Elter T, Wendtner CM, Goede V, et al. Limited clinical relevance of imaging techniques in the follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: results of a meta-analysis. *Blood*. 2011;117(6):1817-21.
219. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996;87(12):4990-7.

220. Chronic lymphocytic leukemia: recommendations for diagnosis, staging, and response criteria. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. *Ann Intern Med.* 1989;110(3):236-8.
221. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008;111(12):5446-56.
222. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1995;333(16):1052-7.
223. Rawstron AC, Kennedy B, Evans PA, Davies FE, Richards SJ, Haynes AP, et al. Quantitation of minimal disease levels in chronic lymphocytic leukemia using a sensitive flow cytometric assay improves the prediction of outcome and can be used to optimize therapy. *Blood.* 2001;98(1):29-35.
224. Maloum K, Sutton L, Baudet S, Laurent C, Bonnemye P, Magnac C, et al. Novel flow-cytometric analysis based on BCD5+ subpopulations for the evaluation of minimal residual disease in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2002;119(4):970-5.
225. Wierda WG, Rawstron A, Cymbalista F, Badoux X, Rossi D, Brown JR, et al. Measurable residual disease in chronic lymphocytic leukemia: expert review and consensus recommendations. *Leukemia.* 2021.
226. Thompson PA, Wierda WG. Eliminating minimal residual disease as a therapeutic end point: working toward cure for patients with CLL. *Blood.* 2016;127(3):279-86.
227. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, Bahlo J, Cramer P, von Tresckow J, et al. Minimal Residual Disease Assessment Improves Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Achieve Partial Response: Comprehensive Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study Group. *J Clin Oncol.* 2016;34(31):3758-65.
228. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):980-8.
229. Dimier N, Delmar P, Ward C, Morariu-Zamfir R, Fingerle-Rowson G, Bahlo J, et al. A model for predicting effect of treatment on progression-free survival using MRD as a surrogate end point in CLL. *Blood.* 2018;131(9):955-62.

230. Langerak AW, Ritgen M, Goede V, Robrecht S, Bahlo J, Fischer K, et al. Prognostic value of MRD in CLL patients with comorbidities receiving chlorambucil plus obinutuzumab or rituximab. *Blood*. 2019;133(5):494-7.
231. Thompson PA, Srivastava J, Peterson C, Strati P, Jorgensen JL, Hether T, et al. Minimal residual disease undetectable by next-generation sequencing predicts improved outcome in CLL after chemoimmunotherapy. *Blood*. 2019;134(22):1951-9.
232. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):269-77.
233. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(23):2820-2.
234. Smith DD, Goldstein L, Cheng M, James DF, Kunkel LA, Fardis M, et al. Modeling absolute lymphocyte counts after treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib. *Ann Hematol*. 2015;94(2):249-56.
235. Herman SE, Niemann CU, Farooqui M, Jones J, Mustafa RZ, Lipsky A, et al. Ibrutinib-induced lymphocytosis in patients with chronic lymphocytic leukemia: correlative analyses from a phase II study. *Leukemia*. 2014;28(11):2188-96.
236. Rossi D, Gaidano G. Lymphocytosis and ibrutinib treatment of CLL. *Blood*. 2014;123(12):1772-4.
237. Woyach JA, Smucker K, Smith LL, Lozanski A, Zhong Y, Ruppert AS, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood*. 2014;123(12):1810-7.
238. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, Lawrence D, Padmanabhan S, Takeshita K, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2006;24(34):5343-9.
239. Forconi F, Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. *Blood*. 2015;126(5):573-81.
240. Tadmor T, Welslau M, Hus I. A review of the infection pathogenesis and prophylaxis recommendations in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(1):57-70.

241. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011;22 Suppl 6:vi50-4.
242. Gale RP, Chapel HM, Bunch C, Rai KR, Foon K, Courter SG, et al. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med.* 1988;319(14):902-7.
243. Boughton BJ, Jackson N, Lim S, Smith N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haematol.* 1995;17(1):75-80.
244. Molica S, Musto P, Chiurazzi F, Specchia G, Brugiattelli M, Cicoira L, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIG) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica.* 1996;81(2):121-6.
245. Chapel H, Dicato M, Gamm H, Brennan V, Ries F, Bunch C, et al. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes. *Br J Haematol.* 1994;88(1):209-12.
246. Griffiths H, Brennan V, Lea J, Bunch C, Lee M, Chapel H. Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. *Blood.* 1989;73(2):366-8.
247. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(5):764-72.
248. Costa E, Buxton J, Brown J, Templeton KE, Breuer J, Johannessen I. Fatal disseminated varicella zoster infection following zoster vaccination in an immunocompromised patient. *BMJ Case Rep.* 2016;2016.
249. Sinisalo M, Aittoniemi J, Käyhty H, Vilpo J. Vaccination against infections in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2003;44(4):649-52.
250. Hartkamp A, Mulder AH, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, Biesma DH. Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine.* 2001;19(13-14):1671-7.
251. Bergsagel DE. The chronic leukemias: a review of disease manifestations and the aims of therapy. *Can Med Assoc J.* 1967;96(25):1615-20.
252. Dührsen U, Augener W, Zwingers T, Brittinger G. Spectrum and frequency of autoimmune derangements in lymphoproliferative disorders: analysis of 637 cases and comparison with myeloproliferative diseases. *Br J Haematol.* 1987;67(2):235-9.

253. Mauro FR, Foa R, Cerretti R, Giannarelli D, Coluzzi S, Mandelli F, et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood*. 2000;95(9):2786-92.
254. Vitale C, Salvetti C, Griggio V, Porrizzo M, Schiattone L, Zamproga G, et al. Preexisting and treatment-emergent autoimmune cytopenias in patients with CLL treated with targeted drugs. *Blood*. 2021;137(25):3507-17.
255. Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica*. 2011;96(5):752-61.
256. Visco C, Barcellini W, Maura F, Neri A, Cortelezzi A, Rodeghiero F. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2014;89(11):1055-62.
257. Borthakur G, O'Brien S, Wierda WG, Thomas DA, Cortes JE, Giles FJ, et al. Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab--incidence and predictors. *Br J Haematol*. 2007;136(6):800-5.
258. Gribben JG. How I treat CLL up front. *Blood*. 2010;115(2):187-97.
259. Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, Moreno C, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *Br J Haematol*. 2011;154(1):14-22.
260. Chikkappa G, Pasquale D, Phillips PG, Mangan KF, Tsan MF. Cyclosporin-A for the treatment of pure red cell aplasia in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 1987;26(2):179-89.
261. Tura S, Finelli C, Bandini G, Cavo M, Gobbi M. Cyclosporin A in the treatment of CLL associated PRCA and bone marrow hypoplasia. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1988;30(5-6):479-81.
262. Cortes J, O'Brien S, Loscertales J, Kantarjian H, Giles F, Thomas D, et al. Cyclosporin A for the treatment of cytopenia associated with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2001;92(8):2016-22.
263. Ghazal H. Successful treatment of pure red cell aplasia with rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002;99(3):1092-4.
264. Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, Stasi R, Zanotti R, Giaretta I, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;111(3):1110-6.
265. Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:450-6.

266. Hegde UP, Wilson WH, White T, Cheson BD. Rituximab treatment of refractory fludarabine-associated immune thrombocytopenia in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002;100(6):2260-2.
267. Seymour JF, Cusack JD, Lerner SA, Pollock RE, Keating MJ. Case/control study of the role of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):52-60.
268. Delpero JR, Gastaut JA, Letreut YP, Caamano A, Mathieu-Tubiana N, Maraninchi D, et al. The value of splenectomy in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1987;59(2):340-5.
269. Ferrant A, Michaux JL, Sokal G. Splenectomy in advanced chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1986;58(9):2130-5.
270. da Cunha-Bang C, Rostgaard K, Andersen MA, Rotbain EC, Grønbaek K, Frederiksen H, et al. Risk of new malignancies among patients with CLL treated with chemotherapy: results of a Danish population-based study. *Br J Haematol*. 2021;193(2):339-45.
271. Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, O'Brien S, Wierda WG, Lerner S, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):904-10.
272. Manusow D, Weinerman BH. Subsequent neoplasia in chronic lymphocytic leukemia. *Jama*. 1975;232(3):267-9.
273. Greene MH, Hoover RN, Fraumeni JF, Jr. Subsequent cancer in patients with chronic lymphocytic leukemia--a possible immunologic mechanism. *J Natl Cancer Inst*. 1978;61(2):337-40.
274. Hisada M, Biggar RJ, Greene MH, Fraumeni JF, Jr., Travis LB. Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001;98(6):1979-81.
275. Royle JA, Baade PD, Joske D, Girschik J, Fritschi L. Second cancer incidence and cancer mortality among chronic lymphocytic leukaemia patients: a population-based study. *Br J Cancer*. 2011;105(7):1076-81.
276. Travis LB, Curtis RE, Hankey BF, Fraumeni JF, Jr. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84(18):1422-7.
277. Schöllkopf C, Rosendahl D, Rostgaard K, Pipper C, Hjalgrim H. Risk of second cancer after chronic lymphocytic leukemia. *Int J Cancer*. 2007;121(1):151-6.
278. Velez NF, Karia PS, Vartanov AR, Davids MS, Brown JR, Schmults CD. Association of advanced leukemic stage and skin cancer tumor stage with poor skin cancer outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Dermatol*. 2014;150(3):280-7.

279. Lam CJ, Curtis RE, Dores GM, Engels EA, Caporaso NE, Polliack A, et al. Risk Factors for Melanoma Among Survivors of Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3096-104.
280. Zheng G, Chattopadhyay S, Sud A, Sundquist K, Sundquist J, Försti A, et al. Second primary cancers in patients with acute lymphoblastic, chronic lymphocytic and hairy cell leukaemia. *Br J Haematol.* 2019;185(2):232-9.
281. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer.* 2005;103(2):216-28.
282. Robertson LE, Pugh W, O'Brien S, Kantarjian H, Hirsch-Ginsberg C, Cork A, et al. Richter's syndrome: a report on 39 patients. *J Clin Oncol.* 1993;11(10):1985-9.
283. Yee KW, O'Brien SM, Giles FJ. Richter's syndrome: biology and therapy. *Cancer J.* 2005;11(3):161-74.
284. Rossi D, Cerri M, Capello D, Deambrogi C, Rossi FM, Zucchetto A, et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *Br J Haematol.* 2008;142(2):202-15.
285. Parikh SA, Rabe KG, Call TG, Zent CS, Habermann TM, Ding W, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a cohort study of newly diagnosed patients. *Br J Haematol.* 2013;162(6):774-82.
286. Ben-Dali Y, Hleuhel MH, da Cunha-Bang C, Brieghel C, Poulsen CB, Clasen-Linde E, et al. Richter's transformation in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a Nationwide Epidemiological Study. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(6):1435-44.
287. Al-Sawaf O, Robrecht S, Bahlo J, Fink AM, Cramer P, J VT, et al. Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia (CLL)-a pooled analysis of German CLL Study Group (GCLLSG) front line treatment trials. *Leukemia.* 2021;35(1):169-76.
288. Armitage JO, Dick FR, Corder MP. Diffuse histiocytic lymphoma complicating chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 1978;41(2):422-7.
289. van Dongen JJ, Hooijkaas H, Michiels JJ, Grosveld G, de Klein A, van der Kwast TH, et al. Richter's syndrome with different immunoglobulin light chains and different heavy chain gene rearrangements. *Blood.* 1984;64(2):571-5.
290. Tsimberidou AM, O'Brien SM, Cortes JE, Faderl S, Andreeff M, Kantarjian HM, et al. Phase II study of fludarabine, cytarabine (Ara-C), cyclophosphamide, cisplatin and GM-CSF (FACPGM) in patients with Richter's syndrome or refractory lymphoproliferative disorders. *Leuk Lymphoma.* 2002;43(4):767-72.

291. Pamuk ON, Pamuk GE, Soysal T, Ongören S, Başlar Z, Ferhanoğlu B, et al. Chronic lymphocytic leukemia in Turkey: experience of a single center in Istanbul. *South Med J*. 2004;97(3):240-5.
292. Plesingerova H, Librova Z, Plevova K, Libra A, Tichy B, Skuhrova Francova H, et al. COBLL1, LPL and ZAP70 expression defines prognostic subgroups of chronic lymphocytic leukemia patients with high accuracy and correlates with IGHV mutational status. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(1):70-9.
293. Wiggers TG, Westra G, Westers TM, Abbes AP, Strunk A, Kuiper-Kramer E, et al. ZAP70 in B-CLL cells related to the expression in NK cells is a surrogate marker for mutational status. *Cytometry B Clin Cytom*. 2014;86(4):280-7.
294. Admirand JH, Knoblock RJ, Coombes KR, Tam C, Schlette EJ, Wierda WG, et al. Immunohistochemical detection of ZAP70 in chronic lymphocytic leukemia predicts immunoglobulin heavy chain gene mutation status and time to progression. *Mod Pathol*. 2010;23(11):1518-23.
295. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208-15.
296. Tejaswi V, Lad DP, Jindal N, Prakash G, Malhotra P, Khadwal A, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia: Real-World Data From India. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:866-72.
297. Li H, Yi SH, Xiong WJ, Liu HM, Lyu R, Wang TY, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Prognostic Index: A New Integrated Scoring System to Predict the Time to First Treatment in Chinese Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(2):135-42.
298. Hu B, Patel KP, Chen HC, Wang X, Luthra R, Routbort MJ, et al. Association of gene mutations with time-to-first treatment in 384 treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia patients. *Br J Haematol*. 2019;187(3):307-18.
299. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020;34(3):787-98.
300. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum K, et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. *Clin Cancer Res*. 2020;26(15):3918-27.
301. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(11):997-1007.

- 302.** Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2019;37(16):1391-402.
- 303.** Gentile M, Shanafelt TD, Mauro FR, Reda G, Rossi D, Laurenti L, et al. Predictive value of the CLL-IPI in CLL patients receiving chemo-immunotherapy as first-line treatment. *Eur J Haematol.* 2018.

