

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Takip Edilen Kronik Lenfositik Lösemi Olgularının Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

THE EVALUATION OF CLINICAL FEATURES OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS FOLLOWED UP AT TRAKYA UNIVERSITY MEDICAL FACULTY

Dr. Gülsüm Emel PAMUK,^a Dr. Salim DÖNMEZ,^b Dr. Burhan TURGUT,^a Dr. Nesibe YEŞİL,^b
Dr. Emre TEKGÜNDÜZ,^a Dr. Muzaffer DEMİR,^a Dr. Özden VURAL^a

^aHematoloji BD, ^bİç Hastalıkları AD, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, EDİRNE

Özet

Amaç: Merkezimizde kronik lenfositik lösemi (KLL) tanısı konulan hastaların genel klinik özellikleri, uygulanan tedavi yöntemleri ve tedaviye yanıtlar, olguların yaşam süreleri ve yaşam sürelerine etkili olabilecek prognostik faktörlerin öneminin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada 1998-2005 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Hematoloji BD'de KLL tanısı ile izlenen 65 hasta (39 erkek, 26 kadın, medyan yaş: 64) retrospektif olarak değerlendirildi. Klinik evrelemede Rai evreleme sistemi kullanıldı.

Bulgular: Tanı sırasında olguların 4'ü Evre 0 (%6.2), 14 (%21.5)'ü Evre I, 20 (%30.8)'si Evre II, 10 (%15.4)'ü Evre III, 17'si ise (%26.2) Evre IV'tü. Beş hasta (%7.9) ilk tanıda asemptomatikti. Rai evrelemesine göre bunların 4'ü tanıda erken evrelerdeki (Rai 0, I, II), 3'ü ise geç evrelerdeki (Rai III, IV) hastalardı. KLL'li olguların 7 (%10.8)'inde otoimmün hemolitik anemi, 6 hastada (%9.2) ise ikincil bir malignite saptandı. KLL tanısı konulduğunda Rai'ye göre erken evredeki olguların 23 (%60.5)'üne, ileri evredeki olguların ise 22 (%80.5)'sine tedavi verildi. İlk basamak tedavide en iyi tam yanıt oranı klorambusil ile elde edildi (%55.6). Tanıda erken evre olan olguların medyan yaşam süresi 130 ay, ileri evre olan olgularınsa 118 aydı (p=0.04). Beş yıllık sağkalım oranı %77, 10 yıllık sağkalım oranı ise %49 idi. Cox multivariabl regresyon analizinde, tanıda ileri evre olma (OR: 4.2, p=0.01) ve >60 yaş olmanın (OR: 5.6, p=0.036) bağımsız kötü prognostik parametreler olduğu gözlemlendi.

Sonuç: KLL'li olgularımızda, tanı esnasında evrenin ve yaşın ileri olmasının kötü prognostik faktörler olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, lenfositoz, klorambusil

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:611-616

Abstract

Objective: To determine the general clinical features, treatment modalities and response to therapy, survival and the importance of prognostic factors that might influence survival in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients diagnosed at our center.

Material and Methods: We evaluated 65 CLL patients (39 males, 26 females, median age: 64) followed up at Trakya University Medical Faculty, Department of Internal Medicine, Division of Hematology between 1998 and 2005. Rai staging system was used for clinical staging.

Results: At initial diagnosis, 4 cases (6.2%) had stage 0, 14 (21.5%) stage I, 20 (30.8%) stage II, 10 (15.4%) stage III, and 17 (26.2%) stage IV disease. Five patients (7.9%) were asymptomatic at initial presentation. According to Rai stages, 4 were early-stage (Rai 0, I, II) and 3 were advanced-stage (Rai III, IV) patients. Autoimmune hemolytic anemia was detected in 7 (10.8%) and secondary malignancy in 6 (9.2%) CLL patients. When CLL was diagnosed, 23 early Rai stage patients (60.5%) and 22 (80.5%) late Rai stage patients were treated. Best response to first-line therapy (55.6%) was achieved with chlorambucil. The median survival of subjects with early-stage disease at initial diagnosis was 130 months, and that of advanced-stage subjects was 118 months (p=0.04). Five- and 10-year survival rate was 77% and 49% respectively. Cox multivariable regression analysis showed that having advanced-stage disease at diagnosis (OR: 4.2, p=0.01) and age >60 years (OR: 5.6, p=0.036) were independently poor prognostic parameters.

Conclusion: The results of this study suggest that advanced-stage disease and age >60 years at initial diagnosis are poor prognostic parameters in CLL patients.

Key Words: Leukemia, B-cell, chronic, lymphocytosis, chlorambucil

Geliş Tarihi/Received: 26.04.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.08.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Gülsüm Emel PAMUK
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD, EDİRNE
gepamuk@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26

KLL neoplastik B hücrelerinin çevresel kanda, kemik iliğinde, lenf bezlerinde ve dalakta klonal çoğalması ve birikimiyle karakterize bir hastalıktır.^{1,2} Hastalığın prognozu oldukça değişkendir, hastaların bir kısmında yavaş

bir seyir gözlenirken, bazı hastalarda ise hızlı ve tedaviye yanıtız bir gidiş söz konusudur.^{3,4} KLL ile ilgili son yıllardaki çalışmalarda, tanı aşamasında klinik gidişi önceden tanımlayabilecek faktörleri ortaya koyma çabası ön plana çıkmaktadır.^{5,6} Böylece selim gidişi olan hastalar gereksiz yere tedavi almayacak, agresif seyri olanlara da uygun tedavi yöntemleri uygulanacaktır. Ayrıca, hastalığın seyri üzerinde bölgesel ve genetik faktörlerin etkisinin değerlendirilmesi de önem taşımaktadır.

Çalışmada, Trakya bölgesine hizmet veren merkezimizde KLL tanısı konulan hastaların genel klinik özellikleri, uygulanan tedaviler ve sonuçları, yaşam süreleri, yaşam sürelerine etkili olabilecek prognostik faktörlerin önemi belirlenmeye çalışıldı.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamızda 1998-2005 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda KLL tanısı ile izlenen 65 hasta değerlendirildi. KLL'li tüm olgularda, hastalık tanısı 'International Workshop on CLL'nin önerdiği kriterlere göre konulmuştu.⁷ Hastaların demografik, klinik özellikleri, uygulanan tedavi yöntemleri ve tedaviye yanıtları hastane dosyalarından kaydedildi.

Kemik iliği biyopsisi ve/veya aspirasyonu hastaların çoğuna uygulandı (61/65). Olguların 61'inde KLL tanısı flow sitometri ile doğrulanmıştı. Diğer olgularda immünofenotipleme yapılmamıştı veya retrospektif veriler değerlendirmeye elverişli değildi. Klinik evrelemede Rai evreleme sistemi kullanıldı.⁸ Uygulanan tedavilere tam ve parsiyel yanıtların değerlendirilmesinde 'National Cancer Institute Working Group' kriterleri esas alındı.⁹

Hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılmasında chi-square testi kullanıldı. Yaşam süresi eğrileri Kaplan-Meier'e göre yapıldı. Eğrilerin karşılaştırılmasında log-rank testi uygulandı. Yaşam süresi analizinde süre olarak, tanı anından izlem süresinin sonuna veya ölüme kadar geçen zaman alındı. Prognostik faktörlerin öneminin belirlenmesinde Cox'un multipl regresyon modeli uygulandı. Prognostik faktörler olarak; yaş (<60 ve ≥60 yaş),

cinsiyet (erkek, kadın), Rai evrelemesi (0 + I + II ve III + IV), LDH ve beta-2-mikroglobulin yüksekliliği, CD38 yüzdesi (≥%30 ve <%30) analiz edildi. Ancak lenfosit ikilenme zamanı, kemik iliği tutulum paterni gibi bazı prognostik faktörler yeterli sayıda hastada elverişli olmadığı için değerlendirme yapılamadı.

Bulgular

Hastaların genel özellikleri:

KLL tanısı alan 65 hastanın 39 (%60)'u erkek, 26'sı ise (%40) kadındı (E/K= 1.5). Hastaların medyan yaşı 64 idi (sınır: 37-88). Hastaların 5 (%7.7)'i 50 yaşın altında, 19'u ise (%29.2) 70 yaşın üstündeydi. Beş hastanın (%7.9) ilk tanı konulduğunda herhangi bir yakınması yoktu. Bunlar rutin tetkiklerinde lenfositoz saptananlardı. Tanı sırasında olguların 42 (%64.6)'sinde lenfadenomegali, 20 (%30.8)'sinde hepatomegali, 36 (%55.4)'sında ise splenomegali vardı. Altmış beş hastanın 4'ü son izlemde değerlendirilemedi. Takip dışında kalmayan hastaların izlem süresi medyan 43 aydı (sınır: 2-134 ay).

Rai evrelemesine göre tanıda olguların 4'ü Evre 0 (%6.2), 14 (%21.5)'ü Evre I, 20 (%30.8)'si Evre II, 10 (%15.4)'u Evre III, 17'si ise (%26.2) Evre IV'tü. Tanı sırasında erken evre olgularda hemoglobin düzeyi anlamlı yüksek bulunurken (p< 0.001), asemptomatik olgu oranı (p= 0.07) da erken evre olgularda yüksek olma eğilimindeydi. Rai evrelemesine göre erken ve ileri evre olguların genel özelliklerinin dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

KLL'li olguların 7 (%10.8)'sinde otoimmün hemolitik anemi saptandı. Rai sistemine göre bunların 4'ü tanıda erken evrelerdeki, 3'ü ise geç evrelerdeki hastalardı.

İzlem süresince 6 hastada (%9.2) ikincil bir malignite, 2 hastadaysa (%3.1) Richter sendromu gelişti. İkincil malignite gelişen olguların 5 (%13.2)'i tanı sırasında erken evre olgulardı. İkincil maligniteler; cilt bazal hücreli kanser, cilt skuamöz hücreli kanser, malign melanom, mide kanseri, akciğer kanseri ve vokal kord tümörü idi (1'er olgu).

Tablo 1. Erken ve ileri evre KLL olgularının genel özellikleri.

	Rai erken Evre (0, I, II)	Rai ileri Evre (III, IV)	p
n (E/K)	38 (24/14)	27 (15/12)	AD
Yaş, medyan (min-maks)	64 (37-88)	63 (49-80)	AD
Hemoglobin (g/dL)	12.4 ± 2.2	10.2 ± 1.7	<0.001
Lökosit (x10 ⁹ /L)	81.2 ± 115	65.6 ± 53	AD
Lenfosit (x10 ⁹ /L)	71.4 ± 108	53.8 ± 44	AD
Trombosit (x10 ⁹ /L)	214.9 ± 112	180.5 ± 112	AD
Aseptomatik olgu, n (%)	5 (13.2)	0 (0)	0.07
Hipogamaglobulinemi, n (%)	11 (28.9)	11 (40.7)	AD
Hemolitik anemi, n (%)	4 (10.5)	3 (11.1)	AD
Lenfadenopati, n (%)	22 (57.9)	20 (24.1)	AD
Splenomegali, n (%)	18 (47.4)	18 (66.7)	AD
Hepatomegali, n (%)	11 (28.9)	9 (33.3)	AD
Sekonder malignite, n (%)	5 (13.2)	1 (3.7)	AD
Richter sendromu, n (%)	1 (2.6)	1 (3.7)	AD
Beta-2 mikroglobulin (ng/mL)	4200 ± 3054	4485 ± 1685	AD
CD38 ≥%30, n (%)	9/24 (37.5)	5/13 (38.5)	AD

AD: Anlamli değil.

Tedavi:

KLL tanısı konulduğunda Rai'ye göre erken evredeki olguların 23 (%60.5)'ünün, ileri evredeki olguların ise 22 (%80.5)'sinin tedavi edilmesi kararlaştırıldı. Erken evre olguların 18'inde sistemik semptomları varlığı, 4'ünde otoimmün hemolitik anemi gelişimi, 1'inde ise masif organomegali nedeniyle tedaviye başlandı. İlk tedavi modalitesi olarak olguların 18 (%27.7)'ine klorambusil, 9'ar olguya (%13.8) fludarabin, COP veya CHOP uygulandı. Tanı sırasında erken evre olan olguların 10 (%43.5)'unda tam, 7'sinde kısmi (%30.4) yanıt elde edilirken, 6 olguda (%26.1) yanıt sağlanamadı. Tanıda ileri evre olguların 6 (%27.3)'sında tam, 6 (%27.3)'sında kısmi yanıt elde edilirken, 10 olgu (%45.4) tedaviye yanıtızsı. Tam remisyon oranı erken evre olgularda ileri evre olgulara göre fazla olmakla birlikte farklılık anlamlı değildi (p= 0.26).

Klorambusil alan olgularda en yüksek oranda (%55.6) tam remisyon saptandı. Klorambusille elde edilen tam remisyon oranı diğer tedavi modalitelerinin (fludarabin + COP + CHOP) hep-sinden elde edilen tam remisyon oranından (%22.2) fazlaydı (p= 0.022). Klorambusil 12 erken evre olguya, ileri Evre 6 olguya verildi. Klorambusille erken evre olguların %50'sinde, ileri evre olguların-sa %66.7'sinde tam yanıt elde edildi. Hastalara uy-

gularan tedavi yöntemleri ve ilk tedavilere alınan sonuçlar Tablo 2'de görülmektedir.

KLL'li 20 olguya 2. basamak tedavi uygulandı. İkinci basamak tedavilerin 6'sında tam (%30), 7 (%35)'sinde kısmi yanıt elde edilirken, 7 olguda (%35) yanıt gözlenmedi. On hastaya uygulanan fludarabin, 2. basamak olarak en sık kullanılan ilaçtı. Fludarabinle 4'er olguda tam ve parsiyel (%40) yanıt elde edilirken, 2 olguda (%20) yanıt elde edilmedi. Üçüncü basamak tedavi ise sadece 5 olguya uygulandı. Bunların 1'inde kısmi, 1'inde de tam yanıt elde edildi.

İzlem ve yaşam süresi:

Medyan 43 aylık izlem süresinde 18 hasta (11 erkek, 7 kadın) öldü. Ölen hastaların tanı anında 8'i erken evre (8/38, 21.1%), 10 (10/27, %37)'u ileri evre olguları (p= 0.16).

Prognozu etki eden faktörler:

Tanıdaki evrelerine göre olguların medyan yaşam süreleri erken evrelerde (Rai 0, I, II) 130 ay, ileri evrelerde ise (Rai III, IV) 118 aydı (p= 0.04) (Şekil 1). Olguların 5 yıllık sağkalım oranları %77 bulunurken, 10 yıllık sağkalım oranları ise %49 olarak değerlendirildi. Beş yıllık sağkalım oranı erken evre olgularda %87 bulunurken, ileri evre olgularda %61 idi. On yıllık sağkalım oranı ise erken evre olgularda %68, ileri evre olgulardaysa %31 idi.

Tanı sırasında 60 yaşın altında olan olgularda yaşam süresi ileri yaş grubuna göre anlamlı uzundu (132 ay ve 118 ay, p= 0.045). Tanıda LDH düzeyi yüksek olanlarda da yaşam süresi anlamlı olmakla birlikte artma eğilimindeydi (p= 0.06). Univariate analizde evreleme dışında prognozu etki

Tablo 2. KLL olgularına uygulanan tedaviler ve cevap oranları.

	Parsiyel remisyon	Tam remisyon	Cevapsız
Klorambusil, n (%)	4 (22.2)	10 (55.6)	4 (22.2)
Fludarabin, n (%)	2 (22.2)	3 (33.3)	4 (44.4)
COP, n (%)	3 (33.3)	0	6 (66.7)
CHOP, n (%)	4 (44.4)	3 (33.3)	2 (22.2)
Total, n (%)	13 (28.9)	16 (35.6)	16 (35.6)

ettiği düşünülen diğer faktörlerin yaşam süresine etkileri Tablo 3'te görülmektedir.

Cox multivariable regresyon analizine göre ise, tanı sırasında ileri evre Rai (OR: 4.2, %95 CI: 1.4-12.3, p= 0.01) ve 60 yaşın üzerinde olmanın (OR: 5.6, %95 CI: 1.12-27.8, p= 0.036) bağımsız kötü prognostik parametreler olduğu gözlemlendi.

Tartışma

Çalışmada retrospektif olarak değerlendirilen KLL olgularında erkek hastalar daha fazlaydı (E/K: 1.5). KLL serilerinin çoğunluğunda da, benzer şekilde erkek ağırlığı dikkati çekmektedir.^{10,11}

İlk klinik prezantasyonda lenfadenopati (%64.6), splenomegali (%55.4) ve hepatomegali (%30.8) sık rastlanılan bulgularıdır. Hastaların yaklaşık %7.9'u tanı sırasında herhangi bir semptom tanımlamıyordu. Bu hasta grubunu başka nedenlerle rutin kan sayımı değerlendirilen ve lenfositöz saptanan olgular oluşturuyordu. Son dönemde bildirilen çalışmalarda, KLL tanısının daha çok asemptomatik dönemde konulduğuna ilişkin veriler bulunmaktadır.^{1,12}

KLL'de özellikle erken evre hastalarda tedavi kararı vermek oldukça güçtür. Bazı kısıtlamalara rağmen KLL evreleme sistemi tedavi planlanmasında ve yaşam süresi tahmininde faydalıdır.^{1,13} Hastalığın küratif bir tedavi yöntemi yoktur ve tedavi yaklaşımları daha çok palyatiftir. Tanı sırasında ileri evre olguların çoğunluğunda (%80.5), erken evre olgularınsa yarıdan fazlasında (%60.5) tedavi endikasyonu konuldu. Erken evre olgularda

tedavi endikasyonu konulan olgu oranının fazla oluşu dikkat çekiciydi. Bu olguların çoğunda sistemik semptomlar, masif organomegali, ilerleyici kemik iliği yetersizliği ve otoimmün hemolitik anemi vardı. Ancak, özellikle daha eski yıllarda hem hastalar hem de doktorun tercihlerini endikasyon olmasa da tedavi yönünde kullanmış olması çalışmamızda erken evre olguların tedavi oranının beklenenden yüksek olmasına katkıda bulunmuştur. Diğer dikkat çekici bir bulgu ise klorambusile tam yanıt veren hasta oranının yüksek oluşu (%55.6) idi. Bu durum, hasta sayısı yeterli olmakla birlikte, klorambusilin endikasyon olan hastalarda ilk basamak tedavi olarak kullanımının etkili olduğunu doğrulamaktadır. Klorambusille tam yanıt oranının fazla olmasının olası bir açıklaması erken evre olguların yüksek oranda tedaviye alınması olabilir. Ancak, hasta sayısı az olmakla birlikte klorambusil alan ileri evre olgularımızda da tam remisyon oranı fazlaydı (%66.7).

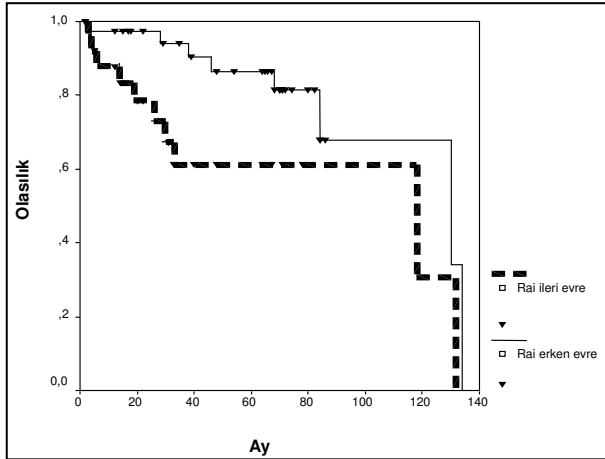
KLL'de klinik gidiş belirgin bir heterojenite gösterir ve hastalığın farklı evrelerine göre medyan yaşam süresi birkaç ay ile 20 yıl arasında değişir.⁴ Olgularımızdan erken evre olanların yaşam süreleri (130 ay), ileri evredekilerden (118 ay) anlamlı uzun bulundu. Beş yıllık sağkalım oranı %77, 10 yıllık sağkalım oranı ise %49 idi. Rozman'ın serisinde 10 yıllık sağkalım oranı erken evrelerde %76 (Evre 0), %45 (Evre I,II), geç evrelerde ise %24 (Evre III, IV) olarak saptanmışken; Moura'nın serisinde 55 yaş altı KLL'li olgularda 10 yıllık sağkalım %45.3, 55 yaş üstü grupta ise %54.8 olarak bulunmuştur.^{14,15} Ülkemizden Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden bildirilen bir seride ise KLL'li olguların yaşam süreleri serimizden daha düşük (48 ay) bildirilmiştir.¹⁶ Aynı seride çalışmamızdan oldukça düşük oranda 5 yıllık sağkalım %36.5, 10 yıllık sağkalım ise sadece %8 olarak saptanmıştır. Bu farklılık üstteki serinin, İstanbul gibi daha büyük bir merkez sonuçları olması ve daha komplike hastaları içermesi ile açıklanabileceği gibi, serimizin daha yeni veriler içermesi ve ülkemizde hasta takibi ve genel sağlık sisteminin iyileşmesi ile de kısmen açıklanabilir.

KLL'nin klinik gidişindeki belirsizlik hematologları sağkalım ve prognoz tahmininde prediktif

Tablo 3. Univariante analizde bazı prognostik faktörlerin yaşam süresine etkileri görülmüyor.

Hasta grupları	Medyan yaşam süreleri (ay)	P
Kadın/Erkek	132 vs. 118 ay	AD
Genç/Yaşlı (60 yaş altı ve üstü)	132 vs. 118 ay	0.045
Tanıda lenfadenopati (var/yok)	Ulaşılamadı vs. 118 ay	0.24
Tanıda splenomegali (var/yok)	Ulaşılamadı vs. 118 ay	AD
Rai erken ileri evre (0, I, II/III, IV)	130 vs. 118 ay	0.04
CD38 ≥%30 vs <%30	84 vs. 130 ay	0.23
LDH (yüksek, normal)	118 vs. 132 ay	0.06
Beta-2 mikroglobulin (ng/mL)* (yüksek, normal)	130 vs 68 ay	AD

(*): Tanıdaki değer 40 hastada değerlendirmeye elverişliydi.



Şekil 1. Tanı sırasında Rai erken ve ileri evre olguların sağkalım eğrileri (p= 0.04).

değeri olabilecek yeni parametreler aramaya itmiştir.³⁻⁵ Bu amaçla geliştirilen Rai ve Binet evreleme sistemleri kolay uygulanabilirlikleri nedeni ile özellikle hastalar hakkında tedavi kararı verilirken yaygın olarak kullanılmaktadır.^{8,17} Ancak her iki evreleme sistemi de özellikle erken evrelerde yüksek risk altında olabilecek hastaları belirleyebilme yönünden yetersiz kalmaktadır.⁴ Bu nedenle klasik evreleme sistemleri dışındaki bazı klinik ve laboratuvar parametrelerinin prognoz üzerine etkileri değişik çalışmalarda değerlendirilmiştir.^{13,18} Son dönemde, KLL ile ilgili yeni çalışmalarda, erkek cins, Rai ve Binet'e göre ileri evre olma, atipik lenfosit morfolojisi, difüz kemik iliği tutulum paterni, lenfosit ikilenme süresi <12 ay, beta-2 mikroglobulin, LDH yüksekliği, CD38 ekspresyon artışı, bazı genetik bozukluklar (11q23 delesyonu, p53 mutasyonu) ve IgVH geninde mutasyon olmasının kötü prognostik faktörler olduğu bildirilmektedir.¹⁹ Retrospektif bir değerlendirme olan çalışmamızda bu prognostik parametrelerin birçoğunu değerlendirme olanağımız olmadı. Değerlendirdiğimiz parametrelerden ileri Rai evresi ve 60 yaşın üzerinde olmanın hem univariate hem de multivariate analizde kötü prognostik parametreler olduğu saptandı. Tanıda LDH yüksekliği de, kötü prognoza eğilimi arttırıyordu. Çalışmamız sonuçlarına bakıldığında Rai evrelemesinin tedavi kararı verme, yaşam süresi tahmini yapma konusunda elverişli olduğunu söyleyebiliriz.

KLL'de ikincil malignite gelişimi iyi bilinmektedir. Bu olgularda tedavi ve yaştan bağımsız olarak hastalıkla ilişkili immün yetersizlik durumunun ikincil malignite gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir.¹⁵ Olgularımızda yaklaşık literatürdeki oranlara benzer şekilde, %9.2 oranında ikincil malignite saptadık.

Çalışmamızın kısıtlamaları olarak, hasta sayısının az olması, tüm prognostik parametre değerlerinin her hasta için mevcut olmaması, lenfosit ikilenme zamanı, kemik iliği tutulumu paterni gibi prognostik parametrelerin değerlendirmeye uygun olmaması olarak sıralanabilir. Bu nedenler daha detaylı prognostik faktör analizi yapmamıza engel oldu.

Sonuç olarak, Trakya bölgesinde, KLL'li olgularımızda, ileri Rai evresi ve ileri yaşta olmanın kötü prognostik faktörler olduğu gözlemlendi. Ülkemizdeki KLL'li olguların prognozu ve tedavi yanıtlarının belirlenmesi için daha geniş, prospektif çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1995;333:1052-7.
2. Rozman C, Bosch F, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia: A changing natural history? *Leukemia* 1997;11:775-8.
3. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. Comparison of the (A, B, C) staging and the Rai's staging from a large prospective series (935 patients). *Nouv Rev Fr Hematol* 1988;30:363-7.
4. Hallek M, Kuhn-Hallek I, Emmerich B. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1997;11 (Suppl 2):S4-13.
5. Zwiebel JA, Cheson BD. Chronic lymphocytic leukemia: Staging and prognostic factors. *Semin Oncol* 1998;25:42-59.
6. Criel A, Verhoef G, Vlietinck R, et al. Further characterization of morphologically defined typical and atypical CLL: A clinical, immuno-phenotypic, cytogenetic and prognostic study on 390 cases. *Br J Haematol* 1997;97:383-91.
7. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Chronic lymphocytic leukemia: Recommendations for diagnosis, staging, and response criteria. *Ann Intern Med* 1989;110:236-8.
8. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-34.
9. Rozman C, Montserrat E, Feliu E, et al. Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: A multivariate survival analysis of 150 cases. *Blood* 1982;59:1001-5.
10. de Lima M, O'Brien S, Lerner S, Keating MJ. Chronic lymphocytic leukemia in the young patient. *Semin Oncol* 1998;25:107-16.

11. Erlanson M, Osterman B, Jonsson H, Lenner P. Chronic lymphocytic leukemia: A retrospective study of 122 cases. *Eur J Haematol* 1994;52:108-14.
12. Call TG, Phyliky RL, Noel P, et al. Incidence of chronic lymphocytic leukemia in Olmsted County, Minnesota, 1935 through 1989, with emphasis on changes in initial stage at diagnosis. *Mayo Clin Proc* 1994;69:323-8.
13. Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Vinolas N, Rozman C. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia: Analysis of its prognostic significance. *Br J Haematol* 1986;62:567-75.
14. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: Revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996;87:4990-7.
15. Mauro FR, Foa R, Giannarelli D, et al. Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: A single institution study of 204 cases. *Blood* 1999;94:448-54.
16. Pamuk ON, Pamuk GE, Soysal T, et al. Chronic lymphocytic leukemia in Turkey: Experience of a single center in Istanbul. *South Med J* 2004;97:240-5.
17. Rai KR, Han T. Prognostic factors and clinical staging in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;4:447-56.
18. Rozman C, Montserrat E. Newer aspects of prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1992;6 (Suppl 4):137-9.
19. Oscier D, Fegan C, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 2004;125:294-317.