

YENİ TEŞHİS EDİLMİŞ VE TEDAVİ GÖRMEMİŞ 23 KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ VAKASININ KLİNİK, LABORATUVAR VE KEMİK İLİĞİ HİSTOPATOLOJİSİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hüseyin SÜRÜCÜ*, Günçağ DİNÇOL*, Öner DOĞAN**, Meliha NALÇACI*, Hüseyin KESKİN*

ÖZET

Kronik lenfositler lösemili hastalarda kemik iliği biyopsi bulguları ile yaş, tutulan lenfoid bölge sayısı, periferik kan lenfosit sayısı, anemi, trombositopeni, kemik iliği aspirasyonundaki lenfosit yüzdesi, β_2 -mikroglobulin düzeyleri ve klinik evreleme sistemleri arasındaki bağlantılar karşılaştırılmıştır.

Yeni teşhis edilmiş, yaş ortalamaları 61 ± 11 yıl olan, 17 erkek, 6 kadın toplam 23 vaka kemik iliği bulgularına göre üç gruba ayrıldı. Diffüz infiltrasyon 8, mikst infiltrasyon 10, interstiyel infiltrasyon 5 vakada saptandı. Trombositopeni saptanan vakaların hepsinin kemik iliği biyopsisinde diffüz infiltrasyon görüldü. Diffüz infiltrasyon görülen vakalarda istatistiksel anlamlılık olmamakla beraber belirgin olarak periferik kan lenfosit sayısında artış tespit edildi ($p:0.065$). Bu grup vakalarda servikal lenfadenomegalinin daha sık olduğu bulundu ($p:0.023$). Rai ve IWCLL evrelemelerine göre ileri evrelerde diffüz, erken evrelerde interstiyel tip kemik iliği infiltrasyonu daha sık olarak görüldü. Binet evrelemesi ile biyopsi bulguları arasında korelasyon bulunamadı. İnterstiyel infiltrasyon saptanan 5 vakanın 3'ü semptomsuz olarak kliniğimize başvurmuş olup, interstiyel infiltrasyon saptanan vakaların hiç birinde herhangi bir organomegaliye rastlanmadı.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, kemik iliği biyopsisi, prognostik kriterler

SUMMARY

The evaluation of clinical, laboratory and histopathological results of 23 newly diagnosed and untreated CLL cases. We compared bone marrow biopsies according to age, number of lymphoid tissues involved, peripheric blood lymphocyte count, anemia, thrombocytopenia, percentage of lymphocytes in bone marrow aspirate, beta2-microglobulin level as well as similarities between clinical staging systems in chronic lymphocytic leukemia patients.

23 newly diagnosed CLL cases (mean age: 61 ± 11 years, 17 male, 6 female) were divided into three groups according to bone marrow biopsy findings. We detected diffuse infiltration in 8, mixed infiltration in 10 and interstitial infiltration in 5 cases. In all patients with thrombocytopenia we observed diffuse infiltration. Although it was not statistically significant, an increase in peripheric blood lymphocyte count was evident ($p=0.065$). Cervical lymphadenopathy was more common in the same group of patients ($p=0.023$). According to Rai and IWCLL staging systems, diffuse bone marrow infiltration was more common in advanced whereas interstitial infiltration more evident in early stages of disease. No correlation was found between Binet staging system and bone marrow biopsy findings. Three of 5 patients with interstitial infiltration presented without any symptom or sign of CLL.

Key words: Chronic lymphocytic leukemia, bone marrow biopsy, prognostic factors.

GİRİŞ

Küçük ve olgun görünümlü lenfositlerin önlüplanda lenfoid doku olmak üzere diğer dokuları infiltre etmesiyle kronik lenfositik lö-

seminin kliniği oluşur. Hastalık yavaş seyirlidir, 50 yaş üzerinde erkeklerde ve batı toplumlarında daha sık gözlenir⁽¹⁾. Etiyolojisinde iyonizan radyasyonun, retrovirüslerin

Mecmuaya geldiği tarih: 03.04.2001

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patolojik Anatomi Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

önemi yoktur. Fakat kromozom anomalilerinin, genetik yatkınlığın ve ırksal faktörlerin önemi bilinmektedir⁽⁸⁾.

Gelişim sürecinin erken döneminde klonal ekspansiyona uğramış lenfositlerin %98'i B, %2'side T hücre yüzey antijenlerine sahiptir⁽⁸⁾. B hücreli lösemik lenfositler, uyarılmış matür lenfositlerin yüzeyinde bulunan HLA-DR, CD19, CD20, CD21, CD23 gibi yüzey antijenlerine ilave olarak CD5 yüzey antijenini de taşırlar. Lösemik lenfositlerin yüzeyinde CD35 ve CD 38 ise bulunmaz^(9,26).

Halsizlik, yorgunluk başlıca şikayet olup ağrısız lenfadenomegali ve periferik kandaki lenfositoz en belirgin özelliğidir. Splenomegali sık, hepatomegali ise nadirdir. Periferik kanda mutlak lenfositoz (genellikle 10000 ile 100000/mm³ arası), kemik iliği aspirasyonunda normosellüler veya hipersellüler kemik iliği ve tüm hücrelerin en az %30'nun lenfosit olduğunun görülmesiyle teşhis konulur. Kemik iliği biyopsisi teşhis için şart değildir⁽²⁵⁾. Lösemik hücreler kemik iliğini interstisyel, mikst, noduler veya diffüz olarak tutarlar^(7,18). Diffüz infiltrasyon gösterenlerde interstisyel infiltrasyon gösterenlere göre yaşam süresi daha kısadır^(2,10,12,19).

İleri yaş, periferik kanda yüksek lenfosit sayısı, T hücreli matür lenfositlerin fazlalığı ve prolenfosit artışı, T hücreli kronik lenfositik lösemi (KLL) vakaları, anemi, trombositopeni, tutulan lenfoid bölgelerin fazlalığı, kromozom anomalilerinin varlığı, lenfosit "doubling"(katlanma) zamanının kısalığı, lösemik lenfosit yüzey immunglobulinlerinin IgM olması, immunofenotipleme bulguları, β_2 -mikroglobulin düzeyinin yüksekliği ve kemik iliği biyopsisinde diffüz infiltrasyonun saptanması kronik lenfositik lösemili hastalarda kötü prognostik kriterlerdir. Klinik yaklaşımda sık kullanılmamakla beraber biyopsi bulgularının KLL'de en iyi prognostik parametre olduğunu iddia eden yayınlar mevcuttur⁽²⁴⁾. Bu noktadan hareket ederek çalışmamızın temel amacını kemik iliği bi-

yopsi bulguları ile diğer prognostik kriterlerin ve evreleme sistemlerinin karşılaştırılması oluşturmuştur.

MATERYEL ve METOD

Çalışmaya Kasım-1994 ile Nisan-1998 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, 17 tane erkek, 6 tane kadın toplam 23 yeni teşhis edilmiş ve tedavi görmemiş KLL'li vaka alındı. Tüm vakaların tam kan sayımı, periferik yayması, biyokimyasal tetkikleri (ürik asid, LDH, ALP vs), periferik kandan elde edilen lenfositlerin immunofenotiplenmesi, kemik iliği aspirasyonu ile beraber kemik iliği biyopsisi, β_2 -mikroglobulin seviyesi, toraks ve batin bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi yapıldı. Periferik kandaki lenfosit sayısının 5000/mm³ üzerinde, kemik iliği aspirasyonundaki lenfositlerin %30'dan fazla olması ve "Flow cytometric" yöntemle bakılan lenfosit immunofenotiplenmesinin B hücreli KLL ile uyumlu olması tanı kriteri olarak alındı⁽²²⁾. Çalışmamıza T hücreli KLL dahil edilmedi. Vakaların hepsi yaşlarına, cinsiyetlerine, periferik kandaki lenfosit sayısına, kemik iliği aspirasyonundaki lenfositlerin yüzdesine, kemik iliği biyopsisindeki lenfositlerin infiltrasyon şekline, β_2 -mikroglobulin seviyelerine, periferik adenomegali bölgelerine, Rai, Binet ve International Workshop of Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) evrelendirme sistemlerine göre sınıflandırıldı. Kemik iliği biyopsisi bulguları sayılan diğer parametrelerle karşılaştırıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde Fischer'in kesin Ki-kare testi, Student-t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. p değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Vakalarımızın yaşları 37 ile 85 arasında, yaş ortalaması 61 ± 11 , erkek/kadın oram 2.8 olarak bulundu. Hipertansiyon, diyabet ve

hiperkolesterolemi tanısıyla takip edilirken lenfositik lökositöz sebebiyle tanı konulan 3 vakanın teşhis esnasında semptomları yoktu. Lenfadenomegali 18 (%78), hepatosplenomegali 17 (%73), anemi 6 (%26), trombositopeni 5 (%21) vakada saptandı. "Flow cytometric" yöntemle CD19, CD20, CD22, HLA-DR gibi B lenfosit yüzey antijenleri tüm vakalarda ortalama %42 ile %97, T lenfosit yüzey antijeni olan CD5 in ise yine tüm vakalarda ortalama %75 ile %97 arasında ekspresse olduğu görüldü. Kemik iliği biyopsisindeki infiltrasyon şekillerine göre vakalar diffüz, interstisyel ve mikst infiltrasyon olarak 3 gruba ayrıldı. Tek başına nodular infiltrasyon şekli gösteren vaka satanmadı.

Kemik iliği biyopsisinde üç ayrı infiltrasyon şekli saptanan gruplar arasında (Tablo 1) yaş, cinsiyet, β_2 -mikroglobulin seviyesi ve kemik iliği aspirasyonundaki lenfosit yüzdesi dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Periferik lenfosit sayısı açısından ise diffüz ile interstisyel grup arasında belirgin bir fark olmakla beraber p değeri 0.0653 bulundu. Trombositopenili vakaların hepsinde diffüz kemik iliği infiltrasyon şekli görüldü.

Adenomegali bölgelerine göre vakalar sınıflandırıldığında ise, interstisyel kemik iliği infiltrasyonu saptanan vakaların hiç birinde yüzeyel ve/veya derin adenomegaliye rastlanmadı. Servikal bölgede adenomegali tutulumu ise diffüz infiltrasyon tespit edilenler-

de anlamlı olarak sık bulundu ($p<0.05$) (Şekil-1).

TARTIŞMA

Kronik lenfositik lösemili hastalarda yaş prognostik kriterlerden biridir. 60 yaş üzerinde yaşam beklentisi daha kısadır (14,17). Diffüz kemik iliği infiltrasyonunda da yaşam beklentisinin kısa olduğu bilindiğine göre (24) bu vakaların yaşlı olması beklenir. Fakat çalışmamızda kemik iliği bulguları ile yaş arasında bir ilişki bulunmamıştır.

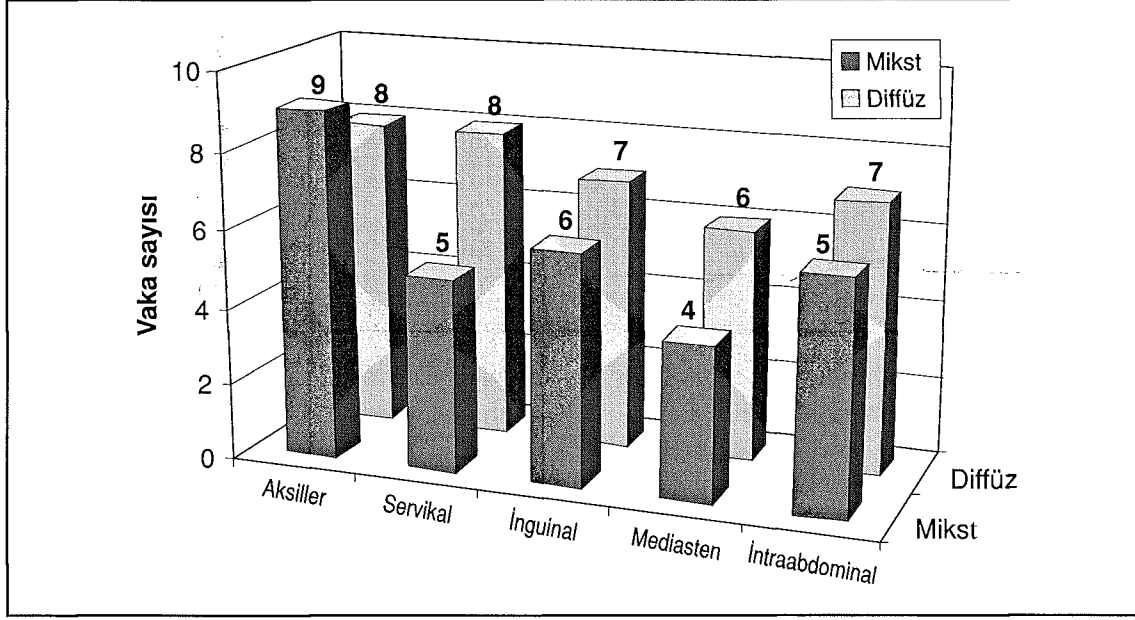
Periferik kan lenfosit sayısı (1,3,17,21,23), kan biyokimyasal parametreleri (ürik asid, alkalen fosfataz, laktat dehidrogenaz)(14), β_2 -mikroglobulin düzeyi (6,15) ve kemik iliği aspirasyonundaki lenfosit yüzdesinin fazlalığı (14,16) ile yaşam beklentisi arasında paradoks bir ilişki bilinmektedir. Bu sebeple periferik kan lenfosit sayısı, ürik asid, alkalen fosfataz, laktat dehidrogenaz, β_2 -mikroglobulin düzeyleri ve kemik iliği aspirasyonundaki lenfosit yüzdesi yüksek olanlarda kemik iliği biyopsisinde diffüz infiltrasyon beklenebilir. Bizim çalışmamızda kan biyokimyasal parametreleri, β_2 -mikroglobulin düzeyleri ve kemik iliği aspirasyonundaki lenfosit yüzdesi ile kemik iliği biyopsi bulguları arasında bir bağlantı gösterilememiştir. Periferik kan lenfosit sayısı diffüz infiltrasyonlu vakalarda belirgin olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 1). Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p:0.065$).

Tablo 1. Kemik iliği infiltrasyon şekilleri ile bulguların karşılaştırılması*

Bulgular	Diffüz	Mikst	İnterstisyel
Yaş (yıl)	60.8 ± 8.7	58.2 ± 10.2	67.0 ± 10.1
Erkek / Kadın	5/3	8/2	4/1
Lenfosit sayısı (mm ³)	(82647 ± 38775)	(91694 ± 96288)	(39642 ± 38577)
β_2 -mikroglobulin (ng/ml)	(6081 ± 4431)	(3809 ± 927)	(3007 ± 1762)
Ki aspirasyon lenfosit (%)	(88.1 ± 11.3)	(82.8 ± 13.4)	(75.8 ± 10.8)

*: Tek başına nodüler kemik iliği infiltrasyon şekli saptanmadığı için tabloda gösterilmemiştir.

Şekil 1. Kemik iliği biyopsi bulgularının adenomegali saptanan bölgeler ile olan bağlantısının özeti



Anemi ve trombositopeni bir çok yayında kötü prognostik kriter olarak kabul edilmiştir (4,13). Çalışmamıza alınan 23 vakanın %26'sında anemi, %21'inde trombositopeni saptanmış olup, anemi ve trombositopeni saptanan vakaların sırasıyla %50 ve %100'ünde kemik iliği biyopsisinde diffüz infiltrasyon bulunmuştur. Özellikle trombositopeni saptanan vakaların tümünde diffüz infiltrasyon bulunması dikkat çekicidir. Bu sonuçlar literatürdeki sonuçlar ile uyumludur (5,20,21).

Kronik lenfositik lösemi lenfoproliferatif bir hastalık olduğu için adenomegali çok sıktır. Bindt ve arkadaşlarının (3) yaptığı bir çalışmada en sık inguinal bölgede tutulum saptanmış, aksiller ve servikal bölge eşit sıklıkta tutulum bildirilmiştir. Lee ve arkadaşları (14) ise mediastinal tutulumun kötü prognostik kriter olduğunu iddia etmişlerdir. Literatürdeki bu çalışmaların aksine çalışmamızda aksiller tutulum en sık olarak tespit edilmiş olup, 23 vakanın 17 tanesinde (%74) bulunmuştur. İlginç başka bir sonuç ise servikal adenomegali saptananlarda kemik iliği biyopsisinde diffüz tutulum istatistiksel olarak anlamlı olacak biçimde daha sık olarak bu-

lunmuştur (p:0.029) (Şekil-1). Literatürde adenomegali ile kemik iliği biyopsi bulgularını karşılaştıran çalışmalara rastlanılmamıştır. Dolayısıyla çalışmamızdan çıkan sonuç Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mediastinal adenomegali'nin kötü prognostik kriter olduğunu bildiren yayınla karşılaştırıldığında paradoks olduğu söylenebilir.

Zengin ve arkadaşlarının (27) yapmış oldukları 70 vakayı kapsayan retrospektif bir çalışmada kemik iliği biyopsi bulgularıyla klinik evreleme sistemleri karşılaştırılmıştır. Çalışmaya alınan vakaların yeni teşhis konulmuş ve hiç tedavi almamış olmasına dikkat edilmemiştir. Zengin ve arkadaşları Rai ve Binet evrelemesine göre ileri evrelerdeki vakaların kemik iliği biyopsisinde diffüz, erken evredeki vakaların biyopsisinde ise non-diffüz infiltrasyon bulunmasını dikkate alarak kemik iliği biyopsisi yapmanın prognostik bir önemi olmadığına karar vermişlerdir. Kemik iliği biyopsi bulgularının bağımsız bir prognostik faktör olmadığı sadece tümör yükünü gösterdiği iddiasında bulunmuşlardır. Kanıt olarak Rai evrelemesine göre evre 0-1-2'de olan 43 vakanın 21'de (%49) diffüz infiltrasyon görülürken, evre 3-4'de olan 22 vakadan

Tablo 2. Vakalarımızın klinik evreleme sistemlerine göre dağılımı

Kemik iliği biyopsi bulguları	Rai Evrelemesi					Binet Evrelemesi			IWCLL Evrelemesi						
	<u>0</u>	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>A(0)</u>	<u>A(I)</u>	<u>A(II)</u>	<u>B(I)</u>	<u>B(II)</u>	<u>C(III)</u>	<u>C(IV)</u>
İntertisyel	3	0	0	2	0	3	0	2	3	0	0	0	0	2	0
Mikst	0	2	5	3	0	4	3	3	0	2	2	0	3	3	0
Diffüz	0	1	0	2	5	0	1	7	0	0	0	1	0	2	5

en az 5'inde (%22) non-diffüz infiltrasyon görülmesinin biyopsi bulgularının prognostik önemini belirtmede yanlış yorumlamalara sebep olabileceği gösterilmiştir. Prospektif olarak vakaları değerlendirdiğimiz çalışmamızda evreleme sistemleri ile kemik iliği biyopsi bulguları karşılaştırıldığında en anlamlı ilişki Rai klinik evrelemesi ile saptandı (Tablo-2).

Rai evrelemesine göre diffüz kemik iliği infiltrasyonu gösteren vakaların sırasıyla mikst (p:0.010) ve interstisyel (p:0.032) tip infiltrasyon gösterenlere göre daha ileri evrelerde oldukları saptandı. Binet evrelemesinde ise benzer bir istatistiksel korelasyon gösterilemedi. IWCLL evrelemesinde diffüz kemik iliği infiltrasyonu gösteren vakaların mikst (p:0.015) ve interstisyel (p:0.032) infiltrasyon gösterenlere göre daha ileri evrelerde, mikst olanlarında interstisyel olanlara göre daha ileri evrelerde (p:0.032) oldukları gösterilmiştir. Dolayısıyla Zengin ve arkadaşlarının⁽²⁷⁾ yapmış oldukları çalışmadan farklı olarak çalışmamızda kemik iliği biyopsi bulgularının Binet klinik evrelemesi ile korelasyon göstermeyip, Rai ve IWCLL evrelemesi ile korelasyon göstermesi bağımsız bir prognostik kriter olduğunu destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, çalışmamızın en önemli sınırlandırıcı unsuru vaka sayısının azlığı olmakla beraber diffüz kemik iliği infiltrasyonu gösterenlerde servikal adenomegalinin, aneminin daha sık olduğu, Rai ve IWCLL evrelemesine göre bu vakaların ileri evrelerde ol-

duğu gösterilmiştir. Ayrıca trombositopeni saptanan vakaların hepsinin biyopsisinde diffüz infiltrasyon saptanmıştır. Dolayısıyla çalışmamızın sonuçlarına göre, kemik iliği infiltrasyon tipinin yaşam beklentisi belirlemede önemli bir kriter olabileceğinin görülmesi yanında Rai ve IWCLL evrelemelerinin kemik iliği biyopsi bulguları ile korelasyon gösterdiği söylenebilir. Diffüz kemik iliği infiltrasyonu saptananlarda servikal adenomegalinin daha sık bulunması çalışmamızın en ilgi çekici sonucudur.

KAYNAKLAR

1. Baccarani M, Cavo M, Gobbi M: Staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 59:1191 (1982).
2. Bartl R, Frisch B, Burkhardt R, Hoffmann-Fezer G, Demmler K, Sund M: Assessment of bone marrow trephine in relation to staging in chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 51:1(1982).
3. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, Vaugier G, Potron G, Colona P, Oberling F, Thomas M, Tchernia G, Jacquillat C, Boivin P, Lesty C, Duault T, Monconduit M, Belabbes S, Gremy F: A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 48: 198 (1981).
4. Binet JL, LePorier M, Dighiero G: Clinical staging for chronic lymphocytic leukemia, prognostic significance. *Cancer* 40: 855 (1977).
5. Boggs DR, Sofferman SA, Wintrobe MM: Factors influencing the duration of survival of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Med* 40:243 (1996).
6. Constantinides P, Pathouli C, Karvountzis G, Papadopoulos P, Vartoutsis-Constantinides M, Eliakis P, Hadziyanis S, Komninos Z: Serum β_2 -microglobulin in malignant lymphoproliferative disorder. *Cancer* 55: 2384 (1985).
7. Flora SD, Forci F: Bone marrow patterns and clinical staging in chronic lymphocytic leukemia. *Lancet* 2:1269 (1977).
8. Foerster J. Edit by. Bithell TC, Lee GR, Foerster J, Wathens J, Lukens JN: Chronic lymphocytic leukemia. In

- Wintrobe Hematology London, Philadelphia (1993) sayfa:2034
9. Freedman AS, Body A W, Bieber FR, Daley J, Rosen K, Horowitz JC, Levy DN, Nadler LM: Normal cellular counterparts of B cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 70:418 (1987).
 10. Frish B, Bartl R: Histologic classification and staging of chronic lymphocytic leukemia: A retrospective and prospective study of 503 cases. *Acta Haematol* 79:140 (1988).
 11. Gale RP, Foon AK: Biology of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Haematol* 24:209 (1987).
 12. Geisler C, Ralfkier E, Hansen M, Hou-jensen K, Larsen SO: The bone marrow histological patterns has independent prognostic value in early stage chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 62:47 (1986).
 13. International workshop on chronic lymphocytic leukemia. Proposal for a revised prognostic staging system. *Br J Haematol* 48:365 (1981).
 14. Lee JS, Dixon DO, Kantarjian HM, Keating MJ, Talpaz M. Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: A multivariate regression analysis of 325 untreated patients. *Blood* 69:929 (1987).
 15. Melio L, Musto P, Tomasi P: Serum β_2 -microglobulin in malignant lymphoproliferating disease. *Tumor* 74:129 (1988).
 16. Montserrat E, Gomis F, Vallespi T, Rios A, Romero A, Soler J, Alcalá A, Orey M, Ferran C, Diaz-Mediavilla J, Flores A, Woessner S, Battle J, Gonzalez-Aza C, Rovira M, Reverter JC, Rozman C: Presenting future and prognostic of chronic lymphocytic leukemia in younger adults. *Blood* 78:1545 (1991).
 17. Montserrat E, Rozman C: Subclassification chronic lymphocytic leukemia with prognostic and therapeutic implications. *Lancet* 2:854 (1979).
 18. Pangalis AG, Roussou PA, Kitis C, Mitsoulis-Mentzickoff C, Matsouka-Alexandidis M, Anagnostopoulos N, Rombos I, Fessas P: Patterns of bone marrow involvement in chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic (well differentiated) non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 54:702 (1984).
 19. Pangalis GA, Roussou PA, Kitis C, Kokkinou S, Fessas PB: Chronic lymphocytic leukemia? prognostic implication of bone marrow histology in 120 patients experience from a single hematology unit. *Cancer* 59: 767 (1987).
 20. Rai KR, Boggs DR, Sawitsky A, Cronkite E P et al: Clinical stage of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 46: 219 (1975).
 21. Rai KR, Montserrat E: Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Haematol* 24: 252 (1987).
 22. Rai KR, Patel DV: Edit by Hoffman R, Benz EJ, Shattil JS, Furie B, Colsen JH, Silbernstein LE. Chronic lymphocytic leukemia. In Hoffman Hematology (1995) Sayfa: 1308. New York, Edinburg, London, Madrid, Melbourne, Milan, Tokyo
 23. Rozman C, Montserrat E, Feliu E, Marin P, Nomdedeu B, Vives-Corrons JL: Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: A multivariate survival analysis of 150 cases. *Blood* 59:1001(1982).
 24. Rozman C, Montserrat E, Rodriguez-Fernandez JM, Ayats R, Vallespi T, Parody R, Rios A, Prados D, Morey M, Gomis F, Alcalá A, Gutierrez M, Maldonado J, Gonzalez C, Giral M, Hernandez-Nieto L, Cabrera A, Fernandez-Ranada JM: Bone marrow histologic pattern the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood* 64: 642 (1984).
 25. Rundles WR, Moore J: Chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 42:941 (1978).
 26. Terri RT, Royston I, Lebien TW, Kay NE: Chronic lymphocytic leukemia progenitor cells carry the antigen T 65, BA-1 and HLA-DR. *Blood* 61:871 (1983).
 27. Zengin N, Kars A, Sungur A, Zengin Nİ, Hayran M, Tekuzman G, Kansu E, Ruacan Ş, Frat D: The significance of bone marrow biopsy pattern in chronic lymphocytic leukemia: A prognostic dilemma. *Am J Haematol* 62:208 (1999).