

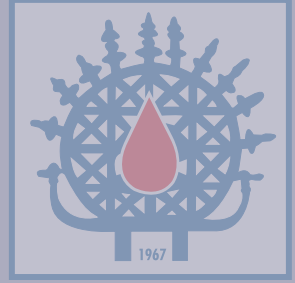
ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2012

# KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ

TANI VE TEDAVİ  
KILAVUZU

I.  
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2012

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ



## KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ

### Sıklık

Erişkinlerde en sık gözlenen lösemi tipidir (%25). Batı toplumlarında yıllık görülme sıklığı 4/100.000'dir. Tanı anındaki ortalanca yaş 65 olmakla birlikte sıklığı yaşla artmakta olup, 70 yaş üstü nüfus grubunda 50/100.000'e ulaşmaktadır. Olguların ancak %10 kadarı 55 yaşın altındadır.

### Klinik seyir ve prognoz

Oldukça değişken klinik seyir gösteren kronik lenfositik lösemide (KLL) tanı sonrası hastaların bir kısmı son derece sessiz ve asemptomatik olup, uzun yıllar ilerleme olmaksızın yaşarken bir kısmı da tanı anında ya ileri evre ya da erken evre olmasına karşın hızla ilerleme eğilimi göstermektedir. Sessiz hastalığı olan yaşlı hastalarda sağkalım, çoğunlukla KLL dışı nedenlere bağlıdır. Oysa ileri evre ya da hızla ilerleme bulguları var olan genç hastalarda beklenen sağkalım süresi küratif tedavi yaklaşımı olmaması nedeniyle oldukça kısadır. Tanı anında ortalanca yaşam süresi 1 yıl ile 10 yıldan uzun süre arasında değişkenlik göstermekle birlikte, olguların büyük çoğunluğunda bu süre 7.5 ile 10 yıl arasında değişmektedir. İmmunoglobulin ağır zincirinin değişken geninde mutasyon yokluğu, ZAP-70 ve CD38 ekspresyonları,  $\beta$ 2-mikroglobulin düzeyi, çözünebilir CD23 düzeyi ve FISH ile belirlenebilen 17p ya da 11q delesyonlarının varlığı gibi tedavi yaklaşımı ve sağkalımı belirlemede yardımcı olabilecek prognostik faktörler hastalığın sessiz ya da ilerleme eğilimli seyri açısından klinisyene oldukça önemli bilgiler sunmasına karşın ne yazık ki bu konuya açıklık getirecek az sayıda ileriye dönük klinik çalışma henüz sonuçlanmamıştır.

### Tanı

KLL, küçük, morfolojik olarak olgun görünümlü lenfositlerin birikimi ile tanımlanan bir hastalıktır. Tanı için çevresel kandaki monoklonal B-lenfosit sayısının  $\text{mm}^3$ 'te 5000'in üzerinde olması ve bu lenfositlerin akım sitometrik olarak KLL için özgül immünotipik



özelliğ taşıması gerekmektedir. Karakteristik immünofenotip, CD5+, CD19+, CD20+ (düşük), CD23+, slg ( yüzey immunoglobulin, düşük), CD79b+(düşük), FMC7-negatifliğidir. Benzer immünofenotipi taşıyan monoklonal B-lenfositozdan mutlaka ayrılması gerekmektedir (Monoklonal B-lenfosit sayısı  $<5000/mm^3$ , lenf düğümü boyutu  $<1.5$  cm, ve anemi ve/veya trombositopeni yok). İmmünofenotipik inceleme KLL ile karışabilecek mantle hücreli lenfoma ve splenik marjinal zon lenfoma gibi lenfoma alt tiplerinin ayrılmasını sağladığı gibi ayrıca prognoz açısından önemli bilgiler de verebilmektedir. Diğer lösemilerden farklı olarak, KLL ile açıklanamayan sitopeniler olmadıkça kemik iliği incelemesi gerekli görülmemektedir. Yine diğer lenfoproliferatif hastalıklardan farklı olarak hızlı tümör büyümesi ve klinik ağırlaşma bulgusu gibi Richter transformasyonunu düşündürecek gelişme olmadıkça lenf nodu biyopsisi önerilmemektedir.

### Evreleme

Evrelemede Binet ya da modifiye Rai sistemleri kullanılabilir (Tablo 1).

**Tablo 1: KLL evreleme sistemleri**

Rai Evrelemesi	Binet Evrelemesi
<b>Düşük</b> 0 Israrcı (uzun süreli) lenfositoz	<b>A</b> Hb $\geq$ 10 gr/dl Trombosit $\geq$ 100.000/mm <sup>3</sup>
<b>Orta</b> 1 Evre 0 + Lenfadenomegali 2 Evre 0-1 + splenomegali ve/veya hepatomegali	<b>B</b> Hb $\geq$ 10 gr/dl Trombosit $\geq$ 100.000/mm <sup>3</sup>
<b>Yüksek</b> 3 Evre 0-2 + anemi (Hb $<$ 11 gr/dl) 4 Evre 0-3 + trombositopeni ( $<$ 100.000/mm <sup>3</sup> )	<b>C</b> Hb $<$ 10 gr/d Trombosit $<$ 100.000/mm <sup>3</sup>



### Tedavi öncesi değerlendirme

- Öykü ve fizik inceleme (sistemik semptomlar ve PS dahil)
- Tam kan sayımı ve çevresel kan yayması
- Kan biyokimyası : Glukoz, BUN, kreatinin, LDH, ürik asit, ALT, AST, ALP, albumin, bilirubin
- Serum protein elektroforezi ve immüfiksasyon analizi
- Kantitatif immunglobulin düzeyleri
- Retikülosit sayısı ve direkt Coombs testi
- Viral seroloji: HBV, HCV, HIV. Özellikle immunokemoterapi sonrası Hepatit B reaktivasyon riski nedeniyle risk faktörü olmayan hastalarda HbsAg ve anti-HBc, risk faktörü olan ya da önceden hepatit B öyküsü olanlarda HbeAg. Pozitiflik saptandığında viral yük değerlendirilmeli.
- Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi
- Kardiyak işlevlerin değerlendirilmesi (EKG ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu)
- Evreleme için Modifiye Rai ya da Binet sistemi
- Tedavi endikasyonu konulduğunda FISH ile 17p delesyonu tayini

### Tedavi

2008 yılında bildirilen Uluslar arası Kronik Lenfositik Lösemi Çalıştayında önerilen kılavuz bilgilere dayalı olarak tedaviye başlama ölçütleri hastanın bir klinik çalışma ya da genel tedavi yaklaşımı içinde olup olmadığına göre değişkenlikler gösterebilmektedir. Genel yaklaşımda yeni tanı almış asemptomatik erken evre hastalıkta (Rai 0, Binet A) herhangi bir ilerleme bulgusu olmadıkça 3-6 aylık zaman dilimlerinde tedavisiz izlem önerilmektedir. CALGB (Cancer and Leukemia Group B), Fransız, İspanya PETHEMA ve İngiliz gruplarının yaptığı çalışmalar, erken evre hastalıkta alkilleyci ilaç ile hemen tedaviye başlanmasının sağkalım süresini uzatmadığını



göstermiştir. Bu sonuç, 2000'den fazla hastayı içeren meta-analizle de doğrulanmıştır. Fransız ve Alman Çalışma grupları birden fazla olumsuz risk faktörü olan (olumsuz sitogenetik, IgVH mutasyon yokluğu, yüksek serum timidin kinaz düzeyi ve kısa lenfosit ikilenme zamanı) erken evre hastalarda fludarabin-siklofosamid-rituximab ile derhal tedavi ve gecikmiş tedavi şeklindeki yaklaşımların yararlılığını araştırdıkları çalışmayı yürütmektedirler. Bu konuya açıklık getirecek ve henüz sonuçlanmamış bir diğer büyük çalışma da U.S Intergroup tarafından yürütülmektedir. Yüksek riskli hastalarda (Ig mutasyonuna dayalı) fludarabin ve rituksimab kombinasyonu, bilinen ölçütlere göre tedavi endikasyonu olmayan erken evre hastalıkta ve endikasyon konulduğunda uygulanma şeklinde tasarlanmıştır. Bu çalışmaların sonuçları merakla beklenmektedir ve bu çalışmalar sonlanıncaya dek ancak aşağıdaki ölçütlere sahip olan hastalara tedavi başlanması, günümüzde standart yaklaşım olarak kabul edilmelidir.

Modifiye Rai sınıflamasına göre orta (Evre I ve II) ve yüksek risk (Evre III ve IV) ya da Binet sınıflamasına göre evre B ve C hastalar genellikle tedavi uygulanmasından yarar görmektedir. Bu hastalardan bir kısmı (Rai orta risk ve Binet evre B) herhangi bir semptom ya da ilerleme bulgusu oluşmadıkça tedavisiz de izlenebilmektedir.

Aktif ya da ilerleyici hastalık tanımı için aşağıdaki ölçütlerden en az bir tanesinin varlığı gerekmektedir;

1. İlerleyici kemik iliği yetersizliği bulguları. Yeni ortaya çıkan ya da var olan hafif düzeydeki anemi, ve/veya trombositopeninin derinleşmesi
2. Masif (sol kosta kenarını en az 6 cm aşan) ya da ilerleyici veya semptomatik splenomegali
3. Masif (uzun çapı 10 cm'yi aşan) ya da ilerleyici veya semptomatik lenfadenopati
4. İlerleyici lenfositoz. Lenfosit sayısının 2 ay içinde %50'den fazla artması ya da lenfosit ikilenme zamanının 6 aydan kısa olması. Tanı anında lenfosit sayısı 30.000/ $\mu$ L'den az olan



hastalarda tek parametre olarak lenfosit ikilenme zamanı, tedaviye başlama için bir ölçüt olarak alınmamalı.

5. Kortikosteroidlere ya da standart tedavi yaklaşımlarına yanıt alınamayan otoimmün hemolitik anemi ve/veya trombositopeni.
6. Sistemik semptom varlığı
  - a. Son 6 ay içinde vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı Belirgin halsizlik ve yorgunluk
  - b. Herhangi bir enfeksiyon bulgusu olmaksızın 2 hafta ya da daha uzun süreli 38 dereceyi aşan ateş
  - c. Herhangi bir enfeksiyon bulgusu olmaksızın 1 ay ya da daha uzun süreli gece terlemesi

Diğer ölçütler olmaksızın hipogamaglobulinemi ya da monoklonal veya oligoklonal protein varlığı ve yine aynı şekilde mutlak lenfosit sayısı tedaviye başlama açısından tek başına bir ölçüt olarak görülmemelidir.

Aktif ya da ilerleyici hastalık bulgusu olan ve tedavi endikasyonu konulan hastalarda ilk olarak 17p delesyonu araştırılması önerilmektedir.

- 17p delesyonu olmayan ve 70 yaş altı olup medikal uygunluğu olan hastalarda önerilen tedavi yaklaşımı R-FC'dir. Bu hasta grubuna ayrıca R+F, P(pentostatin)+C+R, B(bendamustin)+R ve FC de uygulanabilir.
- 17p delesyonu olmayan ancak 70 yaş üzerindeki hastalara tek ilaç klorambusil, rituksimablı ya da rituksimabsız alkilleyici ilaç kombinasyonları (R±CVP gibi), fludarabin (R±F) veya bendamustin (R±B), doz azaltılmış R-FC (FCR-lite) ya da FC uygulanabilir.
- 17p delesyonu olmayan ancak eşlik eden hastalık ya da pürin analogu kullanamayacak hastalara klorambusil±R, tek ajan rituksimab ya da yüksek doz steroid uygulanabilir.



- 17p delesyonu olan hastalarda alemtuzumab (>5 cm kitlelerde etkinliği az), yüksek doz metilprednizolon+rituksimab, bendamustin ya da CFAR uygulanabilir. Yanıt elde edilse dahi yanıt devamlılık süresi oldukça kısa olacağından tam ya da kısmi yanıt elde edilmiş uygun vericisi ve medikal açıdan uygun olan hastalara mutlaka allojeneik hematopoietik kök hücre transplantasyonu önerilmektedir. Uygun vericisi olmayan ya da medikal uygunluk göstermeyen hastalar ile ilk yanıt sonrası nüks olan hastalarda beklenti oldukça kötüdür. Bu hasta grubuna R-CHOP, hiperCVAD, ofatumumab ya da GA-101 denenebilir.
- 17p delesyonu olmayan ve sonradan nüks olan olgular ile primer fludarabin direnci gösteren hastalar: Genel kanı olarak immunokemoterapi uygulamalarından sonraki 24 ay ya da kemoterapi uygulamalarından sonraki 12 ay içinde olan nüksler erken nüks olarak değerlendirilmektedir.
  - Geç nükslerde yeniden ilk sıra tedavi uygulanabilir.
  - 70 yaş altı erken nükslerde R-FC, R-PC, B±R, FluCAM, CHOP±R, hiperCVAD, EPOCH±R, CFAR, OFAR, ofatumomab, GA-101, alemtuzumab±R, yüksek doz metilprednizolon+R ya da kladribin±R denenebilir.
  - 70 yaş üstü hastalara doz azaltılmış R-FC, doz azaltılmış R-PC, B±R, yüksek doz metilprednizolon+R, klorambusil±R, ofatumomab, klorambusil±ofatumomab, GA-101 ya da doz yoğun tek ajan rituksimab uygulanabilir.
- Primer fludarabin direnci olan olgular;
  - Uygun donörü olan ve medikal uygunluk gösteren hastalara allojeneik kök hücre nakli uygulanabilir.
  - Uygun donörü olmayan ya da medikal uygunluk göstermeyen hastalara doz azaltılmış R-FC, doz azaltılmış R-PC, B±R, yüksek doz metilprednizolon+R,





klorambusil±R, ofatumomab, klorambusil ± ofatumomab, GA-101 ya da doz yoğun tek ajan rituksimab uygulanabilir.

- Histolojik transformasyon gösteren hastalar agresif lenfoma olarak tedavi edilir.

### Yanıt değerlendirme

Planlanan tedavilerin bitiminde yanıt değerlendirmesi gerçekleştirilir.

Yanıt değerlendirmede fizik bakı ve kan parametreleri (hemogram) kullanılır. Başlangıçta herhangi bir nedenle görüntüleme teknikleri kullanılmış ise tekrar edilebilir (USG, PA Akciğer grafisi ve BT gibi).

Tam yanıt için (tedavi bitiminden en az 2 ay sonra) aşağıdaki ölçütlerin tümü karşılanmalıdır.

1. Çevresel kandaki lenfosit sayısı  $<4000/\text{mm}^3$  olmalı
2. Palpe edilen lenfadenomegli olmamalı (1.5 cm ve altında olmalı)
3. Splenomegali ya da hepatomegali olmamalı
4. Konstitüsyonel bulgular olmamalı (kilo kaybı, ateş, gece terlemesi, anlamlı halsizlik)
5. Büyüme faktörü desteği olmaksızın kan tablosu normale dönmeli (Nötrofil  $>1500/\text{mm}^3$ , trombosit  $>100.000/\text{mm}^3$ , Hb $>11$  g/dL)

Kısmi yanıt için aşağıdakilerin en az 2 tanesi olmalı ve en az 2 ay devam etmeli

1. Çevresel kan lenfosit sayısının başlangıç değere göre %50 ve üzerinde azalması
2. Etkilenen lenfadenomegalilerin boyutunun toplamının %50 ve üzerinde gerilemesi
3. Etkilenen hepatomegali ve/veya splenomegali boyutunun %50 ve üzerinde gerilemesi



4. Kan sayımlarından en az bir tanesinin normale dönmesi veya başlangıç göre %50 ve üzerinde artması

İlerleyici hastalık aşağıdakilerden herhangi birisinin varlığını gerektirir:

1. Lenfosit sayısının başlangıç değere göre %50 ve üzerinde artması
2. Lenf düğümü boyutlarının başlangıç değere göre %50 ve üzerinde artması
3. Hepatomegali ve veya splenomegali (boyutlarının %50 ve üzerinde artması)
4. Yeni lezyon varlığı

#### İzlem

2-3 ayda bir öykü, fizik muayene, hemogram, rutin kan kimyası, çevresel kan yayma ve gerekirse görüntüleme önerilir.

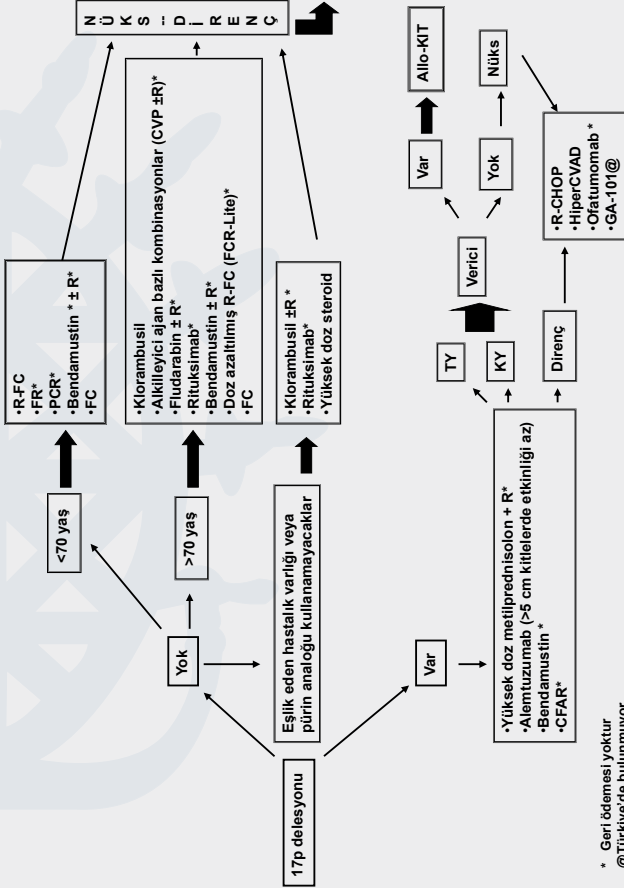
Uzun dönem komplikasyonlar açısından kalp ve akciğer fonksiyonları değerlendirilmelidir. İzlemde ikincil habis hastalık riski nedeniyle kanser tarama programları düzenli olarak yapılmalıdır.

#### KLL hastalarında destek tedavisi

- o Yıllık influenza ve 5 yılda bir de pnömokok aşısı önerilmektedir.
- o Sık tekrarlayan ve parenteral antibiyotik tedavi gerektiren hastalar uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Serum IgG düzeyi <500 mg/dL olan olgulara ayrıca aylık intravenöz immunoglobulin tedavisi uygulanmalıdır (doz, 0.3-0.5 mg/kg).
- o Pürin analogu ve/veya alemtuzumab uygulanan hastalara herpes virüs profilaksisi için asiklovir ya da eşdeğeri, *Pneumocystis carinii* içinse trimetoprim-sülfametaksazol önerilmektedir. Ayrıca alemtuzumab uygulanan hastalarda ya 1-2 haftada bir sitomeglovirüs antijenemisi araştırılması ya da tüm tedavi süresini ve tedaviden sonraki 2 ayı da içerecek şekilde valgansiklovir profilaksisi önerilmektedir.



- o Rituksimab uygulanacak tüm hastalarda Hepatit B için HBsAg ve HbCAb testi bakılmalıdır. Tarama testlerinden birinde pozitiflik var ise PCR ile hepatit B viral yük değerlendirilmelidir. HBsAg ya da HbCAb pozitifliği olan her hastaya kemoterapi ile birlikte ampirik antiviral tedavi uygulanmalıdır. Tedavi süresince her ay, sonrasında 3 ayda bir PCR ile hepatit B viral yük izlemi yapılmalıdır.
  - a. Viral yük negatif ise tedavi profilaktiktir.
  - b. Viral yükte azalma yok ise gastroenteroloji ile konsülte edilmelidir. Kemoterapi sona erdikten sonra en az 6 ay profilaksiye devam edilmelidir. Aktif hepatit B'si olan hastalarda tedavinin süresi gastroenterolog tarafından değerlendirilmelidir.







## Yararlanılan Kaynaklar

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D ve ark. 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: 5446-5456.
2. Shustik C, Mick R, Silver R ve ark. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: Intermittent chlorambucil versus observation. *Hematol Oncol* 1988; 6: 7-12.
3. Dighiero G, Maloum K, Desablens B ve ark. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Eng J Med* 1988; 338: 1506-1514.
4. Montserrat E, Fontanillas M, Estape J, for the Spanish PETHEMA Group. Chronic lymphocytic leukemia treatment: An interim report of PETHEMA trials. *Sitik lösemi*
5. CLL Trialists' Collaborative Group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 861-868.
6. Moreton P, Kennedy B, Lucas G ve ark. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2971-2979.
7. Robertson LE, Estey E, Kantarjian H ve ark. Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1994; 8: 2047-2051.
8. Montserrat E, Alcalá A, Parody R ve ark. Treatment of chronic lymphocytic leukemia in advanced stage. A randomized trial compared chlorambucil plus prednisone versus cyclophosphamide, vincristine and prednisone. *Cancer* 1985; 56: 2369-2375.
9. Hansen MM, Andersen E, Christensen BE ve ark. CHOP versus prednisolone + chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia: preliminary results of a randomized multicenter study. *Nouvelle Revue Francaise D Hematologie* 1988; 30: 433-436.



10. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR ve ark. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Eng J Med 2000; 343: 1750-1757.
11. Leparrier M, Chevret S, Cazin B ve ark. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. Blood 2001; 98: 2319-2325.
12. Johnson S, Smith AG, Loffler H ve ark. Multicenter prospective randomized trial of fludarabine versus CAP for treatment of advanced stage chronic lymphocytic leukemia. Lancet 1996; 347: 1432-1438.
13. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G ve ark. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2006; 107: 885-891.
14. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR ve ark. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup trial E2997. J Clin Oncol 2007; 25: 793-798.
15. Catovsky D, Richards S, Matutes E ve ark. Assesment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukemia (the LRF-CLL4 trial: A randomized controlled trial. Lacet 2007; 370: 230-239.
16. Bosch F, Ferrer A, Villamor N ve ark. Combination chemotherapy with fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) induce a high response rate in previously untreated CLL. ASH annual meeting Abstracts 2005; 106: 718.
17. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA ve ark. Randomized phase II study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from CALGB9712. Blood 2003; 101: 6-14.



18. Byrd JC, Rai K, Peterson BL ve ark. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: An updated retrospective comparative analysis of CALGB912 and CALGB9011. *Blood* 2005; 105: 49-53.
19. Tam CS, O'Brian S, Wierda W ve ark. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 112: 975-980.
20. Foon KA, Boyiadzis M, Land SR ve ark. Chemoimmunotherapy with low dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 498-503.
21. Lamana N, Jurcic JG, Ariela N ve ark. Sequential therapy with fludarabine, high dose cyclophosphamide and rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia produces high-quality responses: molecular remissions predict for durable complete responses. *J Clin Oncol* 2009; 27: 491-497.
22. Faderi S, Wierda W, O'Brien S ve ark. Fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone plus rituximab in frontline CLL<70 years. *Leuk Res* 2009; (article in pres).
23. Bosch F, Abrisqueta P, Villamor N ve ark. Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone is highly active chemoimmunotherapy regimen for chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 112: abstract 2097.
24. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink AM ve ark. Immunochemotherapy with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab versus fludarabine and cyclophosphamide improves response rates and progression-free survival of previously untreated patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 112: abstract 325.
25. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T ve ark. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5616-5623.





26. Wendtner CM, Ritgen M, Schweighofer CD ve ark. Consolidation with alemtuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia in first remission-experience safety and efficacy within a randomized multicenter phase III trial of the German CLL Study Group. *Leukemia* 2004; 18: 1093-1101.
27. O'Brien SM, Hantarjian HM, Thomas DA ve ark. Alemtuzumab as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2003; 98: 2657-2663.
28. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 46(2):219-234, 1975.
29. 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 MT, Monconduit M, Belabbes S, Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 48(1):198-206, 1981.
30. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, Rai KR. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996 ;87(12):4990-7.
31. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:5624-5629.
32. Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007;21:12-17.
33. Leoni LM, Bailey B, Reifert J, Bendall HH, et al. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin Cancer Res*. 2008;14:309-17.
34. Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, Zent CS, et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leuk Lymphoma*. 2007; 8:2412-7.

