

Kronik Lenfositler Lösemi Tedavi Rehberi

Epidemiyoloji

Kronik lenfositler lösemi (KLL) 4,2/100.000/yıl sıklığı ile en sık görülen lösemi tipidir. Ortanca görülme yaşı 67-72 arasındadır. KLL hastalarının %10'u 55 yaşın altındadır. Erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla görülür.

Tanı

Evreleme ve Risk Değerlendirmesi

Evrelemede başlıca, Rai ve Binet olmak üzere iki risk sınıflaması kullanılmaktadır [1, 2]. (Tablo 1) Bunlar dışında özellikle erken evrelerde prognozu belirleyebilecek genetik prognostik faktörler de kullanılmaktadır.[3] En kötü prognoza sahip olan grup ortalama 2 yıllık sağ kalımla 17p delesyonuna sahip hasta grubudur. Diğer kötü prognostik faktör 11q delesyonudur (Tablo 2).

Tablo 1: Rai ve Binet prognostik sınıflamaları

Evreleme	Klinik	Ortalama sağkalım (yıl)
Rai Evrelemesi		
Düşük risk		
Rai 0	Lenfositöz >15.000/mm ³	>10
Orta risk		
Rai I	Lenfositöz ve lenfadenopati	
Rai II	Lenfositöz ve hepatomegali ve/veya splenomegali +/- lenfadenopati	>8
Yüksek risk		
Rai III	Lenfositöz ve Hb<11 gr/dl +/- lenfadenopati/organomegali	6,5
Rai IV	Lenfositöz ve Plt<100.000/mm ³ +/- lenfadenopati/organomegali	
Binet Evrelemesi		
Binet A	Hb≥10 gr/dl , Plt≥100.000/mm ³ <3 alanda lenfadenopati	>10
Binet B	Hb≥10 gr/dl , Plt≥100.000/mm ³ ≥3 alanda lenfadenopati	>8
Binet C	Hb<10 gr/dl , Plt<100.000/mm ³	6,5

LAP alanları:1-Waldeyer halkası dahil baş, boyun bölgesi (birden çok bölge olsada bir bölge olarak kabul edilir), 2-Aksilla (her iki aksilla bir bölge olarak kabul edilir), 3-İnguinalde (Her iki inguinal bir bölge olarak kabul edilir), 4-Palpable dalak, 5-Palpable karaciğer (klinik olarak büyümüş)

Tedavi öncesi değerlendirmeler

- Öykü ve fizik inceleme, sistemik semptomların varlığı.
- Tam kan sayımı ve çevresel kan yayması.
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-RP.

- Kan biyokimyası: Glukoz, BUN, kreatinin, LDH, ürik asit, AST, ALT, ALP, albumin, bilirubin.
- Viral serolojik değerlendirme (HBV, HCV, CMV, 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 ve gastroenteroloji ile konsülte edilmelidir.
- ECOG performans değerlendirmesi.
- Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi.
- Elektrokardiyografi (EKG) ve kardiyak işlevlerin değerlendirilmesi (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu).
- Fertilite riski nedeniyle genç hastalarda üreme ile ilgili gerekli danışmanlıklar.
- Protein elektroforezi, immunglobulin düzeyleri (tercih edilir).
- Tanı anında kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu yapılması önerilmezken, tedavi başlangıcında genetik testler açısından kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu uygun olabilir.
- Toraks ve abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) (özellikle periferik lenfadenopati varlığında ve kitlesel (bulky) lenfnodu şüphesi olduğunda)
- Tedavi öncesi konvansiyonel karyotipleme, FISH [del(17p), del(11q), +12, del(13q)], p53 (Tablo 2)
- Periferik kandan akım sitometri incelemesi.
- Coombs' testleri, retikülosit sayımı.

Tedavi Endikasyonu

Erken evre ve asemptomatik hastalarda yapılan tedavilerin faydası gösterilememiştir. [4, 5] KLL küratif bir hastalık olmaması, hastaların genellikle ileri yaşta olması ve yavaş seyirli bir hastalık olması nedeniyle asemptomatik erken evre hastalar tedavi edilmemelidir. Rai evrelemesine göre orta risk (Evre I ve II), ve yüksek risk (Evre III ve IV) veya Binet evrelemesine göre B veya C evresinde olanlar genelde tedaviden fayda görmelerine karşın çoğunlukla bazı hastalar uluslararası KLL çalışma grubu rehberinde bahsedildiği şekilde progresif veya semptomatik olana kadar tedavi edilmeden izlenebilir.

Tablo 2: Genetik risk faktörleri [6]

Genetik işaretler	Prognoz
Del (17p) ve p53 mutasyonu	Yüksek risk

Del (11q)	Orta-yüksek risk
Trizomi 12	Orta risk
Del 13q	Düşük risk
NOTCH1 mutasyonu*	Orta-yüksek risk
SF3B1 mutasyonu*	Orta-yüksek risk
BIRC3 mutasyonu*	Yüksek risk

*Zorunlu olmayan ancak gelişmiş merkezlerde önerilen moleküler parametreler.

Ulusal kanser enstitüsü (NCI) KLL çalışma grubu tedavi başlama kriterleri [7]

- Progresif kemik iliği yetersizliği bulguları [anemi (Hb<10 gr/dl)ve/veya trombositopeni (Plt<100.000/mm³)]
- Masif (kot altı 6 cm) veya progresif veya semptomatik splenomegali
- Masif lenf düğümü (uzun aksında 10 cm) veya progresif veya semptomatik lenfadenopati
- 2 aylık periyotta lenfosit sayısında progresif >%50 artış
- Lenfosit ikilenme zamanının 6 aydan kısa olması. Bu kriter için başlangıç mutlak lenfosit sayısının 30.000/mm³ üzerinde olması gerekmektedir.
- Steroid veya diğer standart tedavilere iyi yanıt vermeyen otoimmün anemi ve/veya trombositopeni
- Hastalığa bağlı semptomlar ör:6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı, ciddi yorgunluk, infeksiyon olmadan 2 haftadan uzun süren 38°C üzerinde ateş veya 1 aydan uzun süren infeksiyon olmadan gelişen gece terlemesi.

Mutlak lenfosit sayısı tek başına tedavi endikasyonu değildir fakat 200.000-300.000/mm³ üzeri lenfosit değerlerinde ve lökostatiz semptomlarının varlığında tedavi verilebilir.

Hafif düzeyde stabil ve asemptomatik sitopenileri (Nöt<1000/mm³, Hb<10 gr/dl, Plt<100.000/mm³) olan hastalar tedavisiz yakından takip edilebilir.

Tedavi

Tedavi seçimi hastaların yaşı, performansı, komorbiditeleri ve FISH analiz verilerine göre yapılmalıdır. (Tablo 3)

70 yaş altı del (17p) mutasyonu bulunmayan hastalar birinci sıra tedavisi

Normal kreatinin klirensine sahip, düşük kümülatif hastalık evreleme ölçeği "cumulative illness rating scale" (CIRS) [8] skoruna sahip hastalar performansları iyi (go go) grubuna girer ve del(17p) mutasyonuna sahip olmayan hastalar FC-R (Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab) kombinasyonu ile tedavi edilmelidir. Genç hasta grubunda FC-R, R-Bendamustine göre daha iyi yanıt oranları sunarken 65 yaş üstü hasta grubunda yüksek toksisite nedeniyle R-Bendamustin tercih edilebilir. [9] Diğer tedavi seçenekleri arasında FR, PCR(Pentostatine, Cyclophosphamide, Rituximab) bulunmaktadır.

Tablo 3: KLL ilk basamak tedavi

Evre	Performans	del (17p) p53 mut	Tedavi
Binet A-B, Rai 0-II, inaktif hastalık	Önemsiz	Önemsiz	Yok
Aktif hastalık veya Binet C veya Rai III-IV	Go go	Hayır	FCR (65 yaş üstü R-Benda)
		Evet	Ibrutinib, Idelalisib+Rituximab
	Slow go	Hayır	Chlorambucil + Obinutuzumab veya + Ofatumumab veya +Rituximab
		Evet	Ibrutinib, Alemtuzumab, Yüksek doz Rituximab veya Ofatumumab

70 yaş üstü del (17p) mutasyonu bulunmayan hastalar birinci sıra tedavisi

70 yaş üstü veya 70 yaş altı olmasına karşın ek hastalığı olan (slow go) 17p delesyonuna sahip olmayan hastalara Obinutuzumab + Chlorambucil [10], Ofatumumab + Chlorambucil, Rituximab + Chlorambucil veya Chlorambucil monoterapisi kullanılabilir.

del (17p)/p53 mutasyonu bulunan hastalarda birinci sıra tedavi

17p mutasyonuna sahip hastalarda temin edilebilmesi durumunda Ibrutinib ve Idelalisib tedavi seçenekleridir. Ibrutinib monoterapisi veya Idelalisib Rituximab ile

kombine şekilde kullanılabilir.[11, 12] Yüksek doz metil-prednizolon ve Rituximab bu hasta grubunda tedavi alternatifi olabilir.[13, 14] Bu hastalar içinde genç ve ek hastalığı olmayanlarda ilk basamakta veya nüks durumunda allojeneik kemik iliği nakli (allo-KİT) açısından değerlendirilmelidir. [15] Del (17p)/p53 mutasyonu olanlarda Alemtuzumabın etkili bir ajan olduğu bilinmesine rağmen yüksek yan etki profili, ulaşılmasındaki güçlük, yeni alternatif ajanların varlığı nedeniyle daha az kullanılmaktadır. [16]

Dirençli veya Tekrarlayıcı Hastalar

Nüks eden hastalar içinde sadece semptomatik olanlar tedavi edilmelidir. Genel kanı olarak immunokemoterapi uygulamalarından sonraki 24 ay ya da kemoterapi uygulamalarından sonraki 12 ay içinde olan nükslerden sonra yeniden ilk sıra tedavi uygulanabilir. Bu süreden erken nüks edenlerde tedavi değişikliği önerilir.

- 70 yaş altı erken nükslerde, R-FC, Benda-R, Ibrutinib, Idelalisib-R[17] FluCAM, CHOP ±R, OFAR [18], Ofatumomab, Obinituzumab, Alemtuzumab±R [19], yüksek doz metilprednizolon+R, R-PC (Rituximab, Pentostatin, Cyclophosphamide) [20] ya da Cladribin±R denenebilir.

- 70 yaş üstü hastalara Chlorambucil + Obinituzumab, Chlorambucil +Ofatumomab, Chlorambucil±R, Ibrutinib, Idelalisib-R [17], Benda±R, doz azaltılmış FC-R, yüksek doz metilprednizolon+R, doz azaltılmış R-PC, Ofatumomab, Obinituzumab uygulanabilir.

• del (17p) mutasyonuna sahip hastalar;

- Ibrutinib±R [21, 22], Idelalisib-R [17] , yüksek doz metilprednizolon+R, Alemtuzumab±R [19], Ofatumomab, OFAR [18], Lenalidomid±R [23].

- Uygun donörü olan ve medikal uygunluk gösteren hastalara allojeneik kök hücre nakli uygulanabilir. [15]

Nüks hastaların önemli bir tedavi seçeneği halen yürütülmekte olan ve onay almakta olasılığı yüksek olan araştırma protokollerine bcl-2 inhibitörleri (Venetoclax vb), yeni geliştirilmekte olan B hücre reseptör sinyal blokerleri araştırmalarına dahil edilmelidir.

• Histolojik transformasyon gösteren hastalar agresif lenfoma olarak tedavi edilir.

Yanıt Değerlendirmesi

Planlanan tedavilerin bitiminde yanıt değerlendirmesi gerçekleştirilir. [7] 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 ltlerin tümü karşılanmalıdır.

1. Mutlak lenfosit sayısı <4000/mm³ olmalı.
2. Fizik muayenede lenfadenopati olmamalı (1.5 cm ve altında olmalı).
3. Fizik muayenede splenomegali ya da hepatomegali olmamalı.
4. Konstitüsyonel bulgular olmamalı (kilo kaybı, ateş, gece terlemesi, anlamlı halsizlik).
5. Kan tablosu normale dönmeli (Nötrofil >1500/mm³, trombosit >100.000/mm³, Hb>11 gr/dL).

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

1. Lenfosit sayısının başlangıç değere göre %50 ve daha fazla azalması.
2. Tedavi ncesi lenfadenopati boyutunun toplamda %50 ve üzerinde gerilemesi.
3. Hepatomegali ve/veya splenomegali boyutunun %50 ve daha fazla gerilemesi.
4. Kan sayımlarında 3 seriden en az bir tanesinin normale dönmesi veya başlangıca 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.

Stabil hastalık:

Tam yanıt, kısmi yanıt ve ilerleyici hastalık kriterlerini taşımayan hasta gurubudur.

1. Binet, J.L., et al., *A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis*. Cancer, 1981. **48**(1): p. 198-206.

2. Rai, K.R., et al., *Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 1975. **46**(2): p. 219-34.
3. Dohner, H., et al., *Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia*. N Engl J Med, 2000. **343**(26): p. 1910-6.
4. Dighiero, G., et al., *Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia*. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med, 1998. **338**(21): p. 1506-14.
5. Shustik, C., et al., *Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation*. Hematol Oncol, 1988. **6**(1): p. 7-12.
6. Rosenquist, R., et al., *Prognostic markers and their clinical applicability in chronic lymphocytic leukemia: where do we stand?* Leuk Lymphoma, 2013. **54**(11): p. 2351-64.
7. Hallek, M., 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): p. 5446-56.
8. Extermann, M., et al., *Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients*. J Clin Oncol, 1998. **16**(4): p. 1582-7.
9. Eichhorst, B., et al., *Frontline Chemoimmunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Shows Superior Efficacy in Comparison to Bendamustine (B) and Rituximab (BR) in Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final Analysis of an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study)*. Blood, 2014. **124**(21): p. 19-19.
10. Goede, V., et al., *Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions*. New England Journal of Medicine, 2014. **370**(12): p. 1101-1110.
11. Farooqui, M.Z., et al., *Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial*. Lancet Oncol, 2015. **16**(2): p. 169-76.
12. O'Brien, S., et al., *Update on a Phase 2 Study of Idelalisib in Combination with Rituximab in Treatment-Naïve Patients ≥65 Years with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)*. Blood, 2014. **124**(21): p. 1994-1994.
13. Bowen, D.A., 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. **48**(12): p. 2412-7.
14. Castro, J.E., et al., *Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia*. Leukemia, 2009. **23**(10): p. 1779-89.
15. Dreger, P., et al., *Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents?* Blood, 2014. **124**(26): p. 3841-9.
16. Pettitt, A.R., 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): p. 1647-55.
17. Furman, R.R., et al., *Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia*. N Engl J Med, 2014. **370**(11): p. 997-1007.
18. Tsimberidou, A.M., et al., *Phase I-II clinical trial of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab therapy in aggressive relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia or Richter syndrome*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2013. **13**(5): p. 568-74.
19. Faderl, S., et al., *Experience with alemtuzumab plus rituximab in patients with relapsed and refractory lymphoid malignancies*. Blood, 2003. **101**(9): p. 3413-5.
20. Lamanna, N., et al., *Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab is an active, well-tolerated regimen for patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia*. J Clin Oncol, 2006. **24**(10): p. 1575-81.
21. Burger, J.A., et al., *Ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study*. The Lancet. Oncology, 2014. **15**(10): p. 1090-1099.

22. Byrd, J.C., et al., *Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia*. N Engl J Med, 2014. **371**(3): p. 213-23.
23. Badoux, X.C., et al., *Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia*. J Clin Oncol, 2013. **31**(5): p. 584-91.