

HEMATOLOJİ ÜNİVERSİTESİ
YAYINLARI



KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ

Prof. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ
Doç. Dr. Tuğçe Nur YİĞENOĞLU

İÇİNDEKİLER

I. BÖLÜM

TANIM	4
KLİNİK ÖZELLİKLER.....	14
LABORATUVAR.....	17
TANI.....	28
EVRELEME VE RİSK GRUPLARI.....	37
PROGNOZ ve PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	41
KLİNİK SEYİR	46
YANIT DEĞERLENDİRME.....	48

II. BÖLÜM

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ.....	57
KÜÇÜK LENFOSİTİK LENFOMA TEDAVİSİ.....	63
ERKEN EVRE KLL TEDAVİSİ.....	64
EŞLİK EDEN GENETİK ÖZELLİKLERE GÖRE KLL TEDAVİSİ.....	65
İKİNCİ VEYA SONRAKİ BASAMAKLARDA TEDAVİ.....	79

III. BÖLÜM

KLL TEDAVİSİNDE KULLANILAN HEDEFE YÖNELİK AJANLAR.....	85
BTK İNHİBİTÖRLERİ.....	85
BTK İNHİBİTÖRLERİ KOMPLİKASYONLARI VE YÖNETİMİ.....	100
BCL-2 İNHİBİTÖRLERİ.....	108
FOSFOİNOSİTOL-3 İNOSİTOL KİNAZ (PI3K) İNHİBİTÖRLERİ.....	120
MONOKLONAL ANTİKORLAR.....	122
İMMÜNMODÜLATÖR İLAÇLAR.....	129

ALLOJENİK HEMATOPOETİK HÜCRE NAKLİ.....131

CAR-T-HÜCRE TEDAVİSİ.....136

IV. BÖLÜM

DESTEKLEYİCİ TEDAVİ.....148

V.BÖLÜM

HİSTOLOJİK TRANSFORMASYON VE PROGRESYON TEDAVİSİ.....156

KAYNAKLAR..... 162

KISALTMALAR185

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ

I.BÖLÜM

TANIM

Kronik lenfositik lösemi (KLL); klonal olarak çoğalan olgun görünümlü küçük lenfositlerin kan, kemik iliği, lenf düğümleri, dalak ve diğer lenfatik organ ve dokularda klonal birikimiyle oluşan malign lenfoid neoplazidir.

EPİDEMİYOLOJİ

Lenfoproliferatif hastalıklar içinde en sık görülenidir. Erişkinlerde en sık rastlanan kronik lösemidir. Erişkinlerde görülen lösemilerin yaklaşık %20-30'unu oluşturur. Yıllık insidansı 3/100.000'dir. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Yıllık insidansı 80 yaş üzerinde 40/100.000'dir. Medyan görülme yaşı 72'dir. KLL hastalarının sadece %9'u kırkbeş yaşından küçüktür. Otuz yaşın altında oldukça nadir görülür. Kadın hastalardan (1.9:1) daha fazla erkek hasta etkilenir ve bu cinsiyet etkisi tüm etnik kökenlerde benzer görünmektedir. İnsidansı coğrafi farklılıklar göstermektedir. Batı coğrafyasında sık, Asya kıtasında ise daha nadir görülür.

☐ KLL erişkinlerde en sık görülen kronik lösemidir.

☐ Erkek ve kadınların yaklaşık %0,6'sına yaşamları boyunca bir noktada KLL teşhisi konacaktır.

ETİYOLOJİ ve RİSK FAKTÖRLERİ

Etiyoloji tam bilinmemektedir. Etiyolojisinde radyasyonun suçlanmadığı tek lösemi tipidir. Birinci derece akrabada lösemi, lenfoma, multiple myeloma hikayesi, bir çiftlikte çalışma veya yaşama hikayesi, kuaförlük yapma, hepatit C enfeksiyonu öyküsü olması KLL ile ilişkili risk faktörleri olarak suçlanmaktadır. Elektromanyetik alanlara maruz kalma da olası bir

risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Tarımda kullanılan ilaçlara bağlı olarak çiftçilerde daha sık görülmektedir.

□ Etiyolojisinde radyasyonun suçlanmadığı tek lösemi tipidir.

PATOGENEZ VE PATOFİZYOLOJİ

B hücre reseptörü (BCR), B hücrelerinin olgunlaşması ve gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu reseptörün aktivasyonu KLL hücrelerinin artmasına neden olur. KLL’de hem hücresel hem de humoral immunité bozukluğu vardır. KLL progresyonu dolaşımdaki özellikle immün baskılayıcı düzenleyici T (Treg) hücreleri olmak üzere T hücre sayısında artış ile ilişkilidir.

□ KLL’de hem hücresel hem de humoral immunitéde bozukluk vardır.

Klonal modeller, her bir alt klonun karışık bir popülasyonda muhafaza edildiği klonal dengeyi ve bunun yanı sıra genetik değişikliklerin, her klonun prevalansını etkilediği klonal bir rekabeti göstermektedir. Klonal rekabet ile ilgili olarak, farklı evrim modelleri gözlemlenmiştir. Bunlar:

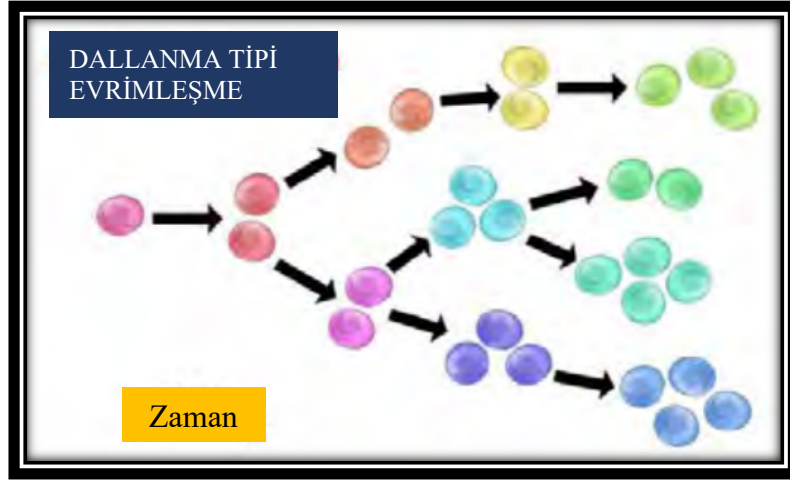
Doğrusal (lineer) evrimleşme, ana klonun yerini alan bir soy klonunu içerir. Özellikle katı koşullar (terapötik uygulama, vb) sırasında ortaya çıkma eğilimindedir.



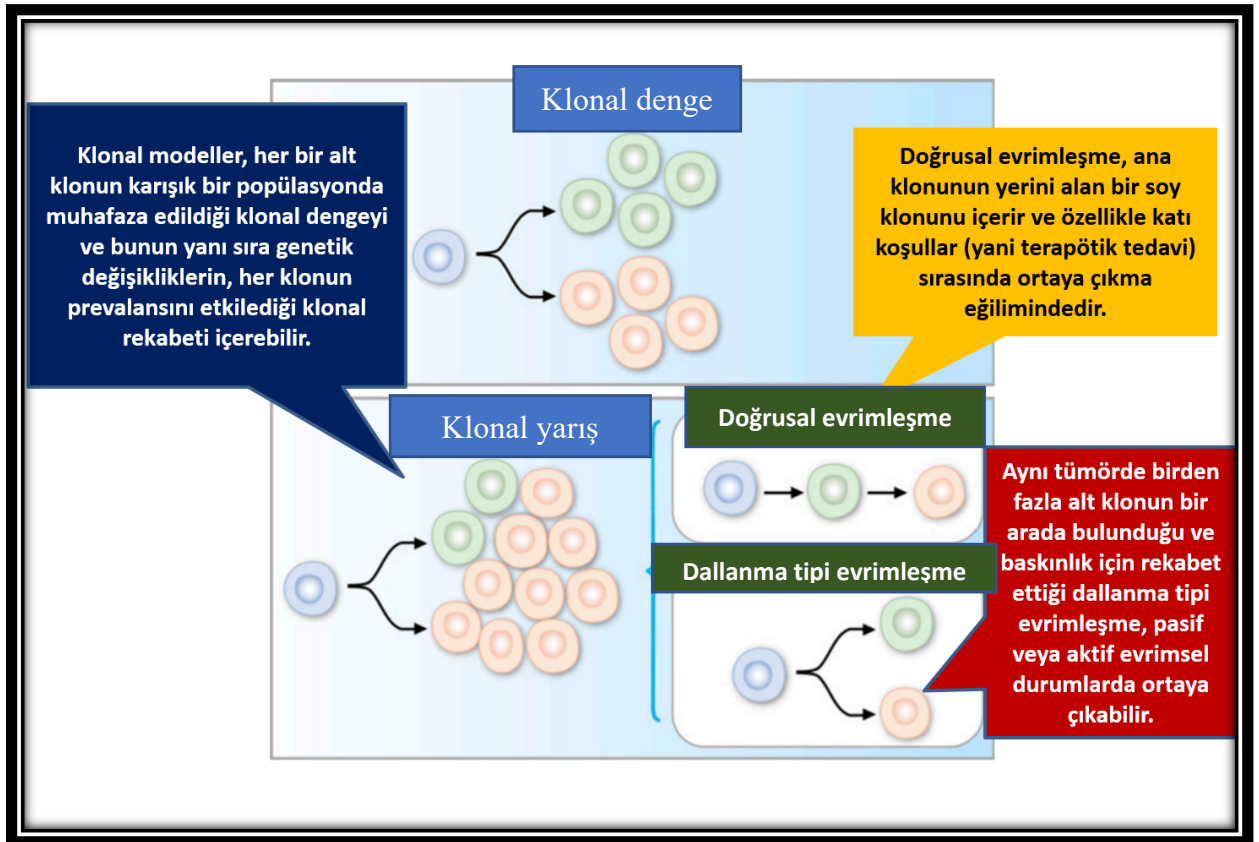
Şekil 1. Doğrusal (lineer) evrimleşme

Dallanma tipi evrimleşme, aynı tümörde birden fazla alt klonun bir arada bulunduğu ve baskınlık için rekabet ettiği, pasif veya aktif evrimsel durumlarda ortaya çıkabilen

evrimleşmedir.



Şekil 2. Dallanma tipi evrimleşme



Şekil 3. Klonal denge ve evrimleşme

Genomik olaylar ve mutasyonlar

MYD88 (Myeloid differentiation primary response 88) mutasyonu, trizomi 12 ve del(13q14) gibi klonal genomik sürücüler, KLL gelişimine aracılık eden erken genomik olayları yansıtır. Öte yandan, tipik olarak KLL hücrelerinin sadece bir kısmında bulunan diğer sürücü mutasyonları alt klonaldır ve muhtemelen alt klonal seçimden kaynaklanan sonraki olayları temsil eder. Alt klonal mutasyonların, gelişmiş klonal uygunluk ve KLL progresyonunu sağladığı düşünülmektedir. Alt klonal KLL sürücülerinin örnekleri arasında *ATM* (Ataxia Telangiectasia Mutated), *SF3B1* (Splicing factor 3B subunit 1), *TP53* (Tumor protein 53) ve *BIRC3* (Baculoviral IAP repeat-containing protein 3) içindeki mutasyonlar yer alır.

- **Klonal sürücü mutasyonlar, hastalığın erken döneminde meydana gelir ve somatik evrim ağacının gövdesini oluşturur [(del (13q), tri(12), MYD88 mutasyonu)].**

- **Alt klonal mutasyonlar (*TP53*, *SF3B1*, *MGA*, *BIRC3*) küçük bir lösemik hücre popülasyonunda bulunur ve daha sonraki olayları temsil eder.**

Epigenetik mekanizmalar

KLL heterojenliği sadece somatik mutasyonlarla sınırlı değildir. DNA metilasyonu, kromatin yeniden düzenlenmesi ve transkripsiyon sonrası histon modifikasyonu gibi epigenetik mekanizmalar da tümör evriminde önemli rol oynar. Hücrelerin farklı biyolojik durumlara erişmesine izin veren epigenetik mekanizmalar, genom stabilitesini etkileyen farklı ekspresyon profilleriyle sonuçlanabilir. Bu plastisite, tedavi ve immun düzenleme dahil olmak üzere çevresel stres faktörlerine daha fazla uyum sağlar.

KLL'nin epigenetik özellikleri, zaman içinde ve dinlenme ve proliferatif kompartmanlarda nispeten stabildir ve normal B hücresi farklılaşması ile ortak özellikleri paylaşır. Bu stabiliteye rağmen, normal CD19+ B hücreleri ile karşılaştırıldığında KLL hücrelerinde daha fazla metilasyon heterojenliği ve lokal olarak düzensiz metilasyon tarif edilmiştir.

Metilasyon heterojenliği, genetik alt klonal karmaşıklık, transkripsiyonel varyasyon ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu, metilasyon modellerinin, genetik dengesizliğin bir sonucu (veya nedeni) olarak genetik sapmalarla birlikte geliştiğini ve alternatif evrimsel yörüngeler için bir

potansiyel sağladığını düşündürür.

Epigenetik heterojenlik, agresif klinik özellikler ve tedaviye daha kısa süren yanıt ile ilişkilendirilmektedir.

- **Epigenetik mekanizmalar (DNA metilasyonu, kromatin yeniden düzenlenmesi, histon modifikasyonu gibi) kötü prognoz ve kısa yanıt süresi ile ilişkilidir.**

Genetik ve epigenetik kuvvetler arası etkileşimler

Tümör evriminde genetik ve epigenetik kuvvetler arasındaki olası bazı etkileşimler şunlardır:

(1) **Eşzamanlı edinim** (simultaneous acquisition): Epigenomdaki değişiklikleri içeren bir hücrenin biyolojisini temelden değiştiren bir kanser sürücü geninde de eş zamanlı yeni bir mutasyonun edinildiği durumdur.

(2) **Adım adım edinim** (stepwise acquisition): Burada ilk olarak, yeni sürücü mutasyonlar ortaya çıktıktan sonra tüm alt klonlara yayılan, tümör popülasyonu içinde varyasyon üreten epigenetik kararsızlıklar oluşur.

KLL'de, subklonal mutasyonların varlığında tümör hücre içi metilasyon heterojenliği ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde daha büyük genel heterojenite ile bağlantılıdır. Bu durum genetik ve epigenetik evrim arasında bir bağlantı olduğu anlamına gelir.

Güçlü bir uyarının yokluğunda, klonal stabilite baskın model gibi görünmektedir. Bununla birlikte, Smith ve arkadaşları, tedavi verilmeyen “izle gör” hastalarının metilasyon profillerinin, öncelikle kromatin yeniden modelleme ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde yer alan tekrarlayan epigenetik değişiklikler oluşturduğunu bildirmiştir. Birçok durumda, nüks anında baskın KLL alt klonu, tedaviye bağlı dirençli alt klon seçimini yansıtacak şekilde, tedavi zamanında küçük bir alt klon olarak mevcuttur. Çoğu durumda, seçici avantaja sahip bu alt klonlar, aynı zamanda, onları ek genomik değişikliklere daha yatkın hale getiren, daha fazla genetik çeşitlendirme potansiyeli ve daha yüksek genomik kararsızlık seviyelerine sahip olanlardır. Ek olarak, kemoterapinin neden olduğu mutajenez (genetik bilginin mutasyon sonucu değiştirildiği süreç), hedefe yönelik tedavide görülmeyen bir süreç olan genetik çeşitlenmeye katkıda bulunabilir.

KLL hastalarında birinci basamak fludarabin tedavisinden önce ve nüks sırasındaki örneklerin incelendiği 59 hastayı kapsayan bir çalışmada, vakaların %30'unda nüks klonu

tedaviden önce zaten tespit edilebilirken hem lineer hem de dallanma evrimini temsil eden büyük klonal kaymalar gözlemlenmiştir.

İmmunglobulin ağır zincir değişken bölge (IgHV) gen mutasyonu

Genetik sürücülere sahip olmak, KLL progresyonu için bir ön koşul değildir. Gerçekten de bazı KLL progresyonları ve nüksleri durumlarında bu tür sürücüler tanımlanamamaktadır. Tersine, uzun yıllar monoklonal B hücreli lenfositoz (MBL) veya indolen KLL aşamasında kalan ve bu sürücülerini içeren hastaların olduğu da bilinmektedir. Bu tür indolen vakalarda kanıtlandığı gibi, genetik sürücülerin varlığı kaçınılmaz olarak hastalığın progresyonuyla ilişkili değildir.

KLL klonlarında *TP53* mutasyonu olmasına rağmen kendiliğinden gerileyen olgular, sadece genetik sürücü mutasyon varlığının klonal evrim veya hastalık progresyonu için yetersiz olduğu fikrini desteklemektedir. Genetik, epigenetik ve transkripsiyonel hücre durumları ile mikroçevre ve bağışıklık faktörleri arasındaki etkileşim ve intratümöral heterojenite gibi bir çok faktör klonal evrime katkıda bulunmaktadır.

Klonal uygunluk, yalnızca genetik özellikler tarafından belirlenmez. Gerçekten de istisnai büyüme oranlarına sahip ancak tanımlanabilir genetik sürücüler olmayan KLL alt klonları da olabilir. Ayrıca, tedaviyi takiben KLL progresyonu veya nüksü, spesifik genetik değişiklikler içeren alt klonların çoğalması ile her zaman çakışmaz. Bu gözlemler, klonal uygunluğu etkileyen diğer faktörlerin de varlığını ima eder. Son yıllarda, tek hücreli RNA dizilimi (Single-cell RNA sequencing; scRNA-seq) teknolojisini kullanan çalışmalar, genetik özelliklerin yanında, hastalık gelişimine eşlik eden önemli KLL transkripsiyonel değişiklikleri göstermiştir. Ayrıca, farklı genetik evrim kalıpları, genetik olarak farklı alt klonlarda meydana gelen tutarlı transkripsiyonel değişiklikleri maskeleyebilir. Güncel bazı çalışmalar, KLL'de klonal uygunluğu etkileyen; genetik, transkripsiyonel ve fenotipik seviyelerde klonal heterojenliği destekleyen; derin epigenetik hücre durumu heterojenliğini de ortaya çıkarmıştır. KLL'deki epigenetik durum hakkındaki mevcut bilgiler, büyük ölçüde DNA metilasyon çalışmalarından elde edilmiştir.

- ☐ **Genetik sürücülere sahip olmak, KLL progresyonu için elzem değildir.**
- ☐ **Genetik sürücünün varlığı da her zaman hastalığın progresyonuyla sonuçlanmaz.**

KLL klonları; üstel ya da lojistik büyüme özellikleri gösterebilir. Üstel büyüme sergileyen hastalarda lojistik büyüme sergileyen hastalara göre immunglobulin ağır zincir değişken bölge (IgHV) geninde mutasyon olasılığı daha düşüktür. Ayrıca daha fazla sayıda sürücü mutasyonu vardır ve zaman içinde klonal evrim gösterme olasılığı daha yüksektir.

Lojistik büyüme; klonal denge, daha dar bir genetik değişiklik ve daha yavaş bir hastalık seyri ile ilişkilidir. IgHV gen mutasyonu; daha iyi prognoz, genellikle lojistik tümör büyümesi ve düşük genomik karmaşıklık ile ilişkilidir.

- **Üstel büyüme sergileyen hastalarda daha fazla sayıda KLL sürücü mutasyonu vardır ve zaman içinde klonal evrim gösterme olasılığı daha yüksektir. Bu hastalarda genellikle IgHV geninde mutasyon yoktur.**

Mikroçevre

Tümör hücreleri, sürekli olarak immün hücrelerle etkileşime girdikleri mikroçevre nişlerinde bulunur. Bu tümör-immün hücre etkileşimleri, klonal evrimin şekillenmesine katkıda bulunur. KLL hücrelerinin hayatta kalması ve büyümesi, büyük ölçüde T hücreleri, monositler/makrofajlar, endotelial ve mezenkimal stroma hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreleri içeren mikroçevre hücrelerinin desteğine bağlıdır.

- **KLL hücrelerinin hayatta kalması ve büyümesi mikroçevre hücrelerinin desteğine bağlıdır.**

Her gün dolaşımdaki KLL hücrelerinin ($\sim 1 \times 10^9$ hücre) %1'e yakınının kemik iliği ve lenf nodundan yeni üretildiği gösterilmiştir. Tümör hücreleri özellikle proliferasyon merkezlerinde aktif olarak çoğalır. İzole edilmiş periferik kan KLL hücreleri proliferatif değildir ve 2-7 gün içinde ex vivo spontan apoptoza uğrar. Lenf nodu mikroçevresinde, KLL tümör hücreleri, T hücreleri, dendritik hücreler ve çeşitli diğer stromal bileşen türleri ile etkileşime girer. Tümör mikroçevresinin KLL hücrelerini spontan ve ilaca bağlı apoptozdan koruduğu gösterilmiştir.

- **Tümör mikroçevresi KLL hücrelerini spontan ve ilaca bağlı apoptozdan korumaktadır.**

Genel olarak, ibrutinib alan hastalarda lenf nodları hızlı küçülür iken venetoklaks alan hastalarda ise sıklıkla tümör lizis sendromu görülür. Bu gözlemler, lenf düğümünde yerleşik KLL hücrelerinin ibrutinib tedavisine daha duyarlı olduğunu, periferik kanda dolaşan KLL hücrelerinin ise venetoklaks tedavisine daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Nüks/dirençli veya daha önce tedavi almamış KLL hastalarının tedavisinde bu iki ilaç kombinasyon halinde kullanıldığında, tam yanıt oranları, tek başına kullanıldıklarına göre daha yüksektir.

- **Lenf düğümüne yerleşik KLL hücreleri ibrutinib tedavisine daha duyarlıdır.**
- **Periferik kanda dolaşan KLL hücreleri ise venetoklaks tedavisine daha duyarlıdır.**
- **İbrutinib alan hastalarda lenf nodları daha hızlı küçülür.**
- **Venetoklaks alan hastalarda ise tümör lizis sendromu daha sık görülür.**

- **İbrutinib + venetoklaks kombinasyonu ile tam yanıt oranları, tek başına kullanımlarından daha yüksektir.**

İbrutinib tedavisi ile stromal hücre adezyonu bozulur ve proliferasyon durdurulur. KLL hücreleri, ibrutinibin kemokin sinyalleme üzerindeki etkisiyle perifere salınır. Çevrede, destekleyici tümör mikroçevresi olmadan hücreler çoğalamaz. Venetoklaks bu dinlenme hücrelerinde hızlı apoptoza sebep olur. Tümör ile stroma arası yakın temas olan lenf düğümlerinde KLL hücreleri iyi desteklenir ve çoğalır. Bruton Tirozin Kinaz (BTK) inhibisyonu mitokondriyal B hücreli lenfoma-2 (BCL-2) bağımlılığını arttırmaktadır. BTK inhibitörü ve venetoklaks kombinasyonu venetoklaksın KLL hücrelerini öldürme etkisini artırmaktadır.

- **BTK inhibitörü ve venetoklaks kombinasyonu venetoklaksın öldürme yeteneğini arttırmaktadır.**

İbrutinib'in, makrofajlar içindeki BTK'yı bloke ettiği, bunun da CXCL12 ve CXCL13 gibi kemokinlerin ekspresyonunun azalmasına sebep olduğu ve dolayısıyla ibrutinibin makrofajlar üzerinde doğrudan bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu kemokinlerin azaltılmış seviyeleri, malign B hücrelerinin in vitro olarak yapışmasını ve göçünü daha da tehlikeye atmaktadır. Bu nedenle, ibrutinibin makrofajlar üzerindeki doğrudan etkileri, inhibe edilmiş KLL hücre kemotaksisine ve adezyonuna aracılık ediyor gibi görünmektedir. Bu nedenle muhtemelen lenf düğümü ve dalak boyutundaki klinik küçülmeye ve eşlik eden periferik lenfositoya önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Tersine, makrofaj ve nötrofillerde bozulmuş fagositoz dahil ibrutinibin etkileri antikora bağımlı hücrel sitotoksisteyi baskılamaktadır. Bu durum hücrelerde ibrutinib tarafından BTK ve interlökin-2 ile indüklenebilir T-hücre kinazının (ITK) doğrudan inhibisyonu ile ilişkili olabilir. Bunun, CD20 antikoru ile kombinasyon tedavisi için önemli klinik etkileri olabilir.

- **BTK inhibitörleri makrofajlar üzerinde doğrudan etkilidir.**
- **Makrofajlar içindeki BTK bloke olmakta; CXCL12 ve CXCL13 kemokin ekspresyonları azalmakta; malign B hücrelerinin in vitro yapışması önlenmekte ve göçü sağlanmakta; KLL hücresi kemotaksisi ve adezyonu inhibe edilmekte; sonuçta lenf düğümü ve dalak boyutunda küçülme ve eşlik eden periferik lenfositoz gelişmektedir.**
- **Makrofaj ve nötrofillerde bozulmuş fagositoz dahil olmak üzere BTK inhibitörleri antikora bağımlı hücrel sitotoksisteyi baskılamaktadır. Bu durum hücrelerde BTK ve interlökin-2 ile indüklenebilir T-hücre kinazının (ITK) doğrudan inhibisyonu ile ilişkili olabilir.**

Fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) inhibitörü duvelisib, KLL hücrelerinin venetoklaksa duyarlılığını artırmaktadır. Duvelisib-venetoklaks kombinasyon tedavisi klinik çalışmalarda araştırılmaktadır.

- **Fosfatidilinositol 3-kinaz inhibitörü, KLL hücrelerinin venetoklaksa duyarlılığını artırmaktadır.**

CD19 hedefli kimerik antijen reseptör (CAR) T-hücre tedavisi ile birlikte ibrutinib alan KLL hastaları, eşzamanlı ibrutinib verilmeyen hastalara kıyasla daha düşük toksisite göstermiştir. Ayrıca, ibrutinib ile tedavi edilen KLL hastalarından alınan T hücrelerinin, bispesifik antikorlarla birlikte gelişmiş in vitro anti-KLL aktivitesi sergilediği görülmektedir.

Venetoklaks ve obinutuzumab ile tedavi edilen KLL hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, periferik kanda normal B hücrelerinin, NK hücrelerinin ve düzenleyici T hücreleri dahil T hücrelerinin sayılarında azalma rapor edilmiştir. Ek olarak, gelişmiş NK hücre fonksiyonu ve yüksek inflamatuvar sitokin seviyelerinde azalma ile birlikte tükenmiş/kronik olarak aktive edilmiş programlı hücre ölüm 1 (PD1) T hücre fenotipinde bir azalma gözlenmektedir.

- **Venetoklaks ve obinutuzumab ile tedavi edilen KLL hastalarında programlı hücre ölüm 1 T hücre fenotipinde bir azalma gözlenmektedir.**

Tümör mikroçevresi venetoklaks direncinde de rol oynamaktadır. Bir çalışmada, in vitro CD40/CD40L kostimülasyonu, miyeloid hücreli lösemi 1 (MCL-1) ve BCL-XL gibi diğer anti-apoptotik proteinlerin yukarı regülasyonu yoluyla venetoklaksa duyarlılığı güçlü bir şekilde azaltmıştır.

- **Tümör mikroçevresi venetoklaks direncinde de rol oynamaktadır.**

İbrutinibin makrofaj fagositozu ve NK hücre aktivasyonu üzerindeki doğrudan inhibitör etkileri, anti-CD20 tedavisinin terapötik etkinliğine müdahale edebilir. Bir çalışmada tek ajan ibrutinib ile karşılaştırıldığında, ibrutinibe bir anti-CD20 antikorunun eklenmesi, daha hızlı remisyon ve daha düşük kalıntı hastalık seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, kombinasyonun, progresyonsuz sağkalımı (PFS) iyileştirdiği gösterilmemiştir. Ek olarak ibrutinib CD20 ekspresyonunu azaltmaktadır.

Buna karşılık, anti-CD20 antikorlarını venetoklaks ile kombinasyonu, in vitro makrofajlar tarafından KLL hücre fagositozu ve mikroçevre sinyalleme sininin neden olduğu venetoklaks direncini iyileştiriyor gibi görünmektedir.

- ☐ **Anti-CD20 antikor + venetoklaks kombinasyonu, venetoklaks direncini önlemektedir.**

KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastaların çoğunda tanı, rastgele saptanan lenfositozun sebebinin araştırılması sonucu konur. Semptomatik olgular halsizlik, kilo kaybı, gece terlemesi, iştahsızlık, ateş ve/veya lenfadenopati (LAP), splenomegali, hepatomegali ile ilgili belirtilerle başvurur.

Enfeksiyonlar da sıklıkla klinik tabloya eklenir. Erken dönemde solunum sistemi enfeksiyonları ön plandadır. Böcek ısırıkları ve diğer alerjenler abartılı deri bulgularına neden olabilir. En sık saptanan muayene bulgusu lenfadenopatidir. Bunu splenomegali ve hepatomegali izler. Tanı anında trombositopeniye bağlı kanama seyrekir.

KLL hastalarında malignite gelişme riski önemli ölçüde artmıştır. Cilt kanserleri, bağ dokusu, periferik sinirler, göz, dudak, akciğer, böbrek, kolorektal, prostat, meme ve genitoüriner kanserler KLL'ye eşlik edebilir.

- ☐ **KLL'de böcek ısırıkları ve diğer alerjenler abartılı deri bulgularına neden olabilir.**

- ☐ **KLL'de en sık saptanan muayene bulgusu lenfadenopatidir.**

- ☐ **KLL hastalarında ikincil kanser riski artmıştır.**

KOMPLİKASYONLAR

a. Enfeksiyonlar

KLL'de mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi enfeksiyonlardır. Enfeksiyonların en önemli sebebi hipogammaglobülinemidir. İmmün yetmezlik, kemik iliği infiltrasyonu, kemoterapi veya hipersplenizmin neden olduğu nötropeni en sık enfeksiyon nedenidir. Ayrıca, KLL tedavisinde kullanılan pürin analogları, CD4 (+) lenfositleri belirgin şekilde azaltarak enfeksiyonlara eğilimi artırır.

- ☐ **KLL'de mortalitenin en önemli sebebi enfeksiyonlardır.**

Sıklıkla bakteriyel ve viral enfeksiyonlar görülür. Herpes zoster enfeksiyonları sıktır. S. pnömoni, S. pyogenes, S. aureus ve E. coli en sık bakteriyel etkenlerdir. Fungal, kriptokok ve mikobakteri enfeksiyonları ileri evreli ve yoğun tedavi alan hastalarda daha sık görülür. En sık solunum yolu, deri ve üriner sistem enfeksiyonları görülür. Hastalarda pnömoni, piyelonefrit, sinüzit, yumuşak doku enfeksiyonları ve sepsis sık görülmektedir.

- ☐ **KLL'de enfeksiyonların en önemli sebebi hipogammaglobülinemidir.**

- ☐ **KLL'de Zona zoster sık görülmektedir.**

b. Solunum sistemi bulguları

KLL hastalarında enfeksiyon ve hastalık tutulumuna bağlı solunum sistemi hastalıkları sıktır. Lösemiler içinde hastalığa bağlı akciğer tutulumu en sık KLL'de görülür. Enfeksiyon, birincil hastalığın akciğer tutulumu ve ikincil kanser arasında ayırım zor olabilir.

- ☐ **Lösemiler içinde hastalığa bağlı akciğer tutulumu en sık KLL'de görülür.**

c. Deri bulguları

KLL'de deri bulguları değişik şekillerde olabilir. Trombositopeniye bağlı mukozal kanamalar, hastalığın deri tutulumu, bakteriyel, fungal ve viral cilt enfeksiyonları ve ikincil deri kanseri olabilir. Ayrıca, daha önce bahsedildiği gibi böcek sokmalarına karşı abartılı deri reaksiyonları görülebilir.

d. Santral sinir sistemi bulguları

Nadiren santral sinir sistemi (SSS) tutulumuna, enfeksiyonlarına ve kanamaya bağlı olarak nörolojik bulgular gözlenebilir.

e. Ekstramedüller lösemik infiltrasyonlar

Lösemik hücreler ekstramedüller tutulumu sebep olabilir. Ekstramedüller tutulum akciğer, deri, kemik, sindirim, üriner, SSS, meme ve testiste oluşabilir. Solunum yollarındaki infiltrasyon ülseratif ve hipertrofik lezyonlar şeklinde olabilir. Bazen plevra efüzyonu şeklinde kendini gösterebilir. Deride ise döküntü veya tümöral kitleler şeklinde olabilir. Rektum ve vajinada ülseratif lezyonlar gözlenebilir.

f. Hipervizkozite bulguları

KLL'de nadir görülür. Genellikle lökosit sayısı $>400,000/\text{mm}^3$ olduğu durumlarda olabilir. Konfüzyon, stupor, baş ağrısı, göz içi kanamaları, nefes darlığı, hipoksi, siyanoz ve akciğerde yaygın infiltrasyonlar görülür.

g. İkincil kanserler

KLL'li hastalarda ikincil kanser riski yüksektir. İkincil kanserler hastaların yaklaşık %10'unda görülür. Deri, meme, akciğer ve sindirim sistemi kanserleri sık görülür. En sık ikincil kanserler; malign melanom, yumuşak doku sarkomu, kolorektal, akciğer, meme ve larinks kanseridir. En sık cilt kanseri görülür. İkincil kanser geliştiren hastaların üçte biri cilt kanserleridir. Bunlar sıklıkla melanom veya melanom olmayan tipler olabilir.

- ☐ KLL hastalarının yaklaşık %10'unda ikincil kanserler görülür.
- ☐ Alkileyici ilaç kullananlarda ikincil kanser gelişme riski artmaktadır.

Primer hastalıkla kolay açıklanamayan semptomların varlığında ikincil kanserler düşünülmelidir. Hematolojik kanserlerden ise sıklıkla multipl miyelom ve MDS/AML görülebilir.

Hastaların %36'sı KLL teşhisi konmadan önce diğer bir kansere sahip olabilir. Bu nedenle hastalığın tedavisi ile mutlak ilişkili değildirler. Ancak kullanılan tedavi ajanına bağlı olarak risk ve kanser türü değişebilir. Örneğin tedavide kullanılan pürin analogları ikincil kanser riskini artırmamakta ancak alkileyici ilaç kullananlarda ikincil kanser gelişme riski daha yüksektir.

- ☐ KLL hastalarda en sık cilt kanseri görülür.

Cilt kanseri ve baş ve boyundaki skuamöz hücreli karsinom ile birlikte, bu kanserler ortaya çıktığında daha ileri aşamada olma eğiliminde ve tedaviye daha az olumlu yanıt verme eğilimindedirler. Bu nedenle mümkün olduğunca koruyucu önlemler alınmalıdır.

KLL'li her hastanın kolonoskopi, mamografi, prostat kanseri taraması ve sigara içme öyküsü varsa akciğer kanseri taraması önerilmektedir. Ayrıca, herhangi bir melanom veya cilt kanserinin önlenmesi veya tanımlanması için KLL'li her hastanın yılda bir kez tam cilt muayenesi önerilmektedir.

□ **KLL hastalarda cilt, kolorektal, meme, prostat kanseri taraması önerilmektedir.**

LABORATUVAR

a. Tam kan sayımı

KLL hastalarında normokrom normositer, hafif-orta derecede anemi bulunabilir. Anemi ve trombositopeni sıklıkla kemik iliği tutulumuna ve hipersplenizme bağlıdır ancak hastaların %15-20'sinde direk Coomb's testi (+) otoimmün hemolitik anemi de görülebilir. Benzer şekilde trombositopeni hastaların %10'unda immün kökenli olabilir. Lökositoz ve mutlak lenfositoz mevcuttur. Periferik kanda B lenfosit sayısı $>5.000/\text{mm}^3$ üzerinde olup, bazı hastalarda $>500.000/\text{mm}^3$ olabilir.

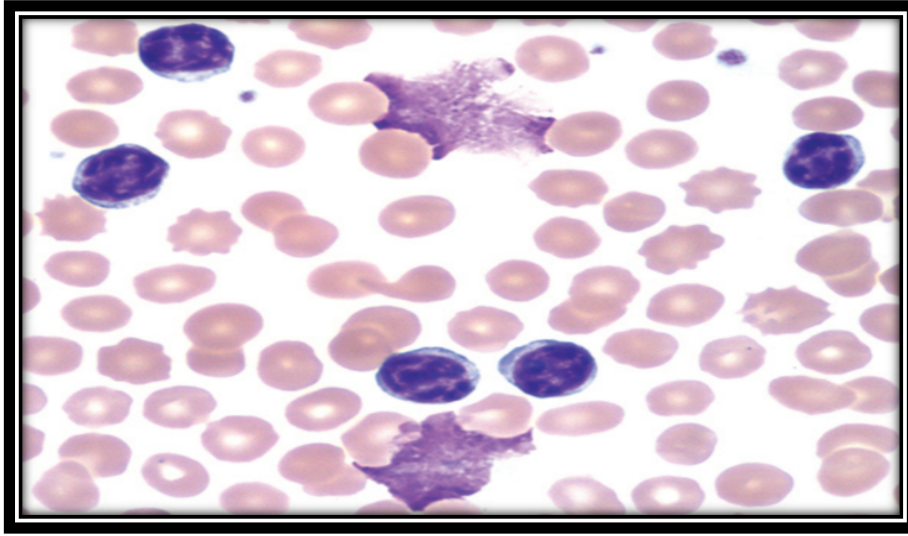
□ **KLL hastalarında anemi ve trombositopeni; kemik iliği tutulumu, hipersplenizm ve immünolojik nedenlere bağlı olabilir.**

b. Periferik yayma

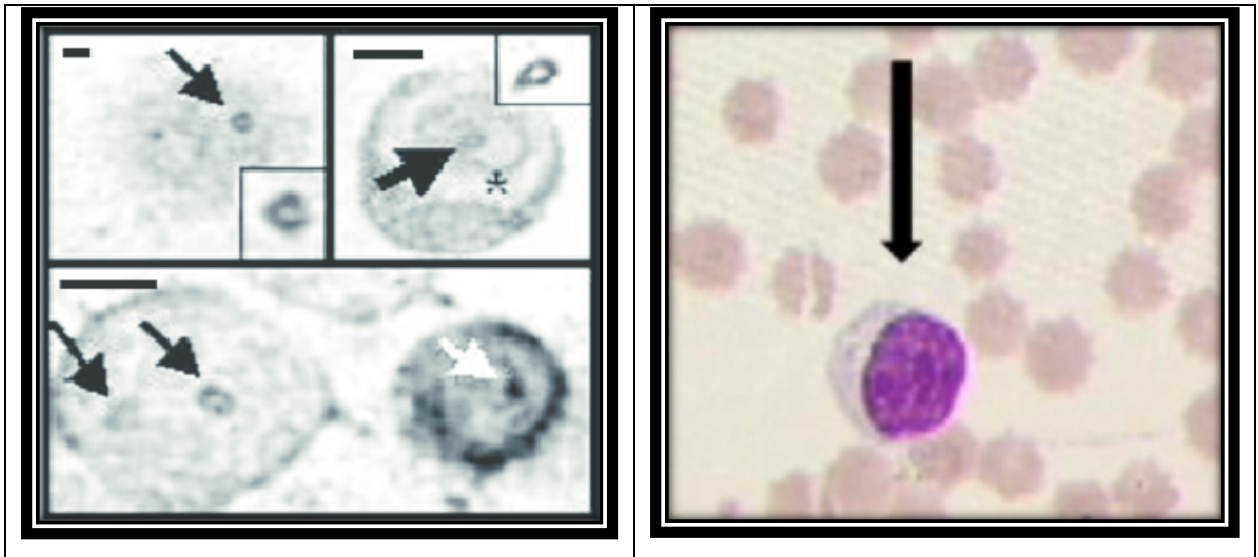
Kan yaymasında bulunan lösemi hücreleri, karakteristik olarak küçük, dar bir sitoplazma sınırına ve ayırt edilebilir nükleollerden yoksun ve kısmen agrege kromatine sahip yoğun bir çekirdeğe sahip olgun lenfositlerdir.

Lökosit sayısı artmış hastalarda daha belirgin olan, yayma sırasında lenfositlerin ezilmesi sonucunda meydana gelen "**basket hücreleri**" denilen hücreler görülür (smudge hücreleri). Hücre artıkları olarak bulunan "**Gumprecht**" nükleer gölgeleri veya lekeli hücreler, KLL'de bulunan diğer karakteristik morfolojik özelliklerdir.

- KLL’de periferik yaymada lenfositlerin ezilmesi sonucunda meydana gelen "basket hücreleri" görülür (“smudge” hücreleri).
- Hücre artıkları olarak bulunan “Gumprecht” nükleer gölgeleri veya lekeli hücreler, KLL’de bulunan morfolojik özellikler arasındadır.



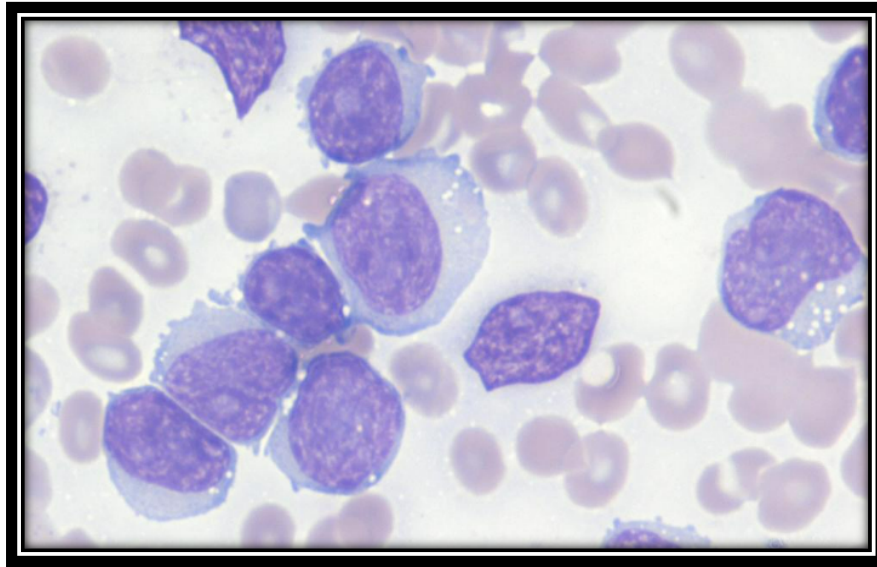
Şekil 4. KLL periferik yayma örneği ve basket hücreleri



Şekil 5. Gumprecht nükleer gölgeleri

Hastaların periferik kanında büyük, gevşek kromatine sahip, tek çekirdekçikli ve bazofilik sitoplazmalı prolenfositler olabilir. %55'in üzerinde prolenfositlerin bulunması, prolenfositik lösemi (B-hücreli PLL) tanısını destekleyecektir.

- **%55'in üzerinde prolenfositlerin bulunması, prolenfositik lösemi (PLL) tanısını destekleyecektir.**



Şekil 6. Prolenfositik lösemi

Normokrom normositer eritrositler görülür. Otoimmün hemolitik anemili hastalarda sferosit ve polikromazik eritrositler dikkat çekebilir. Otoimmün trombositopeni gelişen hastaların periferik kan yaymasında iri trombositler görülür.

c. Biyokimya

Karaciğer enzimleri, bilirubin, total protein, albumin, ürik asit, laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri çalışılmalıdır. Serum protein elektroforezi ve serum kantitatif immünglobulin düzeylerine bakılmalıdır. Eritrosit sedimentasyon hızı, serum β 2-mikroglobulin ve CRP düzeyleri ölçülmelidir. Hepatit B, C ve HIV serolojisi tedavi öncesi bakılmalıdır.

d. Kemik iliği aspirasyon/biyopsi

Tek taraflı kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılmalıdır. KLL tutulumunun tipi için kemik iliği biyopsisi, morfolojik inceleme için aspirasyon yapılmalıdır. Kemik iliğinden akım

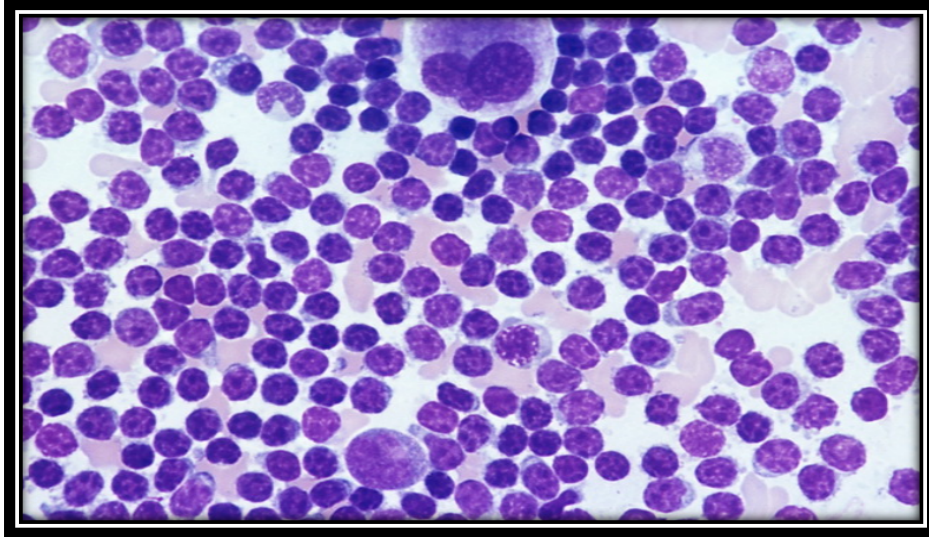
sitometrisi ve sitogenetik incelemeler için örnek alınmalıdır.

Kemik iliği genellikle hipersellülerdir. Çekirdekli hücrelerin en az %30'u lenfositlerdir. Lenfositler morfolojik olarak periferik kandakilere benzer. KLL'de kemik iliği daima tutulmuştur ve tutulum şekli önemlidir.

Kemik iliğinin histopatolojik tutulumu klinik seyirden bağımsız olarak prognozla ilgili bilgi verir. Kemik iliği tutulumu interstisyel, nodüler (fokal), miks (nodüler + interstisyel) ve diffüz olabilir. En sık görülen kemik iliği tutulum şekli miks tiptir. Ayrıca kemik iliği biyopsisi KLL seyrinde karşılaşılan sitopenilerin etyolojisini değerlendirmede de faydalıdır.

- KLL'de kemik iliği tutulumu interstisyel, nodüler (fokal), miks (nodüler + interstisyel) ve diffüz olabilir.

- KLL'de en sık görülen kemik iliği tutulum şekli miks (nodüler + interstisyel) tiptir.

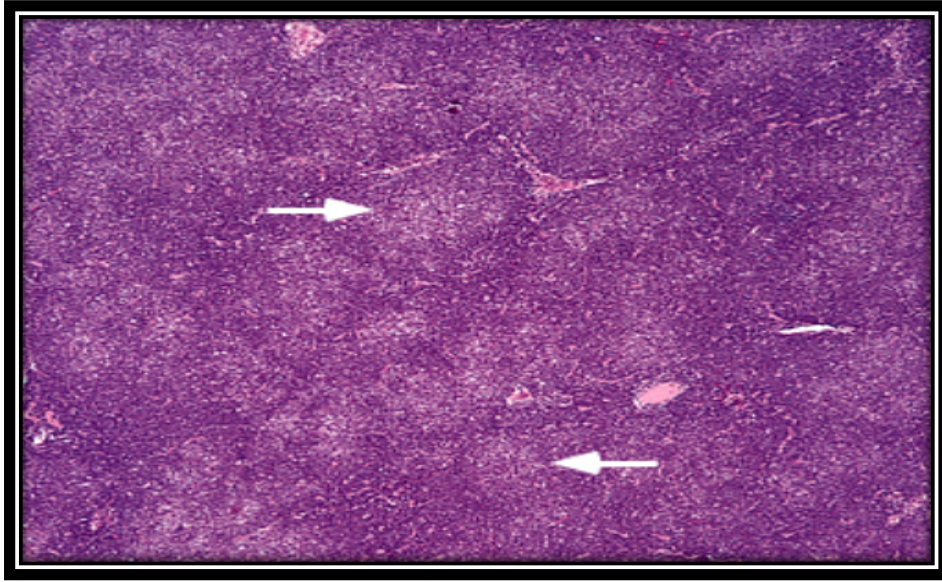


Şekil 7. KLL kemik iliği tutulumu

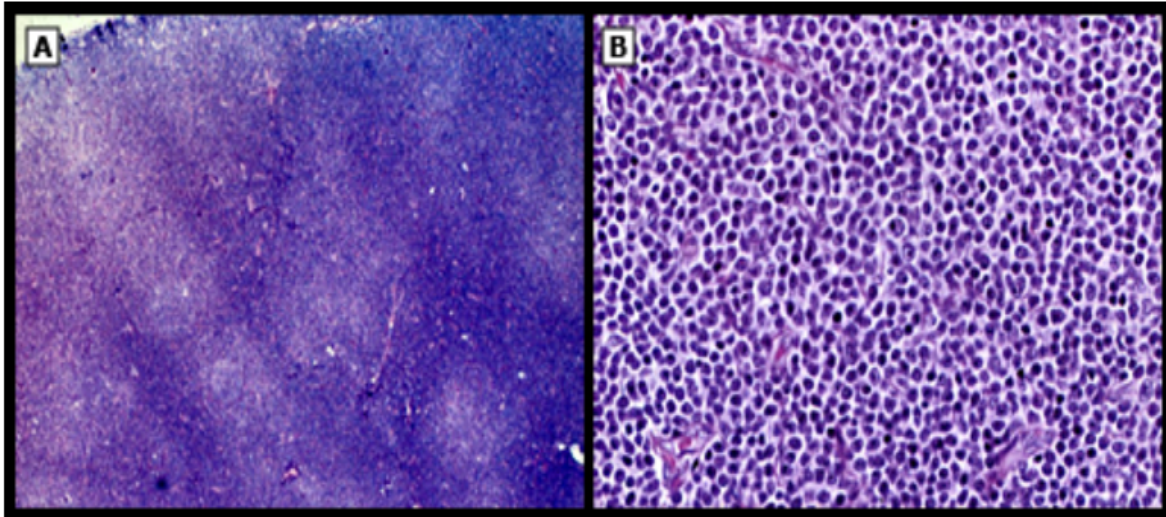
e. Lenf nodu biyopsisi

Lenf nodu biyopsileri incelenirse küçük lenfositik lenfomadan ayrılamaz. Diffüz lenfosit infiltrasyonu olan bir lenf nodunda KLL için en iyi ipucu soluk boyanan psödofoliküllerdir. Monoton küçük boyutlu lenfosit infiltrasyonuna komşu daha büyük ve daha düzensiz hücre topluluğunun infiltrasyonu Richter transformasyonunu düşündürmelidir.

- Diffüz lenfosit infiltrasyonu olan bir lenf nodunda KLL için en iyi ipucu soluk boyanan psödofoliküllerdir.

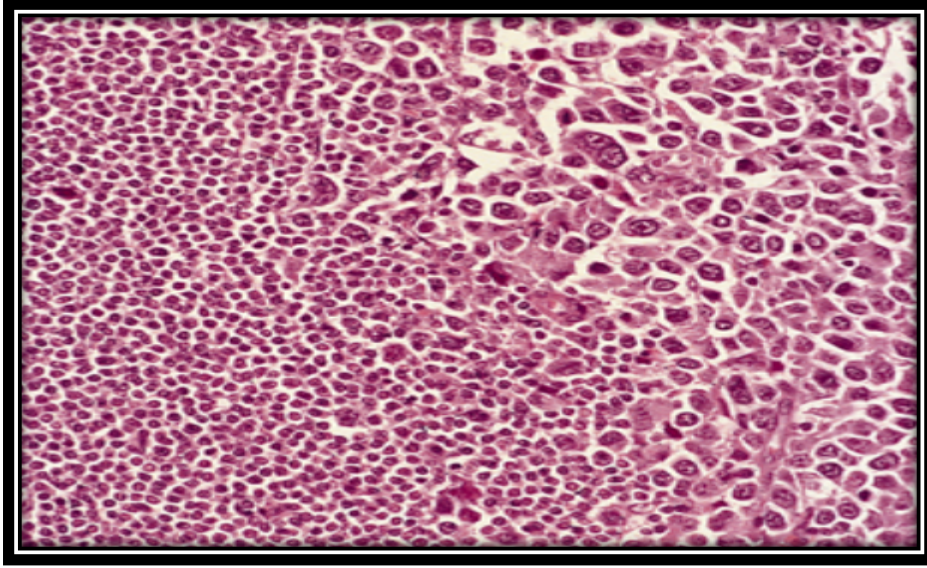


Şekil 8. Diffüz lenfosit infiltrasyonu olan bir lenf nodunda soluk boyanan psödofoliküller



Şekil 9. KLL hastasından alınan lenf nodu biyopsisi. Düşük büyütmede (A), belli belirsiz psödofoliküler. Daha yüksek büyütme (B), prolenfositler ve paraimmunoblastlar olarak bilinen dağılmış daha büyük hücrelerin aralara saçıldığı küçük lenfositlerin baskın olduğu yapıyı gösterir.

KLL Richter dönüşümünde küçük monoton klonal KLL lenfositlerine komşu daha büyük büyüklükte ve düzensiz sınırlara sahip çekirdeği olan agresif lenfoid hücreler görülür.



Şekil 10. Richter dönüşümü

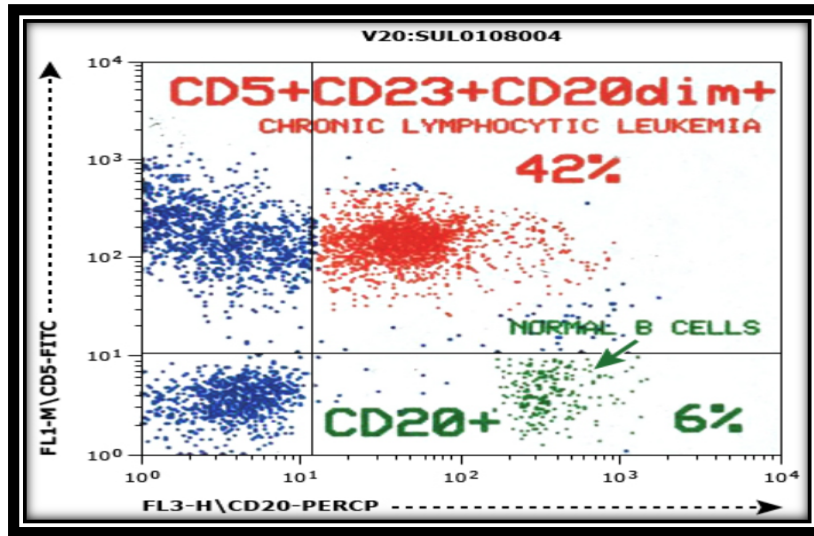
f. Akım sitometri:

Çoğu durumda KLL tanısı tam kan sayımları, kan yayması ve immünofenotipleme ile konur. KLL’de görülen B lenfositlerinin normal B lenfositlerden farkı yüzeylerindeki CD5 antijeni varlığı ve yüzey immünglobulinin (sIg) soluk veya bazen yok denecek düzeyde az oluşudur. CD20 oranı diğer lenfoid tümörlere göre daha düşüktür. KLL lenfositleri yüzeylerinde CD23’ü taşırlar. CD22 miktarı düşük, FMC7 antijeni ve CD79b ise yoktur. Yüzey Ig genellikle sIgM +/- sIgD veya nadiren sIgG veya sIgA tipindedir ve soluk boyanırlar. Ig hafif zincirleri bakımından klonaldır. Lösemi hücrelerinin her klonu, kappa veya lambda immünoglobulin hafif zincirlerinin ekspresyonu ile sınırlıdır.

CD19, CD5, CD20, CD23, kappa ve lambdadan oluşan bir panelin tanıyı koymak için genellikle yeterlidir. Sınırdaki vakalarda CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10 veya ROR1 gibi belirteçler tanıyı düzeltmeye yardımcı olabilir. CD43 ve CD200 Matutes skorlama sistemi (Tablo 1) skorunun yetersiz kaldığı KLL olgularının tanısında tamamlayıcı marker olarak kullanılabilir.

- ☐ KLL hücreleri, yüzey antijeni CD5'i, B hücresi antijenleri CD19, CD20 ve CD23 ile birlikte eksprese eder.

- Yüzey Ig, CD20 ve CD79b seviyeleri, normal B hücrelerinde bulunanlara kıyasla karakteristik olarak düşüktür.
- CD43 ve CD200, Matutes skorlama sistemi skorunun yetersiz kaldığı KLL olgularının tanısında tamamlayıcı marker olarak kullanılabilir.



Şekil 11. Akım sitometride KLL hücrelerinde CD5 ve CD20 pozitifliği

Tablo 1. Kronik lenfoproliferatif lösemi tanısında Matutes Skorlama Sistemi

Belirteç	1 puan	0 puan
sIg	Zayıf	Güçlü
CD5	Pozitif	Negatif
CD23	Pozitif	Negatif
FMC7	Negatif	Pozitif
CD22 veya CD79b	Zayıf	Güçlü

KLL'de skor >3 olmalıdır; diğer B hücreli malignitelerde <3

Tablo 2. B hücreli lenfoma/lösemide ayırıcı tanı

	CD5	CD10	CD23	Diğer
KLL	+	-	+	CD43+
MHL	+	-	-	SiklinD1+/Bcl1+
FL	-	+	-/+	Bcl-2+
MZL	-	-	-/+	

KLL: Kronik lenfositik lösemi; MHL: Mantle hücreli lenfoma; FL: Folliküler lenfoma; MZL: Marjinal zon lenfoma

g. Genetik

Klonalite ve prognoz bilgisi için periferik kan ve kemik iliğinden sitogenetik / floresan insutu hibridizasyon (FISH) incelemeleri yapılmalıdır. Trizomi 12, 11., 13. ve 17. kromozom delesyonları çalışılması planlanmalıdır. MHL'dan ayırıcı tanı için t(11;14) (siklin D1) araştırılmalıdır.

Lösemik hücrelerin %50'sinde IgHV mutasyonları saptanır. Trisomi 12, del 13q14.3, del 11q22-q23, del 17p13.3 ve del 6q KLL'de sıkça rastlanan bazı kromozom anomalileridir.

KLL'de hücrelerin mitoz hızının düşük olması nedeniyle konvansiyonel sitogenetik analiz yapmak güçtür. Moleküler sitogenetik tekniklerin kullanılması ile genomik aberasyonlar KLL'li hastaların %80'inde tespit edilebilir. Bunlar görülme sıklığına göre delesyonlar, trizomiler ve translokasyonlardır. IgVH mutasyonu iyi prognozu gösterir.

Standart kromozom analizinde olguların %50-60'ında klonal kromozom anomalileri görülür. En sık sayısal kromozom anomalisi trizomi 12 (12q, %15-20) olup kötü prognozu gösterir. Yapısal kromozom anomalisi olarak ise 13q delesyonu (del 13q14) (iyi prognoz), 11q delesyonu (kötü prognoz) ve 17p delesyonu (kötü prognoz) tespit edilir. Diğer kromozom anomalileri 14q ve 6q'da tanımlanmıştır. Kromozomal bozukluklar konvansiyonel sitogenetik incelemeden ziyade FISH ile daha yüksek oranlarda (>%80) saptanabilir. FISH ile en sık görülen bozukluk 13q delesyonudur.

- KLL'de hücrelerin mitoz hızının düşük olması nedeniyle konvansiyonel sitogenetik analiz yapmak güçtür.

- Genomik aberasyonlar KLL'li hastaların %80'inde tespit edilebilir. Bunlar görülme sıklığına göre delesyonlar, trizomiler ve translokasyonlardır.

- Standart kromozom analizinde olguların %50-60'ında klonal kromozom anomalileri görülür.
- En sık sayısal kromozom anomalisi trizomi 12 (12q, %15-20) olup kötü prognozu gösterir.
- Yapısal kromozom anomalisi olarak ise 13q delesyonu (del 13q14) (iyi prognoz), 11q delesyonu (kötü prognoz) ve 17p delesyonu (kötü prognoz) tespit edilir.

- FISH ile en sık görülen bozukluk 13q delesyonudur.

- Genomik aberasyonlar KLL'li hastaların %80'inde tespit edilebilir. Bunlar görülme sıklığına göre delesyonlar, trizomiler ve translokasyonlardır.

Tablo 3. KLL'de genetik özellikler ve risk kategorileri

Metot	Prognostik Değişken	Risk Kategorisi
İnterfaz sitogenetik (FISH) ^a	del(17p)	Kötü
	del(11q)	Kötü
	+12	Orta
	Normal	Orta
	del(13q)(tek anormallik ise)	İyi
DNA sekanslama ^b	TP53	Wild tip: iyi Mutasyon: kötü
	IgHV mutasyon	>%2: iyi ≤%2: kötü
CpG stimule metafaz karyotip ^c	Kompleks karyotip*	Kötü

^a FISH'te %10'un altında anormal hücre popülasyonunun olmasının şuan için klinik önemi yok gibi görünmektedir ancak cutoff olarak hangi değerin alınması gerektiği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

^b VH3-21'i içeren IgHV yeniden düzenlemeleri, mutasyonlu olmalarına rağmen olumsuz prognoza sahiptir.

^c Kompleks karyotip: Karyotipte birden fazla hücrede ≥ 3 ilişkisiz kromozomal anomali olması

Tablo 4. KLL'de sitogenetik anormallikler ve prognostik önemleri

Anormallik	Prevalans	Prognostik Önemi
Del(13q)*	%25-40	İyi prognoz Medyan sağkalım >15 yıl
Del(11q)	%20-25	Tedaviye zayıf yanıtı gösteren güçlü prediktör Medyan sağkalım ~6 yıl
Del(17p)	Yeni tanı: %3-10 R/R: %30-50	Agresif, tedaviye dirençli hastalık Medyan sağkalım ~4 yıl

*Sadece diğer mutasyonların yokluğunda iyi prognostik faktör

R/R: relaps refrakter

İmmünglobin ağır zincir değişken bölge (IgHV) mutasyonu

Hastaların yarısında IgHV sekanslarının çoklu mutasyonları vardır. IgVH genlerinde mutasyon olanlarda CD38 ekspresyonu yüksek, mutasyon olmayanlarda ise CD38 ekspresyonu daha azdır. KLL hücrelerindeki IgVH genlerindeki mutasyon ve CD38 ekspresyonu yavaş seyir ve daha iyi prognoz ile ilişkilidir.

Tablo 5. IgHV mutasyonu olan ve olmayan KLL hastaları özellikleri

Mutasyonsuz IgHV	Mutasyonlu IgHV
Hastaların ~%50'si	Hastaların ~%50'si
IGHV kompleksinin değişken bölgesi somatik hipermutasyona uğramamıştır.	IGHV kompleksinin değişken bölgesi somatik hipermutasyona uğramıştır.
Daha yüksek genetik kararsızlık	İndolen hastalık
Hızlı agresif hastalık	İyi prognoz
Kısa sürede tedavi ihtiyacı	Uzun sürede tedavi ihtiyacı

IgHV: İmmünglobulin ağır zincir değişken bölge

- **KLL hastalarının %50'sinde IgHV mutasyonları saptanır ve iyi prognozu gösterir.**

h. Radyoloji

KLL'de radyolojik incelemeler ile lenfadenopati, dalak ve karaciğer büyüklüğü tespit edilir. Ayrıca ektranodal kitleler ve organ tutulumları tesbit edilebilir. Hastalığın yaygınlığı ve evreleme dışında progresyon, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, prognoz ve takipte önemlidir.

Ön-arka (PA) ve yan göğüs grafisi tüm hastalarda çekilmelidir. Akciğer grafisinde anormal veya şüpheli bir lezyon varsa toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir. Karın BT; kitleler ve lenf nodlarının değerlendirilmesi için yapılmalıdır. Gerekğinde boyun BT/ ultrasonografi (USG) yapılmalıdır. Adenopati varığında BT veya USG tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, hastalık ilerlemesini belirlemede ve hastalığın takibinde önemlidir.

i. Diğer

Otoimmün hemolitik anemisi olan olgularda retikülositoz ve diğer hemoliz bulguları yanında direkt antiglobulin testi pozitifdir.

Serum kantitatif immünglobulin düzeylerinin ölçülmesi

Immünglobulinlerin ölçülmesi özellikle tekrarlayan enfeksiyonları olan hastalarda önemlidir. KLL tanılı hastalarda sıklıkla hipogamaglobulinemi saptanır. Hipogammaglobülinemide intravenöz immünglobulin (IVIG) ile tedavi önerilir.

Serum protein elektroforezi (SPE)

SPE'de en sık görülen bulgu hipogammaglobulinemidir. B-KLL'li hastaların %50-75'inde hastalık seyri sırasında ciddi hipogammaglobulinemi gelişir. Serum hipogammaglobulineminin derecesi ile klinik evre arasında ilişki vardır. İleri evreli hastalarda hipogammaglobulinemi daha belirgindir. Hastaların %5-10'unda ise serumda monoklonal protein piki (sıklıkla IgM) tespit edilir. IgM konsantrasyonu yüksek olduğunda hiperviskozite gelişebilir ve klinik tablo Waldenström makroglobulinemiyle karışır. Hastaların 2/3'ünde jel elektroforez ve immünfiksasyon birleştirildiğinde küçük bir paraprotein piki serum ve idrarda tespit edilebilir.

Coombs testi

KLL'de otoantikörler B hücreleri tarafından üretilir. T hücre fonksiyonu bozulduğu için normal B hücreleri kontrolsüz kalırlar ve otoantikör üretirler. T helper hücrelerinde de fonksiyon bozukluğu görülür. KLL'de hastaların %10-15'inde otoimmün hemolitik anemi görülür ve sıklıkla IgG (sıcak antikör) tipindedir. Hemoliz esas olarak dalakta makrofajlar tarafından fagositoz yolu ile olur. Çoğu zaman fagositoz tam olarak gerçekleşmez ve eritrosit hücre zarının bir kısmını kaybeder. Sonuçta eritrositlerin hacmine nazaran yüzey alanından kaybı daha fazla olduğundan sferositler oluşur. Anemik hastalarda hemoliz ihtimalini değerlendirmek amacıyla retikülosit sayısı ve direkt Coombs testi çalışılmalıdır. Otoimmün trombositopeni ve nötropeni de görülür ama bu antikörlerin laboratuvar olarak gösterilmesi zordur. Anti-trombosit ve nötrofil antikörler çalışmalarda araştırılmalıdır.

Bcl-2 ve Mcl-1

KLL'de hücreler apoptoza dirençlidir. Bu durumdan bcl-2 ve mcl-1 genlerinin aşırı ekspresyonu da suçlanmaktadır. Bcl-2'nin aşırı ekspresyonunun nedeni hipometilasyondur. Mcl-1 sıklıkla kemoterapiye dirençle ilişkilidir.

TANI

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) hematopoietik neoplaziler sınıflandırması, KLL'yi lösemik, lenfositik lenfoma olarak tanımlar ve küçük lenfositik lenfomadan (SLL) sadece lösemik görünümü ile ayırt edilebilir. KLL her zaman bir neoplastik B-hücre hastalığı iken, daha önce T-KLL olarak tanımlanan tablo şimdi T-hücreli prolenfositik lösemi (T-PLL) olarak adlandırılmaktadır.

☐ **KLL her zaman bir neoplastik B-hücre hastalığıdır.**

KLL tanısı için periferik kanda en az 3 ay süreyle $\geq 5000/\mu\text{L}$ B-lenfosit bulunması gerekir. Dolaşımdaki B lenfositlerinin klonalitesinin akım sitometrisi ile doğrulanması gerekir.

Tipik bir kemik iliği infiltratının neden olduğu bir sitopeninin varlığı, periferik kan B-lenfositlerinin sayısına veya lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın KLL tanısını tanımlar.

☐ **KLL tanısı için periferik kanda en az 3 ay süreyle $\geq 5.000/\mu\text{L}$ B-lenfosit bulunması gerekir.**

- **Tipik bir kemik iliği infiltratının neden olduğu bir sitopeninin varlığı, periferik kan B-lenfositlerinin sayısına veya lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın KLL tanısını tanımlar.**

Monoklonal B-lenfositoz (MBL)

Lenfadenopati veya organomegali (fizik muayene veya tomografi), sitopeniler veya hastalıkla ilgili semptomların yokluğunda, mikrolitre (μL) kan başına 5.000'den az B lenfosit varlığı “monoklonal B-lenfositoz” (MBL) olarak tanımlanır. Erişkinlerde $<1\%$, 40 yaş üstünde $4-5\%$, fakat KLL olgularının akrabalarında daha sık (10%) saptanan bir tablodur. MBL, yılda $1-2\%$ oranında KLL'ye ilerliyor gibi görünmektedir. Bir çalışmada MBL'nin KLL'ye dönüşme riski 6,7 yıllık takipte 15% bildirilmiştir.

- **Monoklonal B-lenfositoz (MBL): Lenfadenopati veya organomegali, sitopeniler veya hastalıkla ilgili semptomların yokluğunda, monoklonal B lenfosit sayısının $<5.000/\mu\text{L}$ olmasıdır.**

Küçük Lenfositik Lenfoma (SLL)

SLL'nin tanımı, lenfadenopatinin varlığını ve klonal kemik iliği infiltratının neden olduğu sitopenilerin yokluğunu gerektirir. Ayrıca periferik kandaki B-lenfosit sayısı $5.000/\mu\text{L}$ 'yi geçmemelidir.

- **Küçük Lenfositik Lenfoma (SLL): LAP varlığı, klonal kemik iliği infiltratının yokluğu ve periferik kan B-lenfosit sayısının $<5.000/\mu\text{L}$ olmasını gerektirir.**

Tablo 6. KLL, SLL ve MBL tanı kriterleri

Hastalık	Tanı Kriterleri
KLL	1- B lenfositoz: $\geq 5 \times 10^9$ /L (en az 3 aydan beri) 2- Lenfositlerin klonal B lenfositler olduğunun akım sitometri ile gösterilmesi: En az 1 adet B hücre belirteci (ör: CD19, CD20, CD23) + CD5 ve yüzey Ig hafif zincir klonalitesi (kappa veya lambda). 3- Atipik hücre oranı (ör: prolenfosit) $<5\%$
SLL	1- Lenfadenopati (lenf bezi tutulumu) 2- Periferik kanda B lenfosit sayısı $<5 \times 10^9$ /L 3- Kemik iliği tutulumuna bağlı sitopenilerin bulunmaması
MBL	1- Periferik kanda KLL immünotipinde klonal B lenfosit sayısı $<5 \times 10^9$ /L 2- Lenfadenomegali veya hastalığa bağlı semptom ya da bulgu olmaması

KLL: Kronik lenfositik lösemi; SLL: Küçük lenfositik lenfoma; MBL: Monoklonal B lenfositoz

Richter sendromu

KLL olgularının %3-10'unda görülür. Hızlı ilerleyen yüksek dereceli lenfoma gelişimi ile karakterizedir. Bu lenfomanın, orjinal KLL ya da yeni klondan mı geliştiği konusu tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda orijinal KLL klonundan geliştiği bildirilmektedir.

En sık gözlenen klinik ve laboratuvar özellikleri; hızlı lenf nodu büyümesi, ateş ve kilo kaybı gibi semptomlar, ektranodal hastalık, yüksek serum LDH düzeyi ve monoklonal gammopati olarak sıralanabilir.

Richter transformasyonu genelde diffüz büyük hücreli lenfomaya dönüşüm olarak izlense de diğer lenfoma tiplerine transformasyonlar daha az sıklıkla gözlenebilmektedir.

Richter Sendromu tanısı için lenf nodu biyopsisi gereklidir. Belirgin çekirdekçik, düzensiz çekirdek ve geniş bazofilik sitoplazmalı büyük immunoblastik hücreler mevcuttur. Kemik iliği de sıklıkla bu hücrelerle infiltredir.

Richter Sendromu tedavisi hızlı seyirli lenfoma tedavileri ile aynıdır. Yoğun kombine kemoterapi rejimleri ile uzun süreli remisyon bildirilmektedir. Ancak genel olarak tedaviye yanıt kötü ve ortalama sağkalım 6 aydan kısadır.

- ☐ **Richter sendromu; KLL'nin agresif, yüksek dereceli, B hücreli non Hodgkin lenfomaya (NHL) dönüşümüdür.**
- ☐ **Büyük hücreli lenfoma tipik olarak aktive edilmiş B hücresi alt tipidir.**

- **Richter dönüşümü %3-5 sıklıkta görülür, 10 yıllık kümülatif sıklık %10 civarındadır.**

AYIRICI TANI

Lenfositozu neden olan enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve lenfomalar dışlanmalıdır.

I) Enfeksiyon hastalıkları

- a- Viral enfeksiyonlar; EBV, CMV
- b- Bakteriyel enfeksiyonlar; Bordetella pertussis, tüberküloz, sifiliz
- c- Paraziter enfeksiyonlar; Toxoplazma gondi

II) Lenfoproliferatif hastalıklar

- a- Prolenfositik lösemi (PLL)
- b- Saçlı hücreli lösemi (HCL)
- c- Küçük lenfositik lenfoma (SLL)
- d- Mantle hücreli lenfoma (MHL)
- e- Folliküler lenfoma (FL)
- f- Lenfoplazmasitik lenfoma
- g- Marjinal zon lenfoma (MZL)
- h- Plazma hücreli lösemi

III) Diğer

- a) Postsplenektomi
- b) Persistan poliklonal B hücre lenfositozu
- c) Serum hastalığı
- d) Tirotoksikoz
- e) Addison hastalığı

Persistan poliklonal B hücre lenfositozu

Orta derecede lenfositoz ile seyrederek. Anemi, trombositopeni ve LAP izlenmez. Nadiren sınırdan bir splenomegali radyolojik olarak tespit edilebilir. Sıklıkla orta yaş kadınlarda halsizlik gibi non-spesifik semptomlarla kendini gösterir.

Yavaş seyirli (Smoldering) KLL

Binet Evre A + kemik iliğinde diffüz olmayan tutulum + lenfosit ikilenme zamanı >12 ay + periferik kanda lenfosit sayısının $<30,000/\text{mm}^3$ ve Hb $>13 \text{ g/dL}$ ile karakterizedir.

Prolenfositik lösemi (PLL)

Anemi, lenfositoz (sıklıkla $>100,000/\text{mm}^3$), trombositopeni ve masif hepatosplenomegali ile karakterizedir. Ateş ve genel durum bozukluğu en sık görülen bulgulardır. Serum LDH düzeyi aşırı yüksektir.

Lösemik hücrelerin çoğunluğu ($>55\%$) prolenfosit olarak adlandırılan büyük lenfositlerden oluşur. Bu hücreler morfolojik olarak KLL'deki lösemik hücrelerden ayırt edilebilir. KLL lenfositleri 7-10 mikron çapında küçük lenfositlerden oluşurken prolenfositler 10-15 mikron çapındadır. Prolenfositler yuvarlak veya çentikli çekirdek ve belirgin bir çekirdekcik içerir. Çekirdek kromatin ağı gevşek ve ince, sitoplazma soluk mavi ve granülsüzdür. PLL'de lenf nodu tutulumu nadirdir ve bu KLL'den ayırımında yardımcıdır.

- **PLL: Lösemik hücrelerin çoğunluğu ($>55\%$) prolenfosit olarak adlandırılan büyük lenfositlerden oluşur.**

İmmünofenotip çalışmalarında KLL'nin aksine, prolenfositler yüksek oranda sIg ve CD79b boyanması gösterirler. De novo PLL CD5 (-) iken KLL'den dönüşen PLL'de ise CD5 (+) olabilir. Ayrıca sekonder PLL'de sIg, CD20, CD22, FMC 7 (+) ve CD23 negatiftir.

PLL'de t(11;14) (q13;q32) görülebilir. 11q, 23q ve 17p delesyonları daha sık görülür ve daha kötü prognozu gösterirler. Olguların %75'inde p53 bozuklukları saptanabilir.

- **De novo PLL'de CD5 (-) iken KLL'den dönüşen PLL'de ise CD5 (+) olabilir.**

Genel olarak prognozu kötü olup ortalama sağkalım bir yılın altındadır. PLL ile KLL ayırıcı tanısı Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. PLL ile KLL ayırıcı tanısı

	PLL	KLL
Lenfositoz	Daha yüksek	Yüksek
Anemi ve trombositopeni	Mutlak	Sık
Lenfadenopati	Nadir	Sık
Hepatosplenomegali	Mutlak ve masif	Sık
Hücre yapısı	Olgunlaşmamış	Olgun
Hücre yapısı	Büyük	Küçük
Hücre yapısı	Çekirdekçik seçilir	Seçilmez
CD5, CD23	Negatif	+++
Yüzey Ig ekspresyonu	Fazla	Düşük
Klinik seyir	Hızlı	Yavaş
Tedaviye yanıt	Dirençli	İyi
Sağkalım	<1 yıl	Uzun
Prognoz	Kötü	İyi

Saçlı hücreli lösemi (Hairy cell lösemi)

Saçlı hücreli lösemi; saç şeklinde sitoplazmik uzantıları olan büyük, mononükleer hücrelerin kan, kemik iliği ve dalakta görülmesi ile karakterizedir. Hastalar çoğunlukla pansitopeni ve splenomegali ile prezente olsa da hastaların %20'sinde lökositoz mevcuttur.

- ☐ **Saçlı hücreli lösemi pansitopeni ve splenomegali ile karakterizedir. Yüzeyel LAP beklenen bir bulgu değildir.**

Saçlı hücreli lösemide neoplastik B hücreleri KLL hücrelerinden daha büyüktür. Hücrelerin sitoplazmaları daha geniş ve saçak şeklinde çıkıntıları mevcuttur. Bu hücreler güçlü tartrate-rezistan izoenzim-5 asit fosfataz (TRAP) aktivitesi gösterir. TRAP pozitifliği tanı koymak için yararlıdır. KLL'nin aksine, saçlı hücreli lösemide hücreler yüksek oranda CD11c, CD25 ve CD103 eksprese ederler. B lenfosit hastalığı olduğu için CD19, CD20, sIg ve plazma hücre antijeni-1 (PCA-1) pozitifdir (Tablo 8).

B-RAF hücre proliferasyonu ile ilişkili Mitojen Aktive Protein Kinaz yolağının önemli bir bileşeni olup, kanserlerde sık mutasyona uğrayan bir protein kinazdır. Saçlı hücreli lösemi

hastalarında yüksek oranda B-RAF mutasyonu gösterilmiştir. B-RAF mutasyonu saçlı hücreli lösemi ile diğer periferik B hücreli neoplazilerin ayırıcı tanısında kullanılabilir.

- Saçlı hücreli lösemi hücreleri, güçlü tartrate-rezistan izoenzim-5 asit fosfataz (TRAP) aktivitesi gösterir.

- Saçlı hücreli lösemide hücreler yüksek oranda CD11c, CD25 ve CD103 eksprese ederler.
- B lenfosit hastalığı olduğu için CD19, CD20, sIg ve plazma hücre antijeni-1 (PCA-1) pozitifdir.

- Saçlı hücreli lösemi hastalarında yüksek oranda B-RAF mutasyonu gösterilmiştir. Ayrıca tanıda önemlidir.

Tablo 8. Saçlı hücreli lösemi ve KLL immunfenotipik özellikler

	Saçlı hücreli lösemi	KLL
CD5	-	+
CD22	+	-
CD23	-	+
CD25	+	-
CD103	+	-

Küçük lenfositik lenfoma (SLL)

Küçük lenfositik lenfoma (SLL) biyolojisi ve kliniği bakımından KLL'ye benzer. KLL ve SLL'de lenf nodu tutulumu histolojik olarak ayırt edilemez. Her iki hastalıkta da neoplastik B hücreleri CD5 dahil birçok benzer yüzey antijeni eksprese ederler. İki hastalık arasında ayırım primer olarak klinik bulgular ile yapılır. KLL'de kemik iliğinde lenfositoz tespit edilirken, SLL'de kemik iliği tutulumu olmayabilir. Kemik iliği tutulduğunda, SLL'de tutulum tipik olarak nodülerdir. Tablo 9'da KLL ve SLL özellikleri verilmiştir.

- **KLL ve SLL: Aynı hastalığın lösemi ve lenfoma formudur. Lenfositöz (>5.000/uL) var ve kemik iliği tutulumu varsa (>%30) lösemi; LAP var ve kemik iliği tutulumu yoksa (<%30) lenfoma olarak tanımlanır.**

Tablo 8. KLL ve SLL özellikleri

	KLL	SLL
Lenfositöz (>5.000/uL)	+++	-
Kemik iliği tutulumu	+++	-/+
LAP	-/+	+++

Mantle hücreli lenfoma (MHL)

Erkeklerde ve 60 yaş civarında sıktır. Hastalarda tanı anında sıklıkla lenf nodu, dalak, Waldeyer halkası, kemik iliği, kan ve ektranodal organların tutulumu mevcuttur. Gastrointestinal sistemde tutulum lenfomatöz polipozis şeklindedir.

MHL'da CD5 ile birlikte B hücre antijenleri CD19, CD20, CD79a (+) tespit edilir. Her ikisi de CD5 (+) B hücre tümörleri olduğundan; KLL/SLL'nin MHL'den ayırımı gereklidir ve bu ayırmada siklin D1 negatifliği önemlidir. Ayrıca, KLL'nin aksine MHL hücreleri CD23 ve CD11c eksprese etmez.

- **MHL'da CD5 ile birlikte B hücre antijenleri CD19, CD20, CD79a (+) tespit edilir. KLL'nin aksine MHL hücreleri CD23 ve CD11c eksprese etmez.**

MHL için t(11;14) (q13;q32) [siklin D1] tipiktir. MHL gelişimi sırasında t(11;14) (q13;q32) translokasyonu; bcl-1 geni (11q13) ile IgHV geni (14q32) yan yana gelmekte, bu şekilde BCL-1 upregülasyonu söz konusu olmaktadır. Bu translokasyon sonucunda, BCL-1 geni aktivasyonu nedeniyle siklin D1 proteininin aşırı miktarda sentezlenmesi, hücrelerin devamlı ve kontrolsüz olarak G1-S fazına girmesi ve sonuçta kontrolsüz hücre çoğalması söz konusu olmaktadır. Tablo 9'da KLL ve MHL özellikleri verilmiştir.

- MHL gelişimi sırasında t(11;14) (q13;q32) translokasyonu; bcl-1 geni (11q13) ile IgHV geni (14q32) yan yana gelmekte, bu şekilde BCL-1 upregülasyonu söz konusu olmaktadır.

Tablo 9. KLL ve MHL immunfenotipik özellikleri

	KLL	MHL
CD5	+	+
CD10	-	-
CD11c	+	-
CD23	+	-
Bcl-1(SiklinD1)	-	+

Foliküler lenfoma (FL)

FL sıklıkla ileri yaşlarda (60-70 yaş) görülür. Başvuru anında hastaların çoğunluğunda yaygın hastalık tespit edilir. En sık tutulan ektranodal organ kemik iliğidir. Hastalık genellikle lenf bezlerinde büyüme, splenomegali ve kemik iliği tutulumu ile birliktedir. Seyrek olarak epitrokleal ve popliteal bölgelerde lenfadenopatiler bulunabilir.

FL'da periferik kan tutulumu olabilir ve bu duruma lenfomanın lösemik fazı denilmektedir. Agresif hastalık ya da histolojik dönüşümün varlığına işaret eder. Lenf nodu biyopsisinde nodüler ya da diffüz küçük çentikli hücreler görülür.

FL hücreleri B hücre kökenlidir. B hücre yüzey antijenleri olan CD19, CD20 ve CD22 ekspresyonu yanı sıra sık olarak sIg ve CD10 ekspresyonu gösterirler fakat CD5, CD23, CD43 ve CD11c negatiftir. Bu immünfenotipik özellikler KLL'den ayırımında önemlidir. KLL hücrelerinin aksine sıklıkla yüksek oranda sIg'leri eksprese ederler. Anormal antiapoptotik BCL-2 gen ekspresyonu ve t(14;18) hastaların %70-80'inde görülebilir. FL'da ayrıca BCL-6 protein ekspresyonu da görülebilir. Tablo 10'da KLL ve FL'nın immunfenotipik özellikleri verilmiştir.

- **FL: Anormal antiapoptotik BCL-2 gen ekspresyonu ve t(14;18) hastaların %70-80'inde görülebilir.**

Tablo 10. KLL ve FL'nın immunfenotipik özellikleri

	Foliküler Lenfoma	KLL
CD5	-	+
CD10	+	-
CD11c	-	-
CD22	+	-
CD23	-	+
CD43	-	+
Yüzey Ig	+	-/+
t(14;18)	+	-

Lenfoplazmasitik lenfoma

Lenfoplazmasitoid lenfoma sıklıkla ileri yaşlarda, IgM tipi serum paraproteini ile karakterizedir. Dalak, lenf nodu ve kemik iliği tutulumu sıktır. Kanda görülen plazma hücrelerine benzeyen lenfositler hemen daima makroglobulinemili hastaların kemik iliğinde de görülür. Bunlar olgun çekirdekli, geniş bazofilik sitoplazmalı hücrelerdir. B lenfosit yüzey antijenleri CD19, CD20 ve CD24 (+) bulunur. KLL'deki B lenfositleri gibi sıklıkla CD5 ve CD11b antijenlerini eksprese ederler ancak CD10 ve/veya CD9 yüzey antijenleriyle ve lenfoplazmasitoid morfoloji ile KLL'den ayırt edilirler.

Plazma hücreli lösemi (PHL)

Periferik kanda %20'den fazla plazma hücresi ve/veya plazma hücre sayısının $>2,000/\text{mm}^3$ olmasıdır. Plazma hücresi morfolojisi ve yüzeylerinde tespit edilen CD38, PCA-1, CD56 ve CD85 antijenleri ile tanı konulur. Ayrıca CD19, CD20, CD24, CD72 ve HLA-DR ekspresyonu zayıf veya yoktur.

EVRELEME VE RİSK GRUPLARI

I. Rai ve Binet evreleme sistemleri

KLL evrelendirmesinde Rai ve Binet evreleme sistemleri kullanılmaktadır (Tablo 11 ve Tablo 13). Bu iki evreleme sistemi de USG, BT veya manyetik rezonans (MR) görüntüleme gerektirmez. Rai sınıflaması sonradan prognostik grupların sayısını beşten üçe indirecek şekilde değiştirilmiştir. Her iki sistem de ayrı klinik sonuçları olan üç ana prognostik grup tanımlanır.

- ☐ Rai ve Binet evreleme sistemleri USG, BT veya MR görüntüleme gerektirmezler.

Rai evreleme sisteminde düşük riskli grup, kanda ve/veya kemik iliğinde lösemi hücreleri bulunan lenfositozu olan hastalar olarak tanımlanır (Rai evre 0). Orta riskli grup lenfositoz, herhangi bir bölgede büyümüş lenf nodları ve splenomegali ve/veya hepatomegali (lenf nodları palpe edilebilir olsun veya olmasın) olan hastalar olarak tanımlanır (önceden Rai evre I veya evre II). Yüksek riskli grup ise, hastalığa bağlı anemisi (Hb 11 g/dL'den düşük) (önceden evre III) veya trombositopenisi (100×10^9 /L'den az) olan hastaları içerir (önceden evre IV).

Binet evreleme sistemi, çapı 1 cm'den büyük genişlemiş lenf nodlarının varlığı veya organomegali ile tanımlanan ilgili alanların sayısına ve anemi veya trombositopeni olup olmadığına dayanır.

Düşük Binet (A veya B) veya Rai (0-II) evresi olan ve asemptomatik hastalığı olan hastalar tedavi edilmemelidir çünkü erken evre hastalığı olan hastaların tedavisi şu ana kadar sağkalım yararı ile sonuçlanmamıştır.

- ☐ Erken evre (Binet A veya B veya Rai 0-II evre) ve asemptomatik hastalar tedavi edilmemelidir.
- ☐ Erken evre hastalığın tedavisi sağkalım yararı ile sonuçlanmamaktadır.

Tablo 11. Rai evreleme sistemi ve sağkalım süreleri

Rai Evre	Klinik Özellikler	Medyan Sağkalım
0	Lenfositoz (kan veya kemik iliği)	150 ay
I	Lenfositoz + lenfadenomegali	101 ay
II	Lenfositoz + splenomegali veya hepatomegali, +/- lenfadenomegali	71 ay
III	Lenfositoz + anemi (Hb<11 g/dL)	19 ay
IV	Lenfositoz +trombositopeni ($<100 \times 10^9$ /L) +/- anemi	19 ay

Tablo 12. Modifiye Rai evreleri

Risk grubu	Rai Evresi
Düşük	0
Orta	I-II
Yüksek	III-IV

Tablo 13. Binet evreleme sistemi

Binet evre	Tam kan sayımı	Tutulu alan sayısı*
A	Hb> 10g/dL, trombosit > 100 x 10 ⁹ /L	<3
B	Hb> 10g/dL, trombosit > 100 x 10 ⁹ /L	≥3
C	Hb<10g/dL veya trombosit <100 x 10 ⁹ /L	Önemsiz

Hb: hemoglobin

*Servikal, aksiller, inguinal bölge, dalak, karaciğer: Her biri ayrı birer lenfoid alan olarak sayılır.

II. KLL Uluslararası Prognostik İndeks

KLL tedavisindeki son gelişmeler nedeniyle, Rai ve Binet evreleme sistemleri, prognostik alt grupları ayırt etmede yetersiz kalmaktadır. Ek olarak, klinik aşamadan bağımsız olarak özellikle yukarıda açıklanan genetik ve kromozomal bozukluklardan bazıları gibi prognostik bilgi sağlayan çok sayıda potansiyel belirteç mevcuttur. Prognostik bilgiyi klinik olarak ilgili birkaç temel prognostik parametreye indirmek için klinik, biyolojik ve genetik bilgiyi birleştiren kapsamlı prognostik skorlar geliştirilmiştir. Bunlardan birisi KLL Uluslararası Prognostik İndeks'tir (KLL-IPI).

KLL-IPI beş bağımsız prognostik faktörün ağırlıklı derecelendirmesini kullanır: *TP53* delesyonu ve/veya mutasyonu (topluca *TP53* disfonksiyonu olarak adlandırılır), IgHV mutasyon durumu, serum β 2-mikroglobulin, klinik evre ve yaş.

KLL-IPI'nin prognostik değeri şu anda hedefe yönelik ajanların kullanımı için yeniden gözden geçirilmektedir. Şu anda en iyi prognostik skor, KLL-IPI'dir. KLL-IPI, beş yıllık farklı sağkalıma sahip dört grubu ayırır (Tablo 14 ve 15).

□ Mevcutta en iyi prognostik skor: KLL-IPI'dir.

Tablo 14. KLL-IPI evreleme sistemi

Prognostik Faktör	Puanlar
Del17p (FISH) veya TP53 mutasyonu	4
Mutasyonsuz IGHV	2
Serum $\beta 2M > 3,5$ mg/L	2
Rai evre I-IV/Binet B	1
Yaş >65 yıl	1

$\beta 2M$: $\beta 2$ -mikroglobulin; IGHV: İmmunglobulin ağır zincir

Tablo 15. KLL IPI evrelerine göre sağkalım süreleri

KLL IPI skoru	Risk grubu	5 yıllık TFS	5 yıllık OS
0-1	Düşük risk	%78	%93,2
2-3	Orta risk	%54	%79,3
4-6	Yüksek risk	%32	%63,3
7-10	Çok yüksek risk	%0	%23,3

TFS, tedavisiz sağkalım; OS, genel sağkalım

□ KLL-IPI skoru >6 olanlarda 5 yıllık sağkalım %23.

III. Erken Evre KLL için Uluslararası Prognostik Skor [IPS-E]

Erken evre asemptomatik hastalığı olan KLL hastalarında ilk tedaviye kadar geçen süreyi tahmin etmek için ise Erken Evre KLL Uluslararası Prognostik Skor [IPS-E] önerilmiştir. IPS-E’de üç ortak değişken, mutasyona uğramamış IghV geni, 15×10^9 /L’den yüksek mutlak lenfosit sayısı ve palpe edilebilen lenf nodlarının varlığı birleştirilmiştir. Tedavi başlangıcı için 5 yıllık kümülatif risk sırasıyla düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli hastalar için %8,4, %28,4 ve %61,2 olarak bildirilmiştir. IPS-E, erken evre KLL hastaları için yol göstericidir.

Tablo 16. Erken Evre KLL Uluslararası Prognostik Skor (IPS-E)

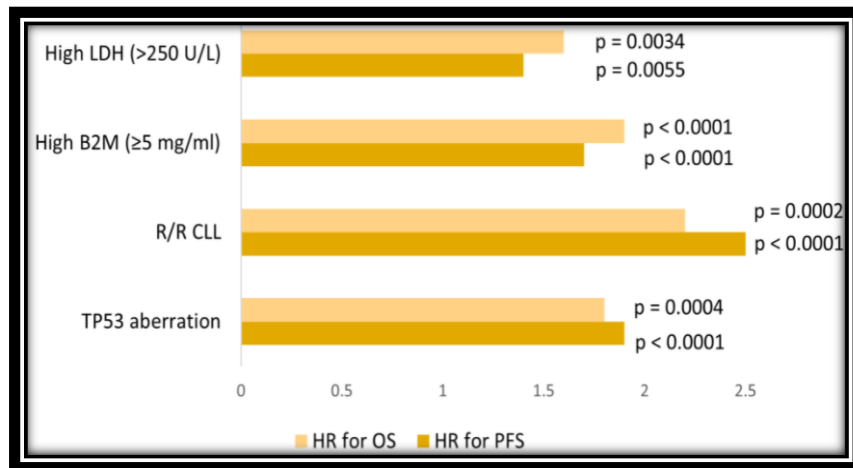
Parametreler	IPS-E skoru	Risk grubu	Tedavi başlama 5 yıllık risk
☐ Mutasyona uğramamış IgHV geni	0-1	Düşük risk	%8,4
☐ Lenfositoz ($>15 \times 10^9 /L$)	2	Orta risk	%28,4
☐ Lenfadenopati	3	Yüksek risk	%61,2

IV. İbrutinib ile tedavi edilen hastalarda prognostik skor

Ahn ve arkadaşları ibrutinib ile tedavi edilen KLL hastaları için bir prognostik araç oluşturmak için 4 faktör tanımlamıştır:

- 1) *TP53* anormalliği
- 2) Önceki tedavi (Dirençli, nüks, ilk tedavi)
- 3) Beta-2 mikroglobulin ≥ 5 mg/L
- 4) LDH > 250 U/L

Bu 4 faktör kullanılarak üç prognostik alt grup oluşturulmuştur. Yüksek, orta ve düşük risk grupları şeklinde 3 yıllık sağkalım oranları %63, %83 ve %93 olarak rapor edilmiştir (Tablo 17). Model, tedavi görmemiş ve nüks etmiş/dirençli kohortlar için ayrı ayrı uygulandığında önemini korumuştur. Richter dönüşümü, yüksek risk grubunda %17 oranında bildirilmiştir ancak düşük risk grubunda izlenmemiştir. Genel olarak bu 4 faktör, ibrutinib başarısızlığı riskini belirleyebilme kapasitesine sahiptir.

**Şekil 12.** İbrutinib ile tedavi edilen KLL hastalarında risk grupları

Tablo 17. İbrutinib ile tedavi edilen KLL hastalarında risk gruplarına göre sağkalım

Risk Grup	3 yıllık PFS (%)	p değeri	3 yıllık OS (%)	p değeri
Düşük (Risk skoru 0-1)	87	-	93	-
Orta (Risk skoru 2)	74	0.0010	83	0.0002
Yüksek (Risk skoru 3-4)	47	<0.0001	63	<0.0001

PFS, progresyonsuz sağkalım; OS, genel sağkalım; TP53 anormallliği, önceki tedavi (Dirençli, nüks, ilk tedavi), Beta-2 mikroglobulin ≥ 5 mg/L ve LDH > 250 U/L.

PROGNOZ ve PROGNOSTİK FAKTÖRLER

KLL insidansı son yirmi yılda sabit kalırken, mortalite oranı azalma eğilimindedir. 2021 yılında tüm kanser ölümlerinin %0,7'sini temsil eden 4.320 ölüme neden olduğu bildirilmektedir. KLL ile ilişkili ölüm oranı, yılda 100.000 erkek ve kadın için 1.1 idi. KLL'li hastaların 5 yıllık sağkalım oranı 1975'te %65 iken son yıllarda istikrarlı bir şekilde artarak 2021 yılında %87 olarak rapor edilmektedir.

Evre

KLL'de prognoz evreye göre değişim gösterir. Ortalama yaşam süresi 2 ile 10 yıl arasında değişmektedir. Erken evrede 10-20 yıl olan yaşam süresi ileri evre olgularda 2 yıla kadar düşmektedir. Binet ve Rai evrelemesindeki kriterler hastaların prognozunu belirlemektedir. Ancak erken evre olgularda bu prognostik belirleyicilerin bireysel prognozu belirlemede yetersiz kaldığı da bilinmektedir. Bu nedenle KLL'de hastalık evresinden bağımsız olarak prognozu belirleyen kriterler geliştirilmiştir. Evreleme dışında ciddi kilo kaybı, lenfosit sayısı ($>50.000/uL$), serum LDH ve ürik asit artışı, kemik iliğinde diffüz tutulum kötü prognoz kriterleridir. Bunların çoğu hastadaki tümör yükünü göstermektedir. Lenfosit sayısının ikiye katlanma süresinin 12 aydan kısa olması da kötü prognozu gösterir. Hipogammoglobulinemi sağ kalımı etkilememektedir.

Lösemik hücrelerinin ikilenme zamanı

B-KLL hücreleri yüksek mitoz indeksine sahip değildir. Düşük oranda siklin bağımlı kinaz inhibitör (CDKI) p27 eksprese ederler. Ancak bazı hücreler yüksek oranda p27 eksprese eder. Bu hastalarda lenfosit ikilenme zamanı ve sağkalım daha kısadır. Bir yıl içinde lenfosit sayısı sabit kalan olgular iyi prognoza sahipken, lenfosit sayısı ikiye katlananlarda ilerleyici

hastalık görülür. İkilenme zamanı 12 aydan kısa olanlarda ortalama sağkalım 5 yıldan az iken, 12 aydan uzun olanlarda ortalama sağkalım 10 yıldan daha uzundur.

- **KLL ikilenme zamanı 12 aydan kısa olanlarda ortalama sağkalım 5 yıldan kısadır.**

Kemik iliği histolojisi

Kemik iliği biyopsisinde nodüler, interstisyel, miks veya diffüz tutulum tesbit edilebilir. Diffüz tutulum, nodüler veya interstisyel tutulumla göre daha kötü prognoza sahiptir. Kemik iliği biyopsisi tutulum tipinin belirlenmesinde aspirasyondan daha üstündür. Bu nedenle tedavi öncesi kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. ZAP-70 gibi belirteçler prognoz belirlemede tutulum tipine göre daha önemlidir. Bu nedenle kemik iliği biyopsisi tutulumun ve sitopenilerin etyolojisini değerlendirmede faydalı ise de KLL hastalarının prognostik değerlendirilmesinin bir parçası olarak düşünülmemektedir.

- **Kemik iliği biyopsisinde nodüler, interstisyel, miks veya diffüz tutulum tespit edilebilir. Diffüz tutulum, nodüler veya interstisyel tutulumla göre daha kötü prognoza sahiptir.**

Lösemik hücre fenotipi

Atipik lenfosit morfolojisi kötü klinik seyir ile birliktelik gösterir. Periferik kandaki prolenfositlerin artışı da kötü prognozu gösterir. CD38 veya sadece yüzey IgM eksprese eden lösemik hücreleri olan hastalarda prognoz iyi değildir. İleri evre hastaların hücrelerinde CD11a ve CD18 ekspresyonu düşük olarak bulunmuştur ancak prognozla ilişkisi tam olarak gösterilememiştir.

- **CD38 veya sadece yüzey IgM eksprese eden lösemik hücreleri olan hastalarda prognoz iyi değildir.**

Genetik

Genetik bozukluklar önemli prognostik belirteçlerdir. 11q-, 13q-, +12 ve 17p-anomalileri için taze ya da parafin dokuda FISH çalışılabilir. Mantle hücreli lenfomanın KLL'den ayırımında t(11;14) kromozomal translokasyonunun FISH ile çalışılması yardımcı olabilir. CD38 ve/veya ZAP-70 ekspresyonunun değerlendirilmesinin mutasyon durumunu yansıttığı ileri sürülmektedir. ZAP-70'in değerlendirilmesi için ticari kitler bulunmaktadır ve çeşitli somatik gen mutasyonlarının yerine prognozu belirlemede faydalı olabilir.

Karyotip analizi

Anormal karyotipli hastaların yaşam süreleri, normal karyotipi olanlara göre daha kısadır. Trizomi 12 ile birlikte olan birçok anormallikler, yalnız başına trizomi 12 tespit edilenlerden daha kötü prognoza sahiptir. Tek sitogenetik anormallik olarak trizomi 12 tespit edilen hastalar normal karyotip veya 13q14'i içeren anormalilerden daha kötü prognoza sahiptir.

- ☐ **Tek sitogenetik anormallik olarak trizomi 12 tespit edilen hastalar normal karyotip veya 13q14'i içeren anormalilerden daha kötü prognoza sahiptir.**

IgVH gen mutasyon yokluğu

IgVH geninde somatik mutasyonun varlığı veya yokluğu klinik sonucu öngören önemli bir belirleyicidir. IgVH gen mutasyonu olmayan KLL'li hastalar, IgVH gen somatik mutasyon geçirenlere göre daha kötü prognoza sahiptir.

IgVH mutasyon durumuna bakılması başlangıç tedavisinin seçimi için önemlidir. Özellikle kemoimmünoterapi başlanması düşünüldüğünde önemlidir.

- ☐ **IgHV mutasyon durumuna bakılması başlangıç tedavisinin seçimi için önemlidir.**

Tablo 18. Genetik özelliklere göre sağkalım süreleri

	Genetik	Medyan Sağkalım (ay)
Interfaz FISH sitogenetik	13q-	133
	Trizomi 12	114
	Normal	111
	11q-	79
	17p-	32
IgHV mutasyon durumu	Mutasyonsuz	89
	Mutasyonlu	>152

FISH: floresan in situ hibridizasyon; IgHV: immunglobulin ağır zincir değişken bölgesi

ZAP-70 (zeta associated protein-70)

DNA mikroarray araştırmalarında IgVH gen mutasyonu olmayan KLL hücrelerinin IgVH gen somatik mutasyonu geçiren KLL hücrelerinden oldukça farklı gen ekspresyon özelliği izlenmiştir. DNA mikroarray çalışmalarında yaklaşık 30 farklı gen ekspresyonundan birinde protein tirozin kinaz ailesinin bir üyesi olan 70 kDA ağırlığında zeta associated protein (ZAP) kodlanmaktadır. IgVH mutasyon durumu ile ZAP-70 ekspresyonu arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir. ZAP-70 ekspresyon negatifliğinin IgVH gen somatik mutasyon durumu için özel bir belirteç olarak düşünülmektedir. ZAP-70 (+) olanlarda mutasyon olmamış IgVH zinciri bulunur. ZAP-70 hem prognoz hem de tedavi ihtiyacının tahmin edilmesinde yardımcı bir bulgudur. Yapılan bir çalışmada tanıdan tedaviye kadar geçen zaman, ZAP-70 pozitif hastalarda <6 ay iken, ZAP-70 (-) hastalarda >48 ay ($p<0.0001$) olarak bildirilmiştir.

- **ZAP-70 ekspresyon negatifliğinin IgVH gen somatik mutasyon durumu için özel bir belirteç olarak düşünülmektedir. ZAP-70 (+) olanlarda mutasyon olmamış IgVH zinciri bulunur.**

Serum faktörleri

Serum β 2-mikroglobulin, timidin kinaz (mitozu gösterir), solubl CD23, solubl vasküler hücre adezyon molekül-1 (sVCAM-1) veya CD27 pozitifliği/yüksekliği tümör progresyonu ve/veya tümör yükü ile ilişkili bulunmuştur.

Serum LDH düzeyi hızlı seyirli ve Richter Sendromu dönüşümü olan hastalarda yüksektir. Ayrıca, hızlı seyirli hastalarda T hücre fonksiyonlarında belirgin bozukluk ve serum IgA düzeylerinde belirgin azalma tespit edilebilir. Hiperkalsemi KLL'li hastalarda çok nadirdir ve Richter Sendromu dönüşümü olan hastalarda bulunabilir.

- ☐ Serum β 2-mikroglobulin, timidin kinaz, solubl CD23, sVCAM-1 veya CD27 pozitifliği/yüksekliği tümör progresyonu ve/veya tümör yükü ile ilişkili bulunmuştur.

Telomeraz aktivitesi

Kromozom telomerlerinde ilerleyici kısalma, tekrarlayan hücre bölünmeleri ile birlikte görülür. Ortalama telomer uzunlukları ve telomeraz aktivitesi KLL'de sağkalım ile ilişkilidir. Ortalama telomer uzunluğu telomeraz aktivitesi ile ters ilişki gösterir. Telomer uzunluğu 6 kb'dan daha kısa olan lösemik hücrelerde telomeraz aktivitesi yüksek, 6 kb'dan uzun olanlarda ise telomeraz aktivitesi düşüktür. Yüksek telomeraz aktivitesi olan lösemili hastalarda medyan sağkalım daha kısadır.

- ☐ Yüksek telomeraz aktivitesi olan lösemili hastalarda medyan sağkalım daha kısadır.

Tablo 19. KLL’de İyi ve Kötü Prognoz Belirteçleri

İyi Prognoz Belirteçleri
☐ Düşük Rai veya Binet klinik evresi
☐ Kemik iliğinde interstisiyel ya da noduler paternde lenfositik infiltrasyon
☐ Lenfosit ikilenme zamanı >12 ay
☐ CD38 negatifliği
☐ Mutasyonlu IgVH geni
☐ ZAP70 negatifliği (düşük seviyeler)
☐ Del13q14
Kötü Prognoz Belirteçleri
☐ Yüksek Rai veya Binet klinik evresi
☐ Kemik iliğinde diffüz paternde lenfositik infiltrasyon
☐ Lenfosit ikilenme zamanı <12 ay
☐ CD38 pozitifliği
☐ Mutasyonsuz IgVH geni
☐ ZAP70 pozitifliği (yüksek seviyeler)
☐ Del 11q23
☐ 17p-/p53 anormallikleri
☐ TP53 disfonksiyonu ya da artmış ekspresyonu
☐ TNF-alfa, beta 2 mikroglobulin, IL-6, IL-8, IL-10, LDH, VEGFR-2, CD20, CD52 yüksek seviyeleri

KLİNİK SEYİR

Birçok hastada önemli bir komplikasyon olmadan beklenen yaşam süresi 10 yıldan uzundur. Ancak, bazı hastalarda klinik hızlı seyredir ve tanıdan 1-2 yıl sonra ölüm görülebilir. Yaşlı KLL hastalarında başlıca ölüm nedeni, bu yaş grubundaki diğer hastalıklara bağlıdır.

- | |
|--|
| ☐ Yaşlı KLL hastalarında en sık ölüm nedeni komorbiditelere bağlıdır. |
|--|

Altmış yaşından genç KLL hastalarında ise ölüm nedeni sıklıkla hastalığın kendisi veya komplikasyonudur. Genellikle en sık ölüm nedeni enfeksiyonlardır. En sık enfeksiyon etkenleri gram negatif bakteriler, mantarlar, P. jiroveci, Mycobacterium tuberculosis ve virüslerdir. KLL hastalarının bir kısmında daha hızlı seyirli lenfoma/lösemilere dönüşüm ve solid kanser gelişimi görülebilir.

- ☐ **KLL hastalarında en sık ölüm nedeni enfeksiyonlardır.**

YANIT DEĞERLENDİRME

Belirli bir tedavi süresi boyunca tedavi gören hastalar için yanıt değerlendirmesi, tedavinin tamamlanmasından en az iki ay sonra yapılmalıdır. Devam eden tedaviler veya bir idame aşamasını içeren tedavi stratejileri alanlar için, yanıt değerlendirmesi, en az 2 aylık tedavi sonrası ek bir iyileşmenin görülmediği bir tedavi aşaması olarak tanımlanan "maksimum yanıt" elde edildikten en az iki ay sonra yapılmalıdır.

Kemoterapi verilen hastada tedavi cevabı çoğunlukla üçüncü kür sonrası değerlendirilir. Cevapsızlık düşünülüyorsa ikinci kür sonrası da değerlendirme yapılabilir.

KLL’de yanıt tanımlamaları Tablo 20’de verilmiştir.

- ☐ **Yanıt değerlendirmesi, tedavinin tamamlanmasından en az 2 ay sonra yapılmalıdır.**
- ☐ **Yanıt değerlendirmesi en az 2 aylık tedavi sonrası yapılmalıdır.**

Tablo 20a. KLL’de yanıt tanımlamaları

Yanıt Durumu	Tanım
Tam Yanıt	Aşağıdakilerin tümü: ☐ >1,5 cm çapında lenf nodunun olmaması ☐ Organomegali yok ☐ Absolü nötrofil sayısı $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ☐ Trombosit $> 100 \times 10^9/L$ ☐ Hemoglobin $> 11 \text{ g/dL}$ ☐ Absolü lenfosit sayısı $< 4 \times 10^9/L$ ☐ Kemik iliğinde nodüler lenfosit agregatlarının yokluğu ve morfolojik kriterlere ve immunhistokimyaya göre tipik KLL lenfositlerinin olmaması ve en azından yaşa göre normoselüler olması^a ☐ KLL’ye bağlı konstitüsyonel semptomların olmaması^b
Tam olmayan kemik iliği iyileşmesi olan tam yanıt	☐ Hastalığa bağlı olmayan muhtemelen ilaç toksisitesi ile ilişkili devam eden nötropeni, anemi veya trombositopeni dışında tam yanıt kriterlerinin sağlanması
Kısmi Yanıt	Aşağıdakilerden en az 2 tanesinin dokümente edilmesi: ☐ Periferik kan lenfosit sayısında tedavi öncesi değerine göre $\geq \%50$ azalma ☐ Tedavi öncesi lenfadenopatilerde herhangi bir lenf nodunda büyüme olmaksızın ya da yeni büyümüş lenf nodu çıkmaksızın $\geq \%50$ azalma. <1,5 cm lenf nodunda $< \%25$ artış anlamlı kabul edilmez. ☐ Tedavi öncesi organomegali varsa karaciğer ve / veya dalak boyutunda $\geq \%50$ azalma Ayrıca, aşağıdakilerden biri veya daha fazlası: ☐ Trombosit $> 100 \times 10^9 / L$ veya bazal değere göre $\geq \%50$ iyileşme ☐ Hemoglobin $> 11 \text{ g / dL}$ veya bazal değere göre $\geq \%50$ iyileşme (transfüzyon ya da eritropoietin desteği olmadan)

^aBu amaçla kemik iliğinde kalan KLL hücrelerinin değerlendirilmesi, akım sitometrisine dayalı değildir. Tam yanıt doğrulamak için kemik iliği biyopsisi gerekli olsa da yönetimi etkilemeyebileceğinden genel uygulamada her zaman önerilmez. Yukarıdaki klinik ve hematolojik parametreler bir tam yanıt ile uyumluysa ve klinisyen kemik iliği biyopsisi yapmamayı seçerse, belgelenen yanıt "kısmi remisyon" olabilir.

^bKonstitusyonel semptomlar arasında, altı ay içinde $\geq 10\%$ luk istemsiz kilo kaybı, iş veya olağan aktivitelere engel olan yorgunluk, ≥ 2 hafta boyunca $>38^{\circ}\text{C}$ üzerinde ateş veya >1 ay boyunca gece terlemeleri yer alır.

Tablo 20b. KLL’de yanıt tanımlamaları

Yanıt Durumu	Tanım
Nodüler kısmi yanıt	☐ Tam ya da kısmi yanıt elde edilen hastaların kemik iliği biyopsilerinde devam eden nodüller olması. ☐ Lenfoid agregatların immunhistokimyada KLL hücreleri olduğu doğrulanmalıdır.
Stabil Hastalık	Tam yanıt, kısmi yanıt veya progresif hastalık kriterlerini taşımayan hastalar.
Progresif Hastalık^c	Aşağıdakilerden biri veya daha fazlası: ☐ Yeni büyümüş lenf nodu ($>1,5$ cm), splenomegali, hepatomegali veya diğer organ infiltrasyonunun olması ☐ Daha önce $\geq 1,5$ cm olan tutulu bölgenin (örn, lenf nodu, dalak veya karaciğer) boyutunun $\geq 50\%$ artması ☐ Absolü lenfosit sayısı $\geq 5000/\text{mikroL}$ olanlarda periferik kandaki lenfosit sayısında $\geq 50\%$ artış olması^d ☐ Lenf nodu ya da diğer doku biyopsisinde dökümanite edilmiş Richter transformasyonu ☐ KLL nedenli nötropeni, anemi veya trombositopeni gelişmesi^e

^cYeni inhibitörlerle tedavi sırasında lenf nodu büyüklüğünde geçici artışlar meydana gelebilir ve progresif hastalık olarak kabul edilmemelidir.

^dLenfositoya neden olabilecek tedavilerle (örn., kinaz inhibitörleri) tedavi edilen hastalar için, kan lenfosit sayısındaki bir artış, tek başına, tümör yükünün arttığını göstermez, ancak lösemi hücrelerinin

lenfoid dokulardan yeniden dağılımını yansıtabilir. Bu gibi durumlarda, tek başına artmış lenfositöz, tedavi başarısızlığının veya ilerleyici hastalığın bir işareti değildir.

°Sitopeniler, uygulanan sitotoksik ajanlara bağlı olabileceğinden, aktif tedavi sırasında hastalığın ilerlemesini belirlemek için kullanılamaz. Tedavinin tamamlanmasından en az üç ay sonra ortaya çıkan ve kemik iliği biyopsisinde klonal KLL hücrelerinin infiltratının eşlik ettiği sitopeniler, hastalığın ilerlemesini tanımlamak için kullanılabilir. Progresyonu tanımlayan spesifik değerler, Hb seviyesinde 2 g/dL'den fazla veya 10 g/dL'in altına düşüş veya trombosit sayısında %50'den fazla bir azalma veya 100.000/microL'nin ($100 \times 10^9/L$) altına düşüş.

NÜKS ve DİRENÇLİ KLL TANIMLARI

Nüks hastalık

Tam yanıt veya kısmi yanıt elde edildikten en az 6 ay sonra progresyon olmasıdır. İlk tedavileri ile tekrar tedavi edilebilirler.

Yeniden aynı tedavi

Beklenen progresyonsuz sağkalımdan (PFS) daha uzun bir cevap varsa (CD 20 monoklonal antikor + klorambusil için > 1 yıl, FR veya BR immünokemoterapisi sonrası > 2 yıl, FCR kombine immünokemoterapisi > 3 yıl) o zaman aynı tedavi uygulanabilir.

Dirençli hastalık

Tam yanıt veya kısmi yanıt elde edilemeyen hastalarda en az 6 aylık tedavi sonrası hastalığın ilerlemesidir.

Pürin analoglarına yanıtsızlık, pürin analoglarına alınan yanıtın 6 aydan kısa sürmesi, kemoimmunoterapiye yanıtsızlık, kök hücre nakli sonrası 12 ay içinde progresyon ya da nüks durumunda prognoz oldukça kötü olup medyan sağkalım aylarla sınırlıdır.

- **Pürin analoglarına yanıtsızlık, pürin analoglarına alınan yanıtın 6 aydan kısa sürmesi, kemoimmunoterapiye yanıtsızlık, kök hücre nakli sonrası 12 ay içinde progresyon ya da nüks durumunda prognoz oldukça kötü olup medyan sağkalım aylarla sınırlıdır.**

Tanı Doğrulaması

KLL hastalarında doğrudan klinik olarak nüks veya ilerleyici hastalık teşhisi koymadan önce patolojik, sitogenetik ve moleküler çalışmalarla tanıyı doğrulamak gerekir. Hastalık diffüz büyük hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfomanın lösemik fazı ya da başka bir maligniteye

dönüşmüş olabilir.

KLL tedavisi ve izlemi süresince gelişen sitopenileri değerlendirmek için kemik iliği aspirasyon ve biyopsi örnekleme yapılmalıdır.

İlk tanı anında olduğu gibi nüks hastalarında da tedavi “aktif hastalık” olanlarda uygulanmalıdır.

☐ Nüks hastalarda da tedavi ‘aktif hastalık’ durumunda uygulanmalıdır.

☐ Sitopeni durumunda kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılmalıdır.

MİNİMAL KALINTI HASTALIK (MRD)

Minimal kalıntı hastalığı (MRD) negatifliği için akım sitometri ile immünolojik veya PCR gibi teknikler ile moleküler tam yanıtın gösterilmelidir.

Tedaviyi takiben MRD'yi ölçmek için yöntemler büyük ölçüde iki kategoriye ayrılır:

- 1) Multiparametre akım sitometrisine dayalı olanlar ve
- 2) KLL klonuyla ilişkili klonal olarak yeniden düzenlenmiş immünoglobülin genlerini ölçmek için genetik yöntemlere dayalı olanlar.

MRD'yi değerlendirme teknikleri kritik bir değerlendirmeden geçmiştir ve iyi bir şekilde standardize edilmiştir. Altı renkli akım sitometrisi, alele özgü oligonükleotid PCR veya ClonoSEQ gibi yüksek verimli immünsekanslama, 10.000 lökositte birden az KLL hücresine kadar güvenilir bir şekilde duyarlıdır.

MRD ölçüm yöntemleri:

- 1) Multiparametre akım sitometrisi
- 2) Klonal olarak yeniden düzenlenmiş immünoglobülin genlerini ölçen genetik testler

Teknolojilerin iyileştirilmesi ve uyumlu hale getirilmesi, tipik bir akım sitometrisi tabanlı tahlilin, altı belirteçten (yani CD19, CD20, CD5, CD43, CD79b ve CD81) oluşan bir çekirdek panel içerdiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, 10.000 lökosit başına birden az KLL

hücresi olan kan veya kemik iliğine sahip hastalar, saptanamayan MRD (MRD-negatif) remisyonuna sahip olarak tanımlanmaktadır. Periferik kanda bulunduğu kemik iliği saptanabilir KLL'ye sahip olacağından, genellikle bu değerlendirmeyi yapmak için periferik kan kullanılabilir. Bununla birlikte, periferik kanda daha etkin olup kemik iliğini yeterince temizleyemeyen tedavi rejimleri vardır (monoklonal antikorlar gibi). Bu nedenle, periferik kan MRD-neg bulunduğunda kemik iliği aspiratının da MRD-negatif olduğunu doğrulamak önemli olabilir.

- **10.000 lökosit başına birden az KLL hücresi olan kan veya kemik iliğine sahip hastalar, saptanamayan MRD (MRD-negatif) remisyonuna sahip olarak tanımlanmaktadır.**

- **Önce periferik kanda MRD değerlendirmesi yapılmalıdır; eğer negatifse o zaman kemik iliği değerlendirilmelidir.**

Her iki yöntemin de tedaviyi takiben $1/10^4$ olduğunda gelecekteki nüksü öngördüğü gösterilmiştir.

Retrospektif, tek merkezli bir analizde, 1996 ile 2007 arasında çeşitli tedavilerle en azından kısmi yanıt elde eden ve tedavinin sonunda bir kemik iliği incelemesi ile MRD değerlendirmesi yapılan 536 hasta sonuçları gözden geçirildi. MRD negatifliğinin, tedavi tipi ve basamağından ve hatta olumsuz sitogenetik dahil olmak üzere bilinen prognostik faktörlerinden bağımsız olarak hem PFS hem de genel sağkalım (OS) ile korele olduğu bildirilmiştir. Birinci basamak tedavi gören hastalarda 10 yıllık PFS MRD-negatif ve MRD-pozitif hastalar için sırasıyla %65'e karşı %10 ve 10 yıllık OS ise %70'e karşı %30 olarak rapor edilmiştir.

- **MRD negatifliği hastalıksız yaşam (DFS), PFS sürelerinde ve genel sağkalımda uzamaya yol açmaktadır.**

Tablo 21. KLL’de akım sitometri ve PCR kullanım özellikleri

KALİTATİF	KANTİTATİF
CD19/CD5 akım sitometri: ❖ Hastaların >%90’ında kullanılabilir. ❖ %1 - % 0.01 duyarlılık. ❖ Hızlı ve ucuz.	MRD akım sitometri: ❖ Hastaların >%95’inde kullanılabilir. ❖ %0.01 duyarlılık. ❖ Hızlıdır ancak taze malzeme kullanılmalıdır.
Konsensus primer PCR: ❖ En az bilgiyi sağlar. ❖ %1- % 0.01 duyarlılık. ❖ Ucuz.	Allele özgü oligonükleotit PCR: ❖ Hastaların %75-95’inde kullanılabilir. ❖ % 0.01 duyarlılık. ❖ Hastaya özgü primerleri geliştirmek için maliyet ve zaman gerektirir. ❖ Yavaşdır-sonuçları almak haftalar ister.

MRD değerlendirmelerinin önemi, Alman KLL Çalışma Grubu'nun (CLL8 ve CLL10) iki randomize çalışmasında tedavi edilen 554 hastada araştırılmıştır. PFS; MRD-negatif tam yanıt durumunda 61 ay iken MRD-negatif kısmi yanıt durumunda 54 ay bildirilmiştir. Yine PFS MRD-pozitif tam yanıt durumunda 35 ay iken MRD-pozitif kısmi yanıt durumunda 21 ay olarak gözlenmiştir. İlginç bir şekilde PFS, MRD-negatif tam yanıt ve MRD-negatif kısmi yanıt arasında önemli ölçüde farklılık göstermemiştir. Rezidüel lenfadenopatinin aksine, devam eden splenomegali, MRD-negatif kısmi yanıtli hastalarda sonucu etkilememiştir.

Tablo 22. Alman KLL Çalışma Grubu'nun (CLL8 ve CLL10) hastalarında MRD durumuna göre elde edilen PFS sonuçları

MRD durumu	Yanıt durumu	PFS
MRD-negatif	Tam yanıt	61 ay
	Kısmi yanıt	54 ay
MRD-pozitif	Tam yanıt	35 ay
	Kısmi yanıt	21 ay

MRD: minimal kalıntı hastalığı; PFS: progresyonsuz sağkalım

Allojenik hematopoetik hücre nakli (allo-HHT) sonrasında MRD'nin belirlenmesi, KLL hastalarında transplantasyon sonrası nüksü öngörmektedir. Bir çalışmada V ve J segment primerlerini kullanarak immünoglobulin ağır zincirinin (IGH) lokuslarını ve ardından yüksek verimli dizileme (HTS) kullanarak, milyon mononükleer hücre başına bir KLL hücresi tespit limiti ile nicelleştirmeyi sağlayan bir MRD nicelleştirme yöntemi kullanılmıştır. Bu IGH-HTS yaklaşımı kullanılarak, azaltılmış yoğunluklu allo-HHT uygulanan 40 KLL hastasından alınan 400'den fazla numunede MRD paternleri analiz edilmiştir. Dokuz hasta transplantasyon sonrası 12 ay içinde nüks etmiştir. Nakil sonrası 12. ayda remisyondaki 31 hastanın, MRD $<1/10^4$ olanlarda medyan 36 aylık takipte DFS %86 ve MRD $>1/10^4$ olanlarda %20 (nüks risk oranı: 9.0; %95 güven aralığı: 2.5-32; $p<0.0001$) tespit edilmiştir. Ek olarak, MRD allo-HHT sonrası 9, 18 ve 24 ay da dahil olmak üzere diğer zaman noktalarında nüksü öngörmeye başarılı bulunmuştur.

- **Klonal olarak yeniden düzenlenmiş immünoglobülin genlerini ölçen genetik testler ile MRD negatifliği allo-HHT sonrası DFS ve nüksü öngörmeye başarılıdır.**

KLL SÜREKLİ BİREYSEL RİSK ENDEKSİ (CIRI-KLL)

Sağkalım tahminleri için MRD verilerini kullanmaya yönelik bir yaklaşım, yakın zamanda Sürekli Bireyselleştirilmiş Risk İndeksi (CIRI) (Continuous Individualized Risk Index) ile önerilmiştir. CIRI, temel KLL-IPI ve tedavi seçimine dayalı olarak PFS ve OS'yi ve ayrıca geçici MRD veya nihai MRD gibi bilgileri tahmin edebilir. Algoritma yakın zamanda venetoklaks ve obinutuzumab ile sabit süreli tedavi için de test edilmiş ve onaylanmıştır.

CIRI, kemoimmünoterapi bağlamında MRD ölçümleri dahil olmak üzere zaman içinde çeşitli faktörleri entegre ederek hastalar için bireysel sonuç olasılıklarını dinamik olarak belirlemek için açıklanan bir Bayes istatistiksel uygulamasıdır.

Fischer ve arkadaşları, venetoklaks ile tedavi edilen hastaları da içeren bir CIRI-KLL geliştirmiştir. CLL8/10/11 randomize çalışmalarından (FC $\pm$ R, BR, Clb $\pm$ R/Obi, n = 699) bir set kullanılarak bir anahtar “önceki” parametreler seti oluşturulmuştur. Bunlar KLL-IPI (yaş, IgHV, TP53 del/mut, Binet/Rai ve β 2M), tedavi etkisi ve MRD seviyeleridir.

Venetoklaksın terapötik etkisi, yayımlanan MURANO Faz 3 araştırması verilerinden (Ven-R) alınmıştır. Daha sonra bu güncellenmiş CIRI modeli, PFS'yi tahmin etmek için CLL14 çalışmasındaki 432 hastadan oluşan bağımsız bir doğrulama setinde uygulanmıştır (Ven-Obi' e karşılık Clb-Obi) ve performansı diğer indekslerle karşılaştırılmıştır.

Sabit bir tedavi süresinin sonuna denk gelen tedaviyi takiben PFS'deki değişikliği yakalamak için, değiştirilmiş bir Bayes istatistik modelinde 18 ayda tek bir değişiklik noktasıyla parçalı orantılı tehlike modellemesi kullanılmıştır. Daha sonra Ven-Obi ile tedavi edilen hastalarda CIRI-CLL kalibrasyonu ve performansı yeniden değerlendirilmiştir.

Ven-Obi ile tedavi edilen hastalara önce KLL-IPI (daha önce kemoimmünoterapi için oluşturulmuş) uygulanmış ve çok yüksek ve düşük riskli hastaları karşılaştırırken önemli ölçüde daha kısa PFS ($p=0.007$) gözlemlenmiştir. Ven-Obi'den sonraki sonuçlar, yüksek ve orta riskli KLL-IPI grupları için önemli ölçüde farklılık göstermemiştir.

CLL14 doğrulama setinde CIRI prognostik değer için KLL-IPI ile karşılaştırılarak CIRI'nin KLL-IPI'yi iyileştirip iyileştirmediği test edilmiştir. CIRI, gözlemlenen ve tahmin edilen olay olasılıkları arasında $<7\%$ farkla iyi bir kalibrasyon göstermiştir. 3 yıllık PFS için CIRI yüksek, orta ve düşük risk grupları şeklinde bir risk sınıflandırmasına izin vermiştir. CLL14 doğrulama setinde, düşük CIRI riski olan hastalar en uzun PFS'ye sahip (3 yıllık PFS 77%) iken yüksek CIRI risk alt grubunda $9,4\%$ tespit edilmiştir.

- ☐ **Sürekli Bireyselleştirilmiş Risk İndeksi, sağkalım ve MRD durumunu tahmin edebilir.**

II. BÖLÜM

TEDAVİ

Erken evredeki olguların önemli bir kısmı tedavi gereksinimi olmadan uzun bir yaşam sürebilir. Bu nedenle KLL’de tedavi endikasyonu gelişmeyen hastalar sadece gözlenir, izlem sürecinde tedavi endikasyonlarından biri ya da daha fazlası gelişen hastalarda tedavi planlanır.

- ☐ **Tanı anında ya da nüks anında tedavi endikasyonu gelişmeyen hastalar sadece gözlenir.**

Tedavi, International Workshop on Chronic Lenfositik Lösemi (iwCLL) tarafından "aktif hastalık" olarak adlandırılan, hastalıkla ilgili aşağıdaki komplikasyonları olan hastalar için endikedir.

- ☐ **Klinik olarak aktif hastalığı olanlar tedavi edilirler.**

KLL tedavi endikasyonları (NCI-IWCLL, 2018)

Aşağıdaki “aktif hastalık” bulgularından en az birisinin varlığı

1) İlerleyici kemik iliği yetmezliği bulgularının varlığı

Anemi ve/veya trombositopeninin gelişmesi veya kötüleşmesi ile kendini gösteren ilerleyici kemik iliği yetmezliği kanıtı.

Hb <10 g/dL veya PLT<100.000/microL genellikle tedavi endikasyonları olarak kabul edilir (Rai evre III veya IV; Binet evre C).

Ancak PLT<100.000/microL bazı hastalarda uzun bir süre stabil kalabilir ve bu durum rutin olarak tedavi gerektirmez.

Otoimmün aracılı anemi veya trombositopeni, otoimmün sürece yönelik bir uygulama ile tedavi edilir; yetersiz bir yanıt varsa KLL'ye yönelik tedavi endikedir.

2) Masif (sol kosta sınırının ≥ 6 cm altında) veya ilerleyici veya semptomatik splenomegali

3) Masif (en uzun çapta ≥ 10 cm) veya ilerleyici veya semptomatik lenfadenopati

4) İlerleyici lenfositoz

İki aylık bir süre boyunca %50'den fazla artış veya <6 aylık lenfosit iki katına çıkma süresi (LDT) ile ilerleyici lenfositoz.

Başlangıç kan lenfosit sayıları <30.000/microL olan hastalar, LDT'yi belirlemek için daha uzun bir gözlem süresi gerektirebilir ve LDT'nin tedavi kararlarını etkileme olasılığı daha düşük olabilir.

Örneğin, tedaviyi başlatmaya karar vermede semptomları olmayan erken evre bir hastada 12 aydan kısa bir süre içinde beyaz hücre sayısının 10.000/mm³'ten 20.000'e iki katına çıkması, 75.000/mm³'ten 150.000/mm³'e hızla yükselmesi ile aynı ağırlığa sahip değildir.

5) Semptomatik veya fonksiyonel ektranodal tutulum (örn. deri, böbrek, akciğer, omurga)

6) Aşağıdakilerden herhangi biri veya birkaçı olarak tanımlanan konstutisyonel belirtiler:

- ❖ Önemli yorgunluk (ECOG PS≥2, olağan/rutin günlük aktiviteleri yerine getirememe)
- ❖ Enfeksiyon kanıtı olmaksızın ≥1 ay boyunca gece terlemeleri
- ❖ Son 6 ayda istemsiz ≥ %10 kilo kaybı
- ❖ Başka enfeksiyon kanıtı olmaksızın ≥2 hafta süren ateşler

☐ **Otoimmün aracı anemi veya trombositopeni, otoimmün sürece yönelik bir uygulama ile tedavi edilir; yetersiz bir yanıt varsa KLL'ye yönelik tedavi endikedir.**

Tedavi kararında önemli hatırlatmalar

Tedavi yalnızca hipogamaglobulinemi veya monoklonal veya oligoklonal paraproteinemi varlığı temelinde endike değildir.

Benzer şekilde, lenfositozun kendisi, aşırı olsa bile, hastalarda semptom yoksa ve yeterli kemik iliği işlevi varsa tedavi için kesin bir endikasyon değildir; bazı hastalarda yüksek lökosit sayıları olsa bile stabil, ilerleyici olmayan hastalık olabilir.

Bununla birlikte, aşırı lenfositoz (lökosit sayısı>200.000/mm³), artmış hiperviskozite sendromu riski ve buna bağlı komplikasyonlar (örn, geçici iskemik atak) ile ilişkili olabilir. Bu nedenle >200.000/mm³ lökosit sayısı ampirik eşiği, erken evre KLL'si olan, asemptomatik hastalarda tedavi için bir gösterge işlevi görebilir.

Prospektif klinik çalışmalar dışında, tedaviye ne zaman başlanacağına karar vermek için olumsuz prognostik özelliklerin (örn., ZAP-70, CD38, mutasyona uğramamış IgHV, genomik

anormallikler, gen mutasyonları) kullanılması için henüz erkendir. Klinik araştırmalarda doğrulanması gereklidir. Klinik araştırma kapsamı dışında rutin klinik pratikte kullanılmamalıdır.

- ☐ **KLL heterojen bir hastalıktır.**
- ☐ **Tanı konulduğu zaman her hastayı tedavi etmek gerekmemektedir.**
- ☐ **Belli alt tiplerinde tedavisiz yaşam süreleri normal popülasyonla benzerdir.**
- ☐ **Günümüzdeki mevcut edaviler küratif değildir (Allojenik HHT hariç)**
- ☐ **Erken tedavi ile geç tedavi arasında uzun dönem sağkalım bakımından anlamlı bir farklılık yoktur.**
- ☐ **KLL’de spontan regresyon görülebilir.**

Performans Durumu ve Komorbiditenin Değerlendirilmesi

KLL/SLL, esas olarak ileri yaş erişkinlerde teşhis edilir ve tanı anında medyan yaş 72'dir. Komorbiditeler ileri yaş hastalarda sıklıkla mevcuttur ve birden fazla komorbiditenin (≥ 2 komorbidite) varlığı, hastaların yaşından veya hastalık evresinden bağımsız olarak klinik sonucun bağımsız bir öngörücüsüdür.

- ☐ **Birden fazla komorbiditenin (≥ 2 komorbidite) varlığı, hastaların yaşından veya hastalık evresinden bağımsız olarak klinik sonucun bağımsız bir öngörücüsüdür.**

Çok değişkenli bir analizde, diğer prognostik faktörler ve tedavi için ayarlama yapıldıktan sonra, komorbidite bağımsız prognostik değerini korumuştur. Bu bulgular, tedavi seçiminden önce hasta yaşı ve performans durumuna ek olarak komorbiditelerin değerlendirilmesi ihtiyacının altını çizmektedir.

Kümülatif Hastalık Derecelendirme Ölçeği (CIRS), Charlson Komorbidite İndeksi ve NCI Komorbidite İndeksi, KLL hastalarında komorbiditeleri değerlendirmek için kullanılabilecek skorlama sistemlerinden bazılarıdır.

Kümülatif Hastalık Derecelendirme Ölçeği (CIRS)

Kümülatif hastalık derecelendirme ölçeği (CIRS), kreatinin klirensi (CrCl) ile kombinasyon halinde Alman KLL çalışma grubu (GCLLSG) tarafından klinik çalışmalara katılan hastaların genel uygunluğunu değerlendirmek için kullanıldı. CLL14 çalışmasında, önemli komorbiditeleri olan hastalar için uygunluk kriteri olarak 6'dan büyük CIRS skoru veya 70 mL/dk'dan az CrCl kullanıldı.

Hastalar performans durumlarına ve komorbiditelerinin varlığına veya yokluğuna göre üç gruba ayrılır:

- 1) Önemli komorbiditeleri olan frajil hastalar,
- 2) 65 yaş ve üstü hastalar veya önemli komorbiditeleri olan (CrCl <70 mL/dk) daha genç hastalar ve
- 3) Komorbiditeleri olmayan 65 yaşından küçük hastalar.

- ❖ CIRS, eş zamanlı hastalıkların genel yükünü değerlendirmek için kullanılan standardize bir yöntemdir.
- ❖ Klinik çalışmalarda, tedaviye uygunluğu belirlemek için kullanılmıştır.

Kümülatif hastalık derecelendirme ölçeği klinik çalışmalarda hastalarda eş zamanlı hastalıkların genel yükünü değerlendirmek ve dolayısıyla tedaviye uygunluğu belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. CIRS'de yer alan sistemler kalp, damar, hemopoietik, solunum, göz, kulak, burun, boğaz ve larenks, üst gastrointestinal sistem, alt gastrointestinal sistem, karaciğer, böbrek, ürogenital, kas ve bağ doku, nörolojik, endokrin, metabolik, meme ve psikiyatrik sistemlerdir. Bu 14 sistemde eş zamanlı hastalıkların etkisi 0 ila 4 arasında bir ölçek üzerinden değerlendirilmeye ve derecelendirilmeye çalışılır (Tablo 23).

KLL kaynaklı hastalık veya organ hasarı bu derecelendirme ölçeğine dahil değildir. Bir organ sisteminde iki veya daha fazla hastalık/bozukluk varsa, şiddeti en yüksek olan hastalık/bozukluk değerlendirilmelidir.

- ❖ 0: İlgili sistemi etkileyen sorun yok.
- ❖ 1: Mevcut hafif sorun ve geçmiş anlamlı sorun. Örneğin >5yıl süre önce kalp krizi.
- ❖ 2: Orta şiddetli sakatlık veya morbidite ve/veya birinci basamak tedavi ihtiyacı.
- ❖ 3: Şiddetli sorun ve/veya sabit ve anlamlı sakatlık ve/veya kronik sorunları kontrol altına alma zorluğu.

- ❖ 4: Aşırı derecede şiddetli sorun ve/veya ara tedavi ihtiyacı ve/veya organ yetmezliği ve/veya şiddetli fonksiyon bozukluğu.

Teorik olarak maksimum skor 56'dır. Yüksek CIRS skorları, toplam eş zamanlı hastalık yükünün daha yüksek olduğu anlamına gelir.

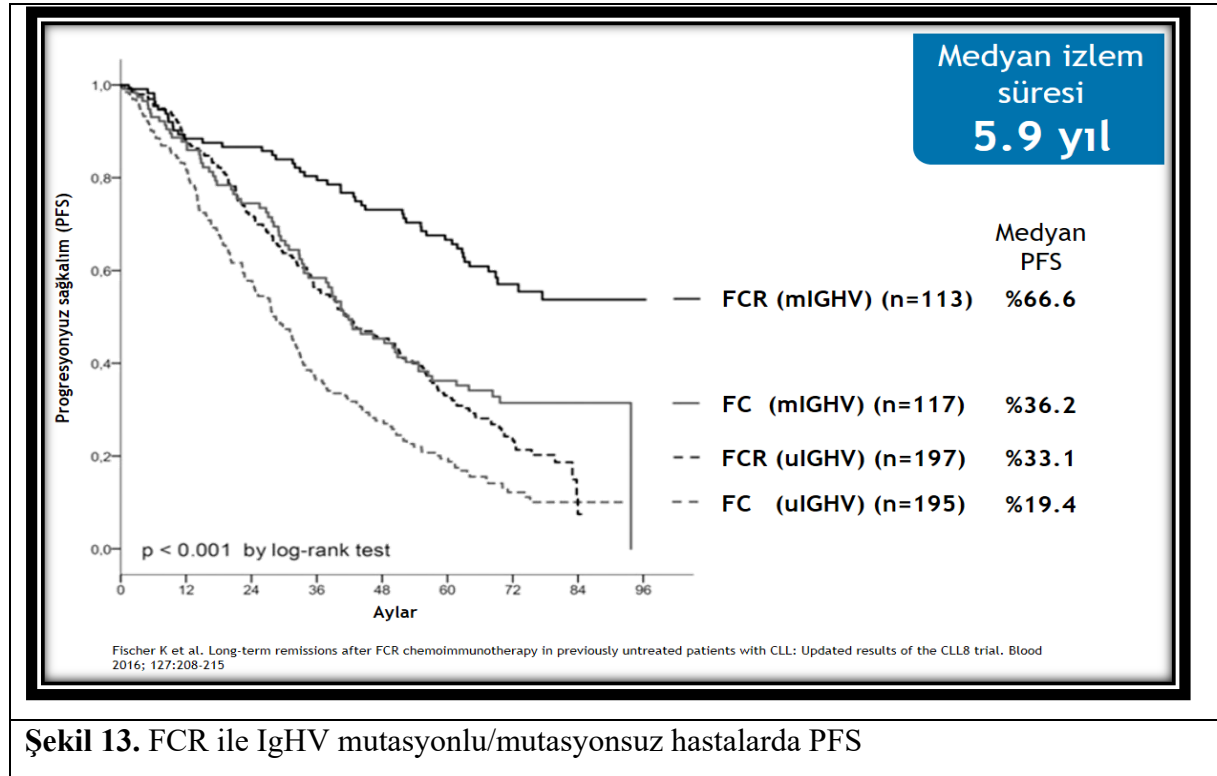
Tablo 23. KLL hastaları için kümülatif hastalık derecelendirme ölçeği (CIRS)

Kümülatif hastalık derecelendirme ölçeği (CIRS)	
Komorbidite derecelendirme stratejisi	
Organ etkilenmemiş	0=problem yok
Tedavi gerektiren veya gerektirmeyen hastalık/bozukluk, mükemmel prognoz, normal aktiviteye sahip hasta	1=hafif
Tedavi gerektiren hastalık/bozukluk, iyi prognoz, aktivite etkilenmiş	2=orta
Acil tedavi gerektiren hastalık/bozukluk, prognoz belirsiz, aktivitede belirgin kısıtlama	3=ağır
Hayatı tehdit eden hastalık/bozukluk, acil tedavi ihtiyacı, kötü prognoz	4=çok ağır
Aşağıdaki sistemlerin her birinde hastalığı/bozukluğu 1'den 4'e kadar bir ölçekte değerlendirin:	
Sistem	Skor
Kalp	
Kan basıncı	
Vasküler	
Respiratuar	
Göz/Kulak/Boğaz/Larenks	
Üst Gastrointestinal Sistem	
Alt Gastrointestinal Sistem	
Karaciğer	
Böbrek	
Genitoüriner	
Muskuloskeletal	
Endokrin/metabolik	
Nörolojik	
Psikiyatrik	
Total	

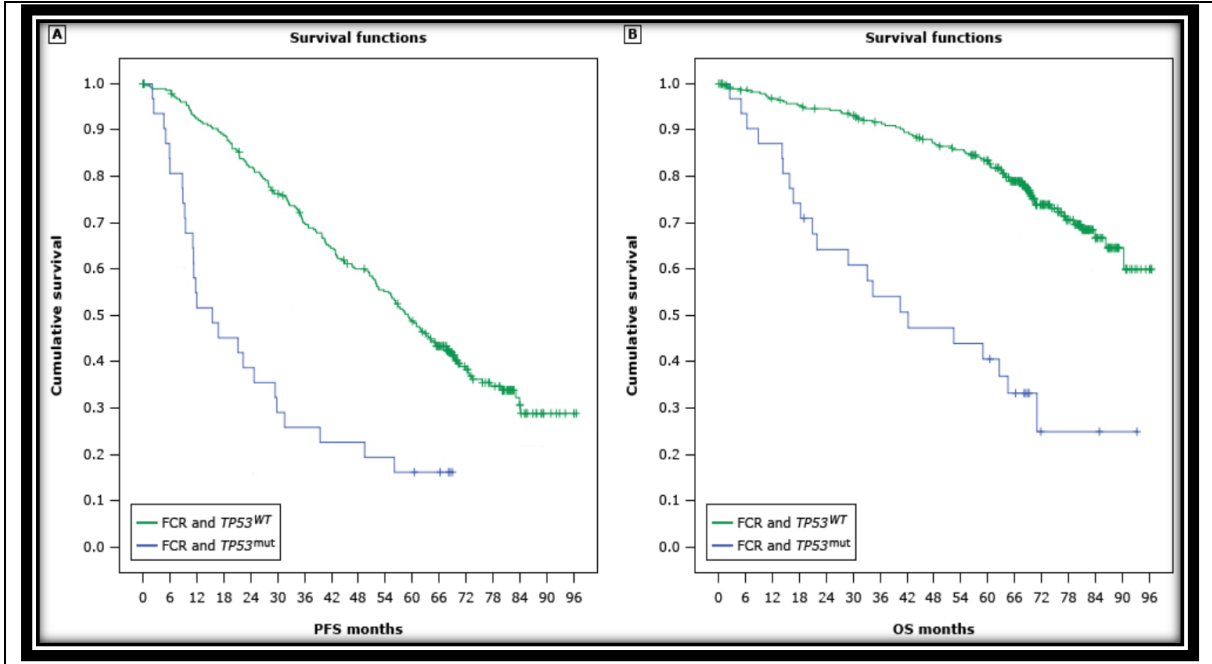
Genetik risk profili

Tedavi seçiminde hastanın del(17p) veya *TP53* veya IgHV mutasyon durumu varlığı çok önemlidir zira yapılan çalışmalarda del(17p) veya *TP53* mutasyonu olan veya IgHV mutasyonu olmayan hastalarda kemoimmunoterapilerin etkilerinin sınırlı olduğu gösterilmiştir. Şekil 13 ve 14'te FCR ile tedavi edilen hastaların *TP53* mutasyonu veya IgHV mutasyon durumu varlığına göre PFS süreleri verilmiştir.

- **Tedavi seçiminde hastanın del(17p) veya *TP53* veya IgHV mutasyon durumu varlığı çok önemlidir zira yapılan çalışmalarda del(17p) veya *TP53* mutasyonu olan veya IgHV mutasyonu olmayan hastalarda kemoimmunoterapilerin etkilerinin sınırlı olduğu gösterilmiştir.**



Şekil 13. FCR ile IgHV mutasyonlu/mutasyonsuz hastalarda PFS



Şekil 14. FCR ile tedavi edilen TP53+ KLL

KÜÇÜK LENFOSİTİK LENFOMA TEDAVİSİ

i. Lokalize küçük lenfositik lenfoma (SLL) tedavisi (Lugano evre I)

Lokorejyonel radyasyon tedavisi (RT; 24-30 Gy), semptomatik lokalize hastalığı olan hastalar için uygun bir indüksiyon tedavisidir. Nadiren hastalarda, RT kontrendike olabilir veya komorbiditelerin varlığı veya uzun süreli toksisite potansiyeli nedeniyle optimal olmayan bir tedavi olabilir. RT'den sonra ilerleyen lokalize SLL, aşağıda Lugano evre II-IV SLL'li hastalar için tanımlandığı şekilde tedavi edilmelidirler.

- ☐ Lokorejyonel radyasyon tedavisi (RT; 24-30 Gy), semptomatik lokalize hastalığı olan SLL hastaları için uygun bir indüksiyon tedavisidir.

- ☐ RT'den sonra ilerleyen lokalize SLL, Lugano evre II-IV SLL hastaları için tanımlandığı şekilde tedavi edilmelidirler.

ii.SLL (Lugano evre II–IV) veya KLL (Rai evre 0–IV) Tedavisi

Çoğu hastada erken evre hastalık indolen bir seyir izleyebilir ve bazılarında ise hızlı bir şekilde acil tedavi gerektiren ileri evreye ilerleyebilir.

Hastalık semptomlarının yokluğunda, evre II-IV SLL, düşük riskli KLL (Rai evre 0 veya Binet A) veya orta riskli KLL (Rai evre I-II veya Binet B) olan hastalar için “bekle ve gör” yaklaşımı genellikle uygundur ve semptomatik hale gelirlirse veya ilerleyici hastalık kanıtı gösterirlerse tedavi başlanması gerekir.

□ **Asemptomatik hastalar için “bekle ve gör” yaklaşımı uygundur.**

İleri evre veya yüksek riskli KLL'li (Rai evre III-IV veya Binet C) ilerleyici sitopenili hastalar tedavi gerektirir. Hafif, stabil sitopenisi olan seçilmiş hastalar gözlemlenmeye devam edebilir.

ERKEN EVRE KLL TEDAVİSİ

i. Erken evre asemptomatik KLL

Rai evresi <3 ve Binet evresi A ya da B ise tedavi verilmeden izlenir. Her 3 ayda bir klinik değerlendirme ve hemogram yapılır. 12 ayın sonunda hastalık aktif hale geçmez ise takip süreleri uzatılabilir.

Erken evre asemptomatik KLL (Rai evresi 1-2, Binet evresi A) hastaları içeren meta analizde (6 randomize çalışma) klorambusil temelli tedavinin erken başlanması ile ertelenmesi analiz edilmiştir. 10 yıllık OS %44'e karşılık %47 tespit edilmiştir ($p>0,05$).

□ **Asemptomatik erken evre hastalarda bekle-gör yaklaşımı ile tedavi başlanması arasında OS farklılığı tespit edilmemiştir.**

ii. Erken evre yüksek riskli KLL (Rai evre III-IV veya Binet C) hastaları

Erken evre yüksek riskli KLL hastalarında yapılan prospektif randomize Faz III çalışmada “bekle ve gör” yaklaşım ile karşılaştırıldığında R-FC ile yüksek genel yanıt oranı (ORR) (%93) ve anlamlı derecede daha uzun EFS ($p < 0.001$) elde edilmesine rağmen OS’de anlamlı bir uzama tespit edilmemiştir (5 yıllık OS: bekle ve gör için %80’e kıyasla FCR ile %83). Bu sonuçlar, erken evre yüksek riskli KLL’li seçilmiş hastalar için " bekle ve gör "ün uygun bir tedavi seçeneği olmaya devam ettiğini göstermektedir.

- ☐ Erken evre yüksek riskli hastada R-FC, ORR ve EFS oranlarını artırır ancak OS üzerine katkısı yoktur.

EŞLİK EDEN GENETİK ÖZELLİKLERE GÖRE KLL TEDAVİSİ

Tedaviye başlama endikasyonları olan hastalarda, hastanın yaşı, performans durumu ve del(17p) veya *TP53* mutasyonunun varlığı veya yokluğu tedavi seçeneklerini yönlendirmeye yardımcı olmalıdır.

Tedaviye başlamadan önce *TP53* mutasyon durumu ve del(17p) için FISH ile yeniden değerlendirme ve daha önce yapılmadıysa IgHV mutasyon durumuna bakılması (kemoimmünoterapi düşünüldüğünde başlangıç tedavisinin seçimi için önemlidir) önerilir. CpG ile uyarılan karyotipleme, özellikle hedeflenen ajanlarla tedavi için yüksek riskli hastaları belirlemek için yararlıdır.

- ☐ Tedaviye başlamadan önce *TP53* mutasyon durumu ve del(17p) için FISH ile yeniden değerlendirme ve daha önce yapılmadıysa IgHV mutasyon durumuna bakılması önerilir.

I. DEL (17P) veya *TP53* MUTASYONU OLMAYAN KLL TEDAVİSİ

A. BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ

Del 17p/ *TP53* mutasyonu olmayan hastada IgHV mutasyonu prognozu belirler. IgHV mutasyonu olmayan hastalar kötü prognostik özelliğe sahiptir. Del(17p) veya *TP53* mutasyonu olmayan KLL/SLL’de birinci basamak tedavide önerilen tedaviler Tablo 24’te özetlenmiştir.

Tablo 24. del(17p) veya *TP53* mutasyonu olmayan KLL/SLL’de birinci basamak tedavi

Del(17p) veya <i>TP53</i> Mutasyonu olmayan KLL/SLL	
Birinci Basamak Tedavi	
≥65 yaş hastalar veya önemli komorbiditeleri olan (CrCl <70 mL/dk) <65 yaş hastalar	Komorbiditeleri olmayan <65 yaş hastalar
<u>Tercih Edilen Tedaviler</u> ☐ Acalabrutinib ± obinutuzumab ☐ Venetoklaks + obinutuzumab ☐ Zanubrutinib ☐ İbrutinib	<u>Tercih Edilen Tedaviler</u> ☐ Acalabrutinib ± obinutuzumab ☐ Venetoklaks + obinutuzumab ☐ Zanubrutinib ☐ İbrutinib
<u>Diğer Önerilen Tedaviler</u> ☐ Bendamustin (1. Siklusa 70 mg/m², tolere edilebilirse 90 mg/m²) +antiCD20 MoAb ☐ Klorambusil+obinutuzumab ☐ Obinutuzumab ☐ Yüksek doz MP + rituksimab veya obinutuzumab ☐ İbrutinib+obinutuzumab ☐ Klorambusil ☐ Rituksimab	<u>Diğer Önerilen Tedaviler</u> ☐ Bendamustin +antiCD20 MoAb ☐ FCR (fludarabin, siklofosfamid, rituksimab) (IgHV mutasyonlu hastalarda tercih edilir) ☐ İbrutinib+rituksimab ☐ FR (fludarabin, rituksimab) * ☐ Yüksek doz MP + rituksimab veya obinutuzumab

*del(11q) içeren KLL için önerilmez. Del(11q) içeren KLL sonuçları, bir alkilleyici ajan içeren kemoimmünoterapi ile daha iyidir. MP: metil prednizolon; MoAb: monoklonal antikor

Aşağıda tedavi endikasyonu gelişen KLL hastalarında birinci basamak tedavisi ile ilgili yapılan bazı çalışmalar özetlenmiştir.

1. Acalabrutinib ± Obinutuzumab tedavisi

ELEVATE-TN çalışması

Acalabrutinib, ELEVATE-TN çalışmasının sonuçlarına göre tedavi edilmemiş ve nüks/dirençli KLL hastalarının tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır.

Acalabrutinib + obinutuzumab tedavisi ile klorambusil + obinutuzumaba tedavisine göre hem IgHV mutasyona uğramamış hem de IgHV mutasyonu olan KLL hastalarında PFS yararı tespit edilmiştir. Tahmini 2 yıllık OS oranları sırasıyla %95 ve %92 rapor edilmiştir. Hastalık progresyonu durumunda klorambusil + obinutuzumab kolundan acalabrutinib + obinutuzumab koluna çapraz geçiş yapılmasına rağmen, OS'de iyileşme yönünde bir eğilim tespit edilmiştir. Ancak OS avantajını doğrulamak için daha uzun süreli takibe ihtiyaç vardır.

- **Acalabrutinib + obinutuzumab tedavisi ile klorambusil + obinutuzumaba tedavisine göre hem IgHV mutasyona uğramamış hem de IgHV mutasyonu olan KLL hastalarında PFS yararı tespit edilmiştir.**

2. Venetoklaks + Obinutuzumab tedavisi

CLL14 çalışması

Obinutuzumab ile kombinasyon halinde venetoklaks, daha önce tedavi almamış ve nüks/refrakter KLL hastalarının tedavisi için FDA onayı almıştır.

CLL14 çalışmasında, mutasyona uğramış IgHV'li hastalar için tedavi grupları arasında PFS açısından bir fark izlenmemiştir. Tedavi sonu MRD negatiflik oranı, klorambusil + obinutuzumab ile karşılaştırıldığında venetoklaks + obinutuzumab kolunda anlamlı derecede daha yüksek bildirilmiştir. Ayrıca venetoklaks + obinutuzumab kolunda tedaviden 1 yıl sonra MRD pozitif duruma ilerleme oranı daha düşük tespit edilmiştir. CLL14 çalışması ile venetoklaks + obinutuzumab kombinasyonun etkinliği komorbiditeleri olan hastalarda (CIRS skoru >6 veya CrCl <70 mL/dk) test edilmiş olmaktadır.

- **Tedavi sonu MRD negatiflik oranı, klorambusil + obinutuzumab ile karşılaştırıldığında venetoklaks + obinutuzumab kolunda anlamlı derecede daha yüksek bildirilmiştir.**

3. İbrutinib tedavisi

RESONATE-2 çalışması

İbrutinib monoterapisi, del(17p) olmaksızın 65 yaş ve üzeri hastalarda birinci basamak tedavi olarak ibrutinib monoterapisinin etkinliğini belirleyen RESONATE-2 çalışmasının sonuçlarına dayalı olarak birinci basamak tedavi için onaylanmıştır.

Resonate-2 çalışmasında, 5 yıllık medyan takipten sonra, ibrutinib kolunda klorambusile kıyasla anlamlı derecede daha yüksek ORR ($p<0.0001$) ve önemli ölçüde daha uzun PFS oranı ($p<0.0001$) bildirilmiştir. Klorambusil kolunda hastalık progresyonundan sonra hastaların %57'sinin ibrutinib koluna geçmesine rağmen tahmini 5 yıllık OS oranı ibrutinib ile daha yüksek tespit edilmiştir.

Ibrutinib ayrıca yüksek riskli KLL hastalarında klorambusil ile karşılaştırıldığında PFS'yi iyileştirmekte ve del(11q) ve mutasyona uğramamış IgHV'si olan hastalarda 5 yıllık PFS oranları sırasıyla %79 ve %67 olarak bildirilmiştir.

□ **İbrutinib klorambusile kıyasla ORR, PFS ve OS yönünden daha üstündür.**

ECOG-ACRIN kanser araştırma grubu (E1912) çalışması, ibrutinib + rituksimabın, del(17p) /TP53 mutasyonu olmayan 70 yaş ve altındaki hastalarda, özellikle de mutasyona uğramamış IgHV'li hastalarda FCR'den daha etkili olduğunu göstermiştir.

□ **İbrutinib + rituksimab, mutasyona uğramamış IgHV'li hastalarda FCR'den daha etkili bulunmuştur.**

4. Diğer önerilen tedavi rejimleri

a. Bendamustin + Anti-CD20 Monoklonal Antikor tedavisi

CLL10 çalışması

CLL10 çalışmasında, del(17p) olmayan KLL hastalarında birinci basamak tedavi olarak BR ile FCR arasında PFS açısından 65 yaş üzeri hastalarda anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ancak, fiziksel olarak fit hastalarda FCR'nin PFS avantajı sağladığı bildirilmiştir. Şiddetli nötropeni ve enfeksiyon insidansı, özellikle 65 yaş üzeri hastalarda FCR kolunda daha yüksek gözlenmiştir. CLL10 çalışmasının güncellenmiş sonuçlarında BR'nin sekonder AML veya MDS riskinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. 58 aylık medyan takipten sonra, sekonder AML ve MDS insidansı FCR kolunda (>65 yaş hastalar için %7 ve <65 yaş hastalar için %3) BR'ye göre (yaşlı ve genç hastalar için %1) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

CLL10 çalışması

- ☐ BR ile FCR kıyaslaması
- ☐ 65 yaş üzerinde sağkalım farklılığı yok
- ☐ 65 yaş üzerinde FCR daha toksik
- ☐ FCR, Fit hastalarda PFS avantajına sahip
- ☐ Sekonder AML/MDS riski FCR ile daha yüksek

b. Klorambusil + Obinutuzumab tedavisi**CLL11 çalışması**

CLL11 çalışması, del(17p) veya *TP53* mutasyonu olmayan yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda klorambusil + obinutuzumabın, klorambusil + rituksimab'dan daha üstün olduğunu ortaya koymuştur.

CLL11 çalışması

- ☐ Yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda klorambusil + obinutuzumab kombinasyonu klorambusil + rituksimab'dan daha etkilidir.

c. Fludarabin, Siklofosamid ve Rituksimab (FCR) tedavisi

FCR rejimi daha önce tedavi almamış KLL hastalarının bu spesifik alt grubunda daha yüksek yanıt oranları ve OS sebep olmaktadır. Bu nedenle komorbiditesi olmayan 65 yaş altı IgHV mutasyonu olan KLL hastalarında tercih edilen birinci basamak tedavi seçeneğidir.

E1912 çalışmasında del(17p)/*TP53* mutasyonu olmayan 70 yaş ve altındaki hastalarda ibrutinib + rituksimab kombinasyonu FCR'den daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Fludarabinin oral formülasyonu, en az bir standart alkilleyici ajan içeren rejimle tedavi sırasında veya sonrasında yanıt vermeyen veya tedaviden sonra ilerleyen KLL hastalarının tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Bununla birlikte, intravenöz fludarabin ile karşılaştırıldığında oral formülasyonun etkinliği ve güvenliği ileriye dönük randomize çalışmalarda belirlenmemiştir.

d. Fludarabin + Rituksimab tedavisi

Fludarabin + rituksimab (FR), önemli komorbiditesi olmayan 65 yaşından küçük hastalar için bir tedavi seçeneğidir. Del(11q) pozitif KLL hastalarında alkilleyici bir ajan içeren

kemoimmünoterapi sonuçları daha iyi bildirilmiştir. Bu nedenle, del(11q) içeren KLL olgularında FR kombinasyonu önerilmez.

- ☐ **Del(11q) pozitif KLL hastalarında alkilleyici ajan içeren kemoimmünoterapi önerilir; FR önerilmez.**

e. Yüksek doz steroid + Rituksimab tedavisi

Yüksek doz metil prednizolon (HDMP) + rituksimab kombinasyonu daha düşük miyelosupresyon riskine sahiptir. Özellikle otoimmün hemolitik anemili ve immun trombositopenili hastalarda etkilidir. Otoimmün durumlar dışında bile steroidler tek ajan olarak hastalığı geçici süre kontrol altına alabilir.

f. İbrutinib + Rituksimab veya Obinutuzumab tedavisi

İLLUMINATE çalışması, ibrutinib + obinutuzumab kombinasyonunun 65 yaş üzeri hastalarda ve 65 yaş altı olup komorbiditesi olan hastalarda klorambusil + obinutuzumab'dan daha etkili birinci basamak tedavi olduğunu göstermiştir (medyan yaş 71; ibrutinib + obinutuzumab, n = 113; klorambusil + obinutuzumab, n = 116).

İLLUMINATE çalışması

- ☐ **65 yaş üzeri hastalarda ve 65 yaş altı olup komorbiditesi olan hastalarda ibrutinib + obinutuzumab kombinasyonu klorambusil + obinutuzumab'dan daha etkilidir.**

Yakın tarihli Faz III randomize çalışma sonuçları (Kuzey Amerika Birliği Gruplar Arası Çalışması), ibrutinib+rituksimab kombinasyonunun BR kemoimmünoterapisinden daha etkili olduğunu bildirmiştir.

E1912 çalışması, del (17p)/TP53 mutasyonu olmayan 70 yaş veya altındaki hastalarda, özellikle mutasyona uğramamış IgHV'si olan hastalarda ibrutinib + rituksimab kombinasyonunun FCR'den daha etkili olduğunu bildirmiştir.

- **Mutasyona uğramamış IgHV'si olan hastalarda ibrutinib + rituksimab kombinasyonu FCR'den daha etkili bulunmuştur.**

İki randomize çalışma sonuçlarına bakıldığında rituksimabın ibrutinibe eklenmesi ile ilave bir fayda gösterilememiştir. Kuzey Amerika Birliği Gruplar Arası Çalışmasında (A041202), ibrutinib + rituksimab ve ibrutinib monoterapisi için tahmini 2 yıllık PFS oranları sırasıyla %88 ve %87 olarak bildirilmiştir ($p=0.49$). Yüksek risk KLL'li 208 hasta (tedavi almamış KLL'li 27 hasta) ile yapılan tek merkezli randomize bir çalışmada, 36 aylık medyan takipte, ibrutinib+ rituksimab ve ibrutinib için PFS oranları sırasıyla %86 ve %87 olarak bildirilmiştir ($p>0.5$).

- **Ritüksimabın ibrutinibe eklenmesi, ibrutinib monoterapisine kıyasla klinik sonuçlarda bir iyileşme göstermemiştir.**

İbrutinib ile ibrutinib + obinutuzumabı karşılaştıran henüz randomize bir klinik çalışma yoktur.

İbrutinib + rituksimab veya obinutuzumabı değerlendiren yukarıda belirtilen randomize klinik çalışmalarda, ibrutinib hastalık progresyonuna kadar sürekli olarak verilmiştir ve obinutuzumab veya rituksimab, kombinasyon koluna sadece ilk 6 kür için eklenmiştir. Daha uzun PFS nedeni olarak tedavinin ilk 6 ayında bir anti-CD20 mAb'nin (rituksimab veya obinutuzumab) katkısından ziyade ibrutinib ile sürekli tedavinin sonucu olduğu yönünde fikir birliği vardır.

g. Rituximab, Obinutuzumab veya Klorambusil ile monoterapi

Çok sayıda randomize çalışma, klorambusil veya rituksimab veya obinutuzumab içeren kombinasyon rejimleri için bu ajanlardan herhangi biri ile yapılan monoterapiye kıyasla bir sağkalım avantajı göstermiştir, diğer yandan bu ajanlardan herhangi biri ile monoterapi, komorbid durumları olan kırılğan hastalarda bile etkili bir birinci basamak tedavi değildir. Bununla birlikte, olumlu tolere edilebilirlik profili nedeniyle, rituksimab veya obinutuzumab veya klorambusil ile monoterapi, çok kırılğan hastaların küçük bir kısmı veya önemli komorbiditeleri olan veya daha yoğun rejimlerin uygulanamadığı 65 yaş ve üzeri hastalarda bir tedavi seçeneği olabilir.

B. BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ SONRASI İDAME TEDAVİ

BTK inhibitörleri (ibrutinib, acalabrutinib veya zanubrutinib) alan, yanıt veren hastalığı olan hastalarda ibrutinib, zanubrutinib veya acalabrutinibe hastalık progresyonuna kadar devam edilmesi önerilir.

- ☐ **BTK inhibitörleri (ibrutinib, acalabrutinib veya zanubrutinib) hastalık progresyonuna kadar devam edilmelidir.**

Birinci basamak kemoimmünoterapiye veya sabit süreli hedefe yönelik tedaviye (venetoklaks+ obinutuzumab) yanıt alınan hastalarda gözlem (yeniden tedavi endikasyonlarına kadar) önerilir.

- ☐ **Birinci basamak kemoimmünoterapi veya venetoklaks + obinutuzumab sonrası idame tedavisi önerilmemektedir.**

C. İKİNCİ VEYA SONRAKİ BASAMAKLARDA TEDAVİ

Del(17p) veya *TP53* Mutasyonu olmayan KLL/SLL hastalarında birinci basamak tedavi sonrası relaps olan ve tedavi endikasyonu gelişen hastalardaki tedavi seçenekleri Tablo 25’te verilmiştir.

I. Tercih Edilen Tedavi Rejimleri

1. Acalabrutinib tedavisi

Acalabrutinib, ibrutinib intoleransı olan hastaların tedavisinde de etkilidir. İbrutinib intoleransı olan 33 hastadan oluşan bir kohortta, medyan 19 aylık takipten sonra, ORR (lenfositozlu PR dahil) %76 bildirilmiştir ve medyan PFS’e ulaşamamıştır. Tahmini 1 yıllık ve 2 yıllık PFS oranları sırasıyla %83 ve %75 olarak rapor edilmiştir

- ☐ **Acalabrutinib, ibrutinib intoleransı olan hastaların tedavisinde de etkilidir.**

Tablo 25. del(17p) veya *TP53* mutasyonu olmayan KLL/SLL’de ikinci veya üçüncü basamak tedavi

Del(17p) veya <i>TP53</i> Mutasyonu olmayan KLL/SLL
İkinci veya üçüncü basamak tedavi
<u>Tercih Edilen Tedaviler</u> ☐ Acalabrutinib ☐ Venetoklaks + obinutuzumab ☐ Zanubrutinib
<u>Diğer Önerilen Tedaviler</u> ☐ İbrutinib ☐ Venetoklaks
BTKİ veya Venetoklaks Bazlı Tedavi Sonrası Relaps Refrakter Hastalarda Tedavi
☐ Duvelisib ☐ İdelalisib ± rituksimab ☐ Bendamustin (1. Siklusta 70 mg/m², tolere edilebilirse 90 mg/m²) +antiCD20 MoAb ☐ FCR ☐ Lenalidomid ± rituksimab ☐ Obinutuzumab ☐ Yüksek doz metil prednizolon + rituksimab veya obinutuzumab

2. İdelalisib tedavisi

İdelalisib ve rituksimab (IdR) tedavisi

Komorbiditelerin (CrCl <60 mL/dk ile ölçülen renal fonksiyon bozukluğu, derece ≥ 3 nötropeni, önceki sitotoksik ajanlarla tedavinin miyelotoksik etkilerinden kaynaklanan trombositopeni) varlığı nedeniyle rituksimab monoterapisinin uygun olduğu düşünülen nüks/refrakter KLL hastaları için İdelalisib + rituksimab (IdR) kombinasyonu uygun bir tedavi seçeneği olabilir.

- ☐ **Komorbiditesi olan nüks/dirençli olgularda idelalisib + rituksimab kombinasyonu bir seçenek olabilir.**

Klinisyenler, nüks/dirençli KLL hastalarında enfeksiyon risk artışının farkında olmalıdır. İdelalisib alan hastalar için herpes simpleks virüsü (HSV), pneumocystis jirovecii pnömonisi (PJP) ve sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonu için anti-enfektif profilaksi önerilir. Daha önce tedavi almamış KLL'de idelalisib ile görülen enfeksiyona bağlı toksisite ve ölümler nedeniyle, birinci basamak tedavide kullanılması önerilmemektedir.

- **Daha önce tedavi almamış KLL'de idelalisib ile görülen enfeksiyona bağlı toksisite ve ölümler nedeniyle, birinci basamak tedavide kullanılması önerilmemektedir.**

3.Diğer Önerilen Tedavi Rejimleri

Aşağıdaki rejimler, hastanın yaşı veya komorbiditeleri ne olursa olsun, nüks/dirençli hastalık tedavisi için bir seçenek olabilir.

- Alemtuzumab ± rituksimab
- Bendamustin ve rituksimab ± idelalisib veya ibrutinib
- Yüksek doz metilprednizolon + rituksimab
- İdealalisib
- Lenalidomid ± rituksimab
- Obinutuzumab veya ofatumumab
- Venetoklaks
- Zanubrutinib (diğer BTKi'lere karşı intoleransı veya kontrendikasyonu olan hastalarda)
- Ofatumumab + FC tedavisi
- FCR ve PCR tedavisi
- Azaltılmış doz FCR veya PCR tedavisi

FCR ve PCR tedavisi

FCR ve PCR, önemli komorbiditeleri olmayan <65 yaş altı nüks/dirençli hastalık tedavisi için bir seçenek olabilir.

Azaltılmış doz FCR veya PCR tedavisi

Önemli komorbiditeleri olan frajil hastalarda ve belirgin komorbiditeleri olan ≥65 yaş veya daha genç hastalarda azaltılmış doz FCR veya PCR kullanılabilir.

Ofatumumab + FC tedavisi

FC + ofatumumab, nüks KLL hastalarının tedavisi için onaylanmıştır. Önemli komorbiditeleri olmayan 65 yaş altı hastalarda nüks/dirençli hastalık tedavisi için bir seçenek olabilir.

Alemtuzumab ± rituksimab tedavisi

Alemtuzumab + rituksimab kombinasyonu alemtuzumab monoterapisi ile gözlenenden daha yüksek bir toplam yanıtı sebep olmaktadır. Yanıt oranları bakımından fludarabine duyarlı ve fludarabin refrakter hastalık arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Miyelosupresyon ve enfeksiyonlar en yaygın derece 3-4 toksisitelerdir.

Dirençli KLL hastalarında bulky lenfadenopatinin alemtuzumab monoterapisine iyi yanıt vermediği bilinmelidir.

Bendamustin ve rituksimab tedavisi

Bendamustin ve rituksimab (BR) rejimi fludarabin refrakter olgularda etkindir. Prospektif randomize Faz III çalışmada BR'ye idelalisib veya ibrutinib eklenmesinin, nüks veya dirençli KLL hastalarında PFS'yi önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir.

- ☐ **BR'ye ibrutinib eklenmesi, nüks/dirençli KLL hastalarında PFS uzatmaktadır.**

Yüksek doz steroid (HDMP) + rituksimab tedavisi

Yüksek doz metilprednizolon (HDMP) + rituksimab, hastaların yaklaşık %30'unda enfeksiyöz komplikasyonlarla (fırsatçı mantar enfeksiyonları dahil) ilişkili olmasına rağmen, önceden ağır şekilde tedavi edilmiş KLL'li hastalarda da (fludarabine refrakter hastalık dahil) etkilidir. Uygun antienfektif profilaksi ve enfeksiyonların erken belirtileri için yakın izlem gereklidir.

- ☐ **Yüksek doz metilprednizolon olguların %30'unda enfeksiyöz komplikasyonlarla ilişkilidir. Profilaksi yapılmalıdır.**
- ☐ **Nüks/refrakter hastalıkta da etkilidir.**

Lenalidomid $\pm$ rituksimab tedavisi

Lenalidomid $\pm$ rituksimab, nüks/refrakter hastalıkta da etkindir. Ancak, fludarabine dirençli hasta alt grubunda lenalidomid + rituksimab kombinasyonu ile OS oranı fludarabine duyarlı hasta alt grubu ile karşılaştırıldığında daha düşüktür.

Idelalisib monoterapisi

Idelalisib monoterapisi, nüks/refrakter KLL’de klinik aktiviteye sahiptir. Klinisyenler, nüks/dirençli KLL hastalarında artan enfeksiyon riskinin farkında olmalıdır ve idelalisib kullanan hastaların anti-enfektif profilaksi alması önerilir.

Ofatumumab monoterapisi

Ofatumumab monoterapisinin, bulky lenfadenopati (>5 cm) fludarabine dirençli KLL hastalarında aktif olduğu gösterilmiştir. Ayrıca daha önce rituksimab maruziyeti olan hastalarda da etkili ve iyi tolere edilmiştir.

Venetoklaks monoterapisi

Venetoklaks monoterapisi, ibrutinib veya idelalisib tedavisi sonrası nüks veya refrakter hastalık gelişimi durumunda umut verici aktivite göstermektedir.

Zanubrutinib monoterapisi

Zanubrutinibin, nüks/refrakter KLL hastalarında aktif olduğu gösterilmiştir. Nüks/refrakter B hücre malignitesi olan hastalarda yapılan Faz I çalışmada, zanubrutinibin, atriyal fibrilasyon ve majör kanama dahil olmak üzere düşük toksisite insidansına sahip olduğu bildirilmiştir. Nüks/refrakter KLL’li 56 hastadan oluşan bir kohortta %95’lik ORR (%80 PR) ile sonuçlanmıştır. Zanubrutinib, diğer BTKi’ye karşı intoleransı veya kontrendikasyonu olan hastalar için uygun bir tedavi seçeneği olabilir. Devam eden bir faz III çalışmada nüks/dirençli KLL hastalarında zanubrutinib ve ibrutinib tedavileri karşılaştırılmaktadır.

D. İKİNCİ BASAMAK TEDAVİSİ SONRASI İDAME TEDAVİ

Ofatumumab veya lenalidomid idame tedavisi

Faz III randomize çalışmaların (PROLONG çalışması ve CONTINUUM çalışması) sonuçlarına göre ikinci basamak kemoimmünoterapiden sonra tam yanıt veya kısmi yanıt olan hastalarda ofatumumab idamesi veya lenalidomid idamesi uygulanabilir.

- ☐ **İkinci basamak sonrası yanıt alınan olgularda ofatumumab veya lenalidomid idamesi uygulanabilir.**

II. DEL (17P) veya TP53 MUTASYONU OLAN KLL TEDAVİSİ

A. BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ

Del(17p) KLL hastalarının hemen daima uygun bir klinik araştırmaya dahil olmaları önerilir. Klinik bir araştırmanın yokluğunda ise bu hasta grubunda kemoimmunoterapinin etkinliğinin sınırlı olduğunun bilinmesi gerekir. Del (17p) KLL'de venetoklaks + obinutuzumab ve BTK inhibitörleri (acalabrutinib, zanubrutinib, ibrutinib) tedavilerinin etkinliği kemoimmunotepilerden daha yüksektir. Bu nedenle bu tedaviler için bir kontrendikasyon olmadığı sürece en iyi seçenek hedefe yönelik ajanların kullanıldığı tedavilerdir. Del(17p) veya TP53 mutasyonu olan KLL/SLL'de birinci basamak tedavide önerilen rejimler Tablo 26'da özetlenmiştir.

Tablo 26. del(17p) veya TP53 mutasyonu olan KLL/SLL'de birinci basamak tedavi

Del (17p) veya TP53 Mutasyonu olan KLL/SLL	
Birinci Basamak Tedavi	
<u>Tercih Edilen Tedaviler</u>	<u>Diğer Önerilen Tedaviler</u>
❖ Venetoklaks + obinutuzumab ❖ Acalabrutinib ± obinutuzumab ❖ Zanubrutinib ❖ İbrutinib	❖ Alemtuzumab ± rituksimab ❖ Duvelisib ❖ Yüksek doz MP + rituksimab ❖ Obinutuzumab

MP: metil prednizolon

1. Acalabrutinib ± obinutuzumab tedavisi

ELEVATE-TN çalışması

Daha önce tedavi edilmemiş KLL'li 535 hastada acalabrutinib ± obinutuzumabın etkinliği ELEVATE-TN Faz III çalışmasında gösterilmiştir.

Acalabrutinib+obinutuzumab kolunda del(17p) ve TP53 mutasyonları sırasıyla hastaların %10'unda ve %12'sinde mevcut idi. Acalabrutinib monoterapi kolunda ise del(17p)

ve TP53 mutasyonları sırasıyla hastaların %9'unda ve %11'inde mevcut idi. Acalabrutinib ± obinutuzumab ile PFS avantajı, del(17p) veya TP53 mutasyonu olanlar da dahil olmak üzere tüm hasta alt gruplarında görülmüştür.

2. Venetoklaks + Obinutuzumab tedavisi

CLL14 çalışması

Daha önce tedavi almamış KLL'li 432 hastada venetoklaks+obinutuzumab kombinasyonunun etkinliği CLL14 çalışmasında gösterilmiştir. Del(17p) ve *TP53* mutasyonları sırasıyla hastaların %9'unda ve %11'inde bildirilmiştir. Del (17p) veya *TP53* mutasyonu olan hastalarda tedavinin tamamlanmasından sonraki 3. ayda periferik kanda MRD negatiflik oranı (%71'e karşı %7) ve 24 aylık PFS oranı (%74'e karşı %33) venetoklaks + obinutuzumab kombinasyon kolunda klorambusil + obinutuzumab koluna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek tespit edilmiştir. Yanıt alınan olgularda idame tedavi olmaksızın sadece gözlem önerilir.

CLL14 çalışması

- Venetoklaks + obinutuzumab kombinasyonunda, klorambusil+obinutuzumab koluna kıyasla MRD negatiflik (%71'e karşı %7) ve PFS oranı (%74'e karşı %33) daha yüksektir.

3.Zanubrutinib tedavisi

Zanubrutinibin daha önce tedavi almamış del(17p) olan hastalarda güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir. Önceden tedavi almamış KLL hastalarında zanubrutinib ve BR'yi karşılaştıran Faz III SEQUOIA çalışmasının prospektif olarak kaydedilmiş randomize olmayan kohortunda (109 hasta), zanubrutinib ile %95'lik ORR (3% tam yanıt; 87% kısmi yanıt) gözlenmiştir. 18 aylık medyan takipten sonra medyan PFS ve OS'ye ulaşılamamıştır. 18 aylık PFS oranı ve OS oranları sırasıyla %89 ve %95 olarak bildirilmiştir.

Zanubrutinib ile tedaviye bağlı advers olayların insidansı düşük ve olumlu bir toksisite profiline sahip olduğu ifade edilmiştir. Hastaların %3, %6 ve %8'inde sırasıyla atriyal fibrilasyon, herhangi bir düzeyde kanama ve hipertansiyon bildirilmiştir.

Zanubrutinib, diğer BTK inhibitörlerinin kontrendike olduğu del(17p) olgularında birinci basamak tedavi seçeneği olabilir.

4.İbrutinib tedavisi

Faz II çalışmada del(17p)/*TP53* mutasyonu olan (medyan yaş 62) daha önce tedavi almamış 33 hastanın 32'sinde ibrutinib ile objektif yanıt gözlenmiştir (PR %55 ve lenfositozlu PR %42) ve 24-aylık OS %84 bildirilmiştir. 57 aylık medyan takipten sonra, 5 yıllık PFS ve OS sırasıyla %74 ve %85 olarak rapor edilmiştir. 24 ayda kümülatif progresyon insidansı %9

bildirilmiştir. Derece ≥ 3 nötropeni, anemi ve trombositopeni sırasıyla hastaların %24'ünde, %14'ünde ve %10'unda gözlenmiştir. Derece 3 pnömoni ve döküntü hastaların sırasıyla %6 ve %2'sinde bildirilmiştir.

Del (17p) KLL'li hastalar RESONATE-2 çalışmasına dahil edilmemiştir. Ancak, ibrutinib ile tedavi edilen 12 hastada *TP53* mutasyonu rapor edilmiştir. Bu çalışmanın son analizinde, 6 yıllık takipten sonra medyan PFS'ye ulaşamamıştır ve bu hasta grubu için tahmini 5 yıllık PFS oranı %56 olarak bildirilmiştir. Ancak klorambusil grubunda sadece 3 hastada *TP53* mutasyonu olduğu için ibrutinib ile klorambusil arasında karşılaştırma yapılamamıştır.

B. İKİNCİ VEYA SONRAKİ BASAMAKLARDA TEDAVİ

Tercih Edilen Rejimler

Del(17p) veya *TP53* mutasyonu olan KLL'de ikinci basamak veya sonraki tedaviler Tablo 27'de özetlenmiştir.

Tablo 27. del(17p) veya *TP53* mutasyonu olan KLL'de ikinci basamak veya sonraki tedavi

Del (17p) veya <i>TP53</i> Mutasyonu olan KLL/SLL	
İkinci Basamak veya Sonraki Tedavi	
Tercih Edilen Tedaviler	Diğer Önerilen Tedaviler
☐ Venetoklaks + rituksimab ☐ Acalabrutinib ☐ Venetoklaks ☐ Zanubrutinib ☐ İbrutinib	☐ Alemtuzumab ± rituksimab ☐ Duvelisib ☐ Yüksek doz metil prednizolon + rituksimab ☐ İdelalisib ± rituksimab ☐ Lenalidomid ± rituksimab ☐ Ofatumumab

1. Acalabrutinib

Nüks/refrakter KLL'de acalabrutinibi değerlendiren faz II çalışmada, acalabrutinib, del(17p) hastalarında %93'lük ORR ile sonuçlanmıştır.

ASCEND çalışması

ASCEND çalışmasında, del(17p) veya *TP53* mutasyonu olanlar da dahil olmak üzere tüm hasta alt gruplarında acalabrutinib ile PFS avantajı görülmüştür.

ASCEND çalışması

- Acalabrutinib del(17p) veya *TP53* mutasyonu olan olgularda PFS avantajı sağlamaktadır.

2. İbrutinib

RESONATE-17 çalışması

RESONATE-17 Faz II çalışmasında, nüks veya refrakter del(17p) olan KLL'li 145 hastada ibrutinibin güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir. 12 aylık medyan takipte, ORR %83 bildirilmiştir. Medyan takip süresi 28 ay olan analizinde, ORR %83 ve 24 aylık PFS ve OS oranları sırasıyla %63 ve %75 rapor edilmiştir.

RESONATE çalışmasında, ibrutinib ve ofatumumab kolundaki hastaların benzer oranlarda del (17p) (sırasıyla %32 ve %33) ve *TP53* mutasyonu (sırasıyla %51 ve %46) mevcut idi. Bu çalışmanın son analizinde del(17p) / *TP53* mutasyon durumunun düşük PFS sonuçları ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Del (17p) ve/veya *TP53* mutasyonu olan hastalarda medyan PFS 41 ay iken del(17p) veya *TP53* mutasyonu olmayanlarda 57 ay gözlenmiştir

3. Venetoklaks ± Rituksimab tedavisi

MURANO çalışması

Nüks/refrakter KLL hastalarında Venetoklaks+Rituksimab (VenR) ve BR'yi karşılaştıran Faz III randomize MURANO çalışmasında VenR kolu, del(17p) veya *TP53* mutasyonu olanlar da dahil olmak üzere tüm hasta alt gruplarında BR koluna göre PFS avantajı sağlamıştır. Del(17p) ve *TP53* mutasyonu VenR koluna randomize edilen hastalarda sırasıyla %27 ve %25 ve BR koluna randomize edilen hastalarda ise sırasıyla %27 ve %28 oranında mevcut idi.

MURANO çalışması

- Nüks/refrakter KLL hastalarında Venetoklaks+Rituksimab (VenR) kombinasyonu BR koluna göre PFS avantajı sağlamıştır.

Nüks veya refrakter del(17p) KLL'li 158 hastanın katıldığı bir Faz II çalışmasında, 23 aylık medyan takipte venetoklaks monoterapisi %77'lik ORR ile sonuçlanmıştır (%20 tam yanıt

ve %57 kısmi yanıt). Tahmini 24 aylık PFS ve OS oranları sırasıyla %54 ve %73 olarak bildirilmiştir. Daha önce BCR inhibitörü tedavisi almış hastalarda ORR, 24 aylık PFS ve OS, sırasıyla %63, %50 ve %55 olarak rapor edilmiştir. ORR ilave risk faktörlerine sahip [örn: fludarabin-refrakter durumu, bulky hastalık, del(17p), *TP53* mutasyonu] hasta alt gruplarında da yüksek bildirilmiştir (>%70). Nötropeni (%40), enfeksiyon (%20), anemi (%18) ve trombositopeni (%15) tedaviye bağlı en sık görülen yan etkilerdir.

4. Duvelisib tedavisi

DUO çalışması

Nüks/refrakter KLL (n=319) hastalarında duvelisib tedavisini değerlendiren çok merkezli Faz III randomize DUO çalışmasında, duvelisib koluna randomize edilen 160 hastanın 31'inde del(17p) ve/veya *TP53* mutasyonu mevcut idi. Ofatumumaba kıyasla Duvelisib ile PFS avantajı, del(17p) veya *TP53* mutasyonu olanlar da dahil olmak üzere tüm hasta alt gruplarında izlenmiştir. Del (17p) alt grubunda, ofatumumab ile karşılaştırıldığında duvelisib ile PFS anlamlı şekilde daha uzun tespit edilmiştir (17 aya karşı 9 ay).

DUO çalışmasında ofatumumab alırken hastalık progresyonu olan hastalarda duvelisib monoterapisinin etkililiğini ve güvenliğini değerlendiren DUO çapraz uzatma çalışmasında, del(17p) ve/veya *TP53* mutasyonları olan 26 hastadan oluşan alt grupta ORR %77 (%61 kısmi yanıt) bildirilmiştir.

DUO çalışması

- ☐ Nüks /dirençli KLL'de duvelisib vs ofatumumab randomize çalışması
- ☐ ORR %74'e karşılık %45
- ☐ PFS 13,3'e karşılık 9,9 ay
- ☐ Tüm risk gruplarında duvelisib üstün
- ☐ Yan etki duvelisib kolunda daha sık

5. İdelalisib + Rituksimab (IdR) tedavisi

Faz III randomize çalışmada, rituksimab + plasebo ile İdelalisib+Rituksimab (IdR) tedavi protokolleri karşılaştırılmıştır. Rituksimab ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında IdR tedavi kolu del(17p) veya *TP53* mutasyonları olan hastalarda sağkalımı önemli ölçüde

uzatmıştır. IdR ile tedavi edilen hastalarda medyan OS 29 ay iken, rituksimab + plasebo ile tedavi edilen hastalarda 15 ay olarak bildirilmiştir.

- **İdelalisib+Rituksimab (IdR) tedavisi rituksimab tedavisi ile kıyaslandığında sağkalım avantajı sağlamaktadır (29 ay'a karşılık 15 ay).**

6. Diğer Tedavi Rejimleri

Aşağıda listelenen tedavi protokolleri, del(17p) veya *TP53* mutasyonu olan hastaları da içeren prospektif klinik çalışmaların retrospektif analizlerden veya alt grup analizlerinden elde edilmiş sonuçlara dayalı olarak nüks/refrakter KLL'de tedavi seçeneği olarak sunulmuştur. Ancak, bu çalışmaların del(17p) veya *TP53* mutasyonu olan hastalarda bu rejimlerin etkili ve güvenli olduğunu değerlendirmek için yeterince güçlü kanıt olmadığı unutulmamalıdır.

- ❖ Alemtuzumab ± rituksimab
- ❖ Yüksek doz steroid (HDMP) + rituksimab
- ❖ İdelalisib
- ❖ Lenalidomid ± rituksimab
- ❖ Ofatumumab

KÜÇÜK MOLEKÜL İNHİBİTÖRLERİNE DİRENÇ YÖNETİMİ

İbrutinib ve acalabrutinibe karşı direnç

İbrutinib ve acalabrutinibe karşı kazanılmış dirence ağırlıklı olarak BTK ve PLCG2 mutasyonları aracılık etmektedir. BTK mutasyonlarının araştırılması, ibrutinib, acalabrutinib veya zanubrutinibe karşı direnci doğrulamak için yardımcı olabilir. Bununla birlikte, bildirilen varyant alel frekansları (VAF) değişkendir ve genellikle düşük VAF ibrutinib altında hastalığın progresyonu ile ilişkili olabilir ve bu da mutasyonların klinik direnci tam olarak açıklamadığı yönünde spekülasyonlara yol açabilir.

- **İbrutinib ve acalabrutinibe karşı kazanılmış dirence ağırlıklı olarak BTK ve PLCG2 mutasyonları aracılık etmektedir.**

Venetoklaks, BCR inhibitörü ile tedaviden sonra nüks/dirençli KLL'nin yönetiminde etkindir. Ancak 4 klinik çalışmadan elde edilen havuzlanmış bir analizin sonuçlarına göre BCR

inhibitörlerine dirençli KLL hastalarının daha düşük tam yanıt oranı ve daha kısa yanıt süresine sahip olduğu anlaşılmaktadır.

Diğer retrospektif analizlerden elde edilen sonuçlar, venetoklaks kullanımının, ibrutinib başarısızlığını takiben (idelalisib başarısızlığına kıyasla) ve ayrıca yalnızca bir BCR inhibitörü almış hastalarda (>1 BCR inhibitörü almış olanlara kıyasla) daha yüksek ORR ve daha uzun PFS ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Venetoklaks direnci

BCL2 mutasyonlarının (BCL2 G101V ve BCL2 D103Y) kazanılması, venetoklaksa direnç gelişiminde rol oynamaktadır.

BCL2 G101V mutasyonu (düşük VAF), venetoklaks tedavisi sırasında klinik progresyon belirtilerinden 25 ay öncesine kadar erken dönemde progresif KLL olgularında tanımlanabilir.

- ☐ **Venetoklaks direnci BCL2 mutasyonları (BCL2 G101V ve BCL2 D103Y) ile ilişkilidir.**

Eldeki sınırlı veriler, venetoklaks tedavisini takiben nüks eden KLL hastalarında müteakip BTK inhibitörü tedavisinin veya venetoklaks bazlı rejimlerle yeniden tedavinin etkili olduğunu göstermektedir. Ancak, venetoklaks sonrası PI3K inhibitör tedavisinin kalıcı remisyon ile sonuçlanmadığını göstermektedir.

- ☐ **Venetoklaks tedavisini takiben nüks hastalarda BTK inhibitör tedavisi veya venetoklaks bazlı rejimlerle yeniden tedavi etkilidir.**
- ☐ **Venetoklaks sonrası PI3K inhibitör tedavisi kalıcı remisyon ile sonuçlanmamaktadır.**

BTK inhibitörü veya venetoklaks direnç taraması olarak BTK veya BCL2 mutasyonlarının test edilmesi şu anda rutin önerilmemektedir.

- ☐ **BTK inhibitörü veya venetoklaks direnç taraması olarak BTK veya BCL2 mutasyonlarının test edilmesi şu anda rutin önerilmemektedir.**

Acalabrutinib ve zanubrutinib, BTK C481S mutasyonunda etkin değildir. Bu nedenle ibrutinib intoleransı olan bir hastada acalabrutinib veya zanubrutinib kullanımı planlanıyorsa, BTK mutasyon analizi düşünülmelidir. Çünkü Acalabrutinib ve zanubrutinib BTK C481S mutasyonunda sahip ibrutinib-refrakter KLL hastalarında etkili değildir.

- ☐ **İbrutinib intoleransı olan bir hastada acalabrutinib veya zanubrutinib kullanımı planlanıyorsa, BTK mutasyon analizi (BTK C481S mutasyonu) önerilir.**

III. BÖLÜM

KLL TEDAVİSİNDE KULLANILAN HEDEFE YÖNELİK AJANLAR

KLL tedavisinde hedefe yönelik ajanların kullanılması giderek yaygınlaşmaktadır. Tablo 28’de KLL tedavisinde kullanılan hedefe yönelik ajanlar özetlenmiştir.

Tablo 28. KLL tedavisinde kullanılan hedefe yönelik ajanlar

KLL Tedavisinde Kullanılan Hedefe Yönelik Ajanlar	
<u>BTK İnhibitörleri</u> ❖ İbrutinib ❖ Acalabrutinib ❖ Zanubrutinib ❖ Pirtobrutinib*	<u>Anti-CD20 MoAb</u> ❖ Rituximab ❖ Obinutuzumab ❖ Ofatumumab
<u>BCL-2 inhibitörleri</u> ❖ Venetoklaks	<u>Diğerleri</u> ❖ Alemtuzumab ❖ Lenalidomid
<u>PI3K İnhibitörleri</u> ❖ İdelalisib ❖ Duvelisib	

*Pirtobrutinib (LOXO-305) oldukça seçici, ancak geri dönüşümlü (kovalent olmayan) bir BTK inhibitörüdür. BTK'nın C481S mutasyonu olan hastalarda da aktiviteye sahiptir.

I. BTK İNHİBİTÖRLERİ

- 1- İbrutinib
- 2- Acalabrutinib
- 3- Zanubrutinib
- 4- Pirtobrutinib

1. PİRTOBRUTİNİB (LOXO-305):

Oldukça seçici, ancak geri dönüşümlü (kovalent olmayan) bir BTK inhibitörüdür. BTK'nın C481S mutasyonu olan hastalarda da aktiviteye sahiptir.

Pirtobrutinib (LOXO-305), oldukça seçici, ancak geri dönüşümlü bir BTK inhibitörüdür. BTK'nın C481S mutasyonu olan hastalarda da aktiviteye sahiptir.

2.İBRUTİNİB

İbrutinib; Bruton Tirozin Kinaz (BTK), TEC kinaz ailesinin bir üyesidir ve BCR sinyal kaskadında yer alan bir sinyal molekülüdür. İbrutinib, BTK kovalent inhibitörüdür. İbrutinib, BTK enziminin sistein-481 aminoasidine bağlanarak;

- ❖ Nükleer faktör kappa B deoksiribonukleik asit bağlanmasını,
- ❖ Sitozin-fosfat-guanin aracılı hücre proliferasyonunu,
- ❖ Tümör hücre migrasyon, adezyon ve yerleşmesi gibi çeşitli basamakları inhibe eder.

İbrutinib ilk olarak 2005 yılında üretilmiştir. İlk klinik araştırma 2009 yılında başlamıştır. İlk klinik kullanım onayını 2013 yılında Mantle hücreli lenfoma tedavisinde almıştır.

❑ **İbrutinib, oral Bruton Tirozin Kinaz (BTK) kovalent inhibitörüdür.**

Birinci basamakta İbrutinib kullanılan bazı çalışma örnekleri aşağıda özetlenmiştir.

1. RESONATE 2 Çalışması

17p del olmayıp daha önce hiç tedavi almamış ancak tedavi ihtiyacı gelişen ≥ 65 yaş KLL hastalarının progresyona kadar 420 mg ibrutinib (n=136) ve 12 siklusa kadar klorambusil (n=133) kollarına 1:1 randomize edildiği Faz 3 çalışmadır.

ORR, ibrutinib ile %92, klorambusil ile %37 tespit edildi. İbrutinib ile daha yüksek oranda hastalık ile ilişkili semptomlarda iyileşme (B semptomları ve splenomegaliye bağlı abdominal rahatsızlık) gözlemlendi. Tedavi öncesi anemisi veya trombositopenisi olanlarda tedavi ile sitopenilerin düzelmesi ibrutinib kolunda istatistiksel olarak daha fazla idi (sırasıyla, $p < 0.0001$ ve $p = 0.0007$). 5 yıllık PFS, ibrutinib kolunda %70, klorambusil kolunda %12 tespit edildi ($p < 0.0001$). 5 yıllık OS ibrutinib kolunda %83, klorambusil kolunda %68 rapor edildi ($p < 0.0001$). Sonuçta ibrutinib progresyon veya ölüm riskinde %85 azalmaya sebep oldu. Klorambusil koluna kıyasla ibrutinib progresyon veya ölüm riskini del(11q) olan hasta grubunda %97 azalttı.

RESONATE 2 Faz 3 Çalışması

- 17p del olmayıp daha önce hiç tedavi almamış ancak tedavi ihtiyacı gelişen ≥ 65 yaş KLL hastalarının ibrutinib kolunda klorambusil koluna göre PFS (%70 vs %12) ve OS (%83 vs %68) daha uzun saptanmıştır.

Mutasyonsuz IgHV KLL’de ibrutinib ile 5 yıllık PFS %67 iken klorambusil kolunda %6 ve mutasyonlu IgHV KLL’de ibrutinib ile 5 yıllık PFS %81 iken klorambusil kolunda %24 bildirildi. İbrutinib progresyon veya ölüm riskini IgHV mutasyonu olanlarda %85, olmayanlarda %90 azalttı.

RESONATE 2 Faz 3 Çalışması

- ❖ IgHV mutasyonu olmayanlarda 5 yıllık PFS ibrutinib kolunda %67, klorambusil kolunda %6
- ❖ IgHV mutasyonu olanlarda 5 yıllık PFS ibrutinib kolunda %81, klorambusil kolunda %24

İbrutinib kolunda herhangi bir dereceden en sık görülen advers olaylar diyare (%50), öksürük (%36) ve yorgunluk (%36) idi. Herhangi bir dereceden hipertansiyon hastaların %26’sında görülürken, grade 3 hipertansiyon hastaların %9’unda görüldü. Grade 4-5 hipertansiyon hastaların hiçbirinde görülmedi. Herhangi bir dereceden atriyal fibrilasyon (AF) hastaların %16’sında görülürken, grade 3 AF hastaların %5’inde görüldü. Grade 4-5 AF görülmedi. Major kanama hastaların %11’inde görülürken, grade 3 kanama hastaların %6’sında, grade 4 kanama hastaların %1’inde görüldü. Grade 5 kanama görülmedi. Kanaması olan hastaların %67’si eş zamanlı antikoagülasyon alıyorlardı.

RESONATE2 Faz 3 Çalışması

- ❖ İbrutinib ile en sık gözlenen yan etkiler: Diyare (%50), öksürük (%36) ve yorgunluk (%36).

Resonate 2 çalışmasının son verisi ASCO 2021’de sunuldu. 7 yıllık takip sonuçlarında ibrutinib tedavisi sitogenetik yüksek riskli de olsa standart riskli de olsa 7 yıllık dönem boyunca aynı etkinlik düzeyinde kaldığı bildirildi. Özellikle mutasyonsuz IgHV hastalarında ibrutinib tedavisinde PFS başarısının aynı şekilde devam etmesi, yüksek riskli hasta grubunda sürekli BTK inhibisyonunun önemine işaret etmektedir.

2. ECOG 1912 Çalışması

ECOG1912 çalışması ile del 17p(-), fit ve genç hasta grubunda birinci basamakta FCR ile ibrutinib + rituksimab karşılaştırması yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar 70 yaş altı idi (%60’ı ise 60 yaş ve altında idi). Genetik yüksek riskli KLL hastalarında kemoimmunoterapi etkisinin sınırlı olması nedeni ile çalışmaya 17p del (+) hastalar dahil edilmemiştir.

3 yıllık PFS ibrutinib + rituksimab kolunda %89,4 iken FCR kolunda %72,9 tespit edilmiştir. Mutasyonsuz IgHV KLL hastalarında ibrutinib + rituksimab kolunda 3 yıllık PFS %90,7 iken FCR kolunda bu oran %62 bildirilmiştir. İbrutinib + rituksimab kolunda 3 yıllık OS %98,8 iken FCR kolunda bu oran %91 tespit edilmiştir ($p<0.001$). 48 aylık takipte ibrutinib + rituksimab kolunda ölüm riskinde %66 azalma gözlenmiştir.

ECOG1912 Faz 3 Çalışması

- ❖ Yeni tanı del17p negatif, genç ve fit KLL’de FCR kemoimmünoterapisi ile ibrutinib+rituksimab karşılaştırılmıştır.
- ❖ IgHV mutasyonu olmayanlarda ibrutinib+rituksimab kolunda 3 yıllık PFS (%90,7 vs %62) ve OS (%98,8 vs %91) daha yüksektir.

İbrutinib ile FCR tedavisi MRD açısından kıyaslandığında; FCR tedavisinde MRD negatiflik oranları daha yüksek tespit edildi. Ancak PFS ve OS açısından bakıldığında ibrutinib kolunda sağkalım üstünlüğü gözlemlendi. İbrutinib tedavisi ile sürekli BTK inhibisyonu yapılarak hastalığın kontrol altında tutulduğu, böylece MRD durumundan bağımsız sağkalım avantajı sağlandığı şeklinde yorumlanmaktadır. Hallek, 2022 Şubat’ta yayınlanan KLL’de MRD makalesinde bu araştırma sonuçlarına yer vererek BTK inhibitörü kullanımında MRD durumunun anlamlı olmayacağını, uzun dönem hastalık kontrolü ile PFS ve OS başarısının sağlandığını belirtti.

FCR tedavisinde MRD negatiflik oranları daha yüksek. Ancak, İbrutinib kolunda sağkalım üstün. Sürekli BTK inhibisyonu ile hastalığın kontrol altında tutulması MRD durumundan bağımsız sağkalım avantajı sağlamaktadır.

3. ALLIANCE Çalışması

Daha önce tedavi almamış ≥ 65 yaş semptomatik KLL hastalarıyla yapılan çalışmadır. Bu çalışmada hastalar BR (n=183), ibrutinib (n=182) ve ibrutinib + rituksimab (n=182) kollarına randomize edildi.

38 aylık medyan takip süresinde ibrutinib ve ibrutinib + rituksimab kollarında medyan PFS'e ulaşamaz iken BR kolunda medyan PFS 43 ay saptanmıştır. İbrutinib monoterapisine rituksimab eklenmesinin PFS ya da OS avantajı sağlamadığı gözlenmiştir. ASH 2021'de sunulan uzun dönem takip sonuçlarına bakıldığında BR kolunda 4 yıllık PFS %47 iken ibrutinib bazlı tedaviler ile bu oran %76 gözlenmiştir. Çalışmada çapraz geçiş (cross-over) olması nedeni ile tedavi kolları arasında OS farklılığı gözlenmemiştir.

ALLIANCE Çalışması

- ❖ Daha önce tedavi almamış ≥ 65 yaş semptomatik KLL hastalarda Bendamustin+R, İbrutinib, İbrutinib+R karşılaştırılmıştır.
- ❖ İbrutinib tabanlı tedavi BR'den üstündür. 4-yıllık PFS %76'e karşılık %47.

4. ILLUMINATE Çalışması

Daha önce tedavi almamış, tedavi ihtiyacı gelişen, ≥ 65 yaş veya < 65 yaş komorbiditesi olan KLL hastalarında yapılan açık etiketli, çok merkezli, randomize, Faz 3 çalışmadır. Hastalar 6 siklus obinutuzumab + ibrutinib kombinasyonu ardından progresyona veya ciddi toksisiteye kadar ibrutinib monoterapisi veya 6 siklus klorambusil + obinutuzumab kollarına randomize edildi.

Yüksek riskli genetiğe sahip hastaların alt analizinde, ibrutinib + obinutuzumab kolunda 30 aylık PFS %77 iken klorambusil + obinutuzumab kolunda %16 bildirilmiştir. 30 aylık PFS ibrutinib + obinutuzumab kolunda %79 iken klorambusil + obinutuzumab kolunda %31 tespit edilmiştir (p<0.0001).

İbrutinib + obinutuzumab kolunda derece 3-4 advers olay oranı %68 gözlemlenir iken klorambusil + obinutuzumab kolunda %70 oranında bildirilmiştir. İbrutinib + obinutuzumab

kolunda en sık görülen derece 3-4 advers olay nötropeni, trombositopeni, pnömoni ve atrial fibrilasyon (AF) iken klorambusil + obinituzumab kolunda en sık görülen derece 3-4 advers olay nötropeni, trombositopeni, anemi ve febril nötropeni (FEN) olarak bildirilmiştir.

ILLUMINATE Çalışması

- ❖ Tedavi almamış komorbiditesi olan 65 yaş üzeri altı semptomatik KLL hastalarda Obinituzumab+ibrutinib (6 siklus) ve obinituzumab+klorambusil (6 siklus) kolları karşılaştırılmıştır.
- ❖ Obinituzumab+ibrutinib kolunda PFS daha uzun (%79'a karşılık %31)

5. CAPTIVATE Çalışması

CAPTIVATE (PCYC-1142), 2 kohortlu birinci basamakta ibrutinib + venetoklaksın kullanıldığı çok merkezli bir Faz 2 çalışmadır. Çalışmaya <70 yaş, daha önce hiç tedavi almamış ve tedavi ihtiyacı gelişen KLL hastaları alındı. Her iki kohort için, hastalara 3 siklus (her siklus 28 gün) ibrutinib ve ardından 12 siklus kombine ibrutinib + venetoklaks verildi.

MRD kohortundaki hastalar, MRD durumuna göre plasebo veya daha ileri tedavi grubuna randomize edildi. MRD kohortunun ön-randomizasyon aşamasında, ibrutinib + venetoklaks, hem periferik kanda (PK; %75) hem de kemik iliğinde (Kİ; %72) yüksek saptanamayan MRD (uMRD) (MRD negatif) oranlarına yol açtı. uMRD olanlar daha ileri randomizasyonda plasebo ve ibrutinib kollarına ayrıldı. MRD pozitif olanlar (dMRD) ise ibrutinib+venetoklaks ve ibrutinib kollarına randomize edildiler. uMRD olup plasebo alanlarda 30 aylık PFS %95 iken, kombinasyon tedavisi sonunda uMRD olup ibrutinib ile devam edenlerde 30 aylık PFS %100 saptandı.

CAPTIVATE Çalışması

- ❖ Tedavi almamış 70 yaş altı semptomatik KLL hastalarda ibrutinib (3 siklus) ve ardından ibrutinib + venetoklaks (12 siklus) verilmiştir.
- ❖ Periferik kanda %75 oranında kemik iliğinde %72 oranında yüksek saptanamayan MRD sonuçlarına yol açtı.

Tablo 29'da birinci basamakta ibrutinib kullanılan çalışmalar özetlenmiştir.

Tablo 29. Birinci basamakta İbrutinib kullanılan bazı çalışma örnekleri

Çalışma	Özellikler	Gruplar (n)	Medyan Takip	Sağkalım
PCYC 1102 Faz Ib/II	>65 y Yeni (31) RR (101)	İbr	7 yıl	7 yıllık PFS %32 7 yıllık OS %52
ECOG ACRIN	Yeni ≤70 yaş	İbr+R (354) FCR (175)	3 yıl	3y PFS %73 vs %89 p<0.001. 3y OS %99 vs %91 p<0.001.
Resonate 2 Faz 3	≥65 y Yeni Del 17 p neg	İbr (136) CLO (133)	57 ay	5 yıllık PFS %70 vs %12 5 yıllık OS %83 vs %68
ILLUMINATE Faz 3	Yeni, >65Y veya <65y ve CIRS>6 veya del17p+	İbr+O (113) CLB-O (116)	32 ay	30 aylık PFS %79 vs %31; p<0.001.
ALLIANCE Faz 3	≥65 y Yeni	BR (183) İbr (182) İbr+R (182)	38 ay	43 ay vs NR vs NR (İbr ve İbr+R kolları benzer)
CAPTIVATE	Yeni <70 y (n=164)	İbr+Ven İbr	30 ay	30 aylık PFS uMRD pls %95; İbr %100 dMRD İbr %95; İbr Ven %97
CLL 12	Yeni Asemptomatik	WW (152) İbr (182) Pls (181)	31 ay	47,8 ay vs NR (p<0.000).

Yeni (TN): tedavi almamış, RR: relaps refrakter; İbr: ibrutinib; R: rituksimab; CLO: klorambusil; WW: izle gör; Pls: plasebo; O: obinutuzumab; Ven: venetoklaks; BR: bendamustin rituksimab; NR:

ulaşılamadı; PFS: progresyonsuz sağkalım; OS: genel sağkalım; uMRD: saptanamayan minimal kalıntı hastalık; dMRD: saptananabilir minimal kalıntı hastalık

Relaps refrakter KLL’de ibrutinib kullanılan bazı çalışma örnekleri aşağıda özetlenmiştir.

1.RESONATE Çalışması

Daha önce en az 1 basamak tedavi almış relaps refrakter KLL hastaları ile yapılan Faz 3 randomize çalışmadır. Hastalar, hastalık progresyonu ya da kabul edilemeyen toksisiteye kadar 420 mg/gün ibrutinib veya 24 hafta içinde 12 doz iv ofatumumab (başlangıç dozu 300 mg haftalık 2000 mg dozu ile 7 hafta ve sonraki 4 hafta arayla 16 hafta) kollarına 1:1 randomize edildi. Çalışmaya katılan hastaların %86’sı genetik olarak yüksek riskli idi (del17p, del11q, TP53, mutasyonsuz IgHV). Çalışmaya katılan hastaların özellikleri Tablo 30’da özetlenmiştir.

Tablo 30. Resonate çalışmasına katılan hastaların özellikleri

	İbrutinib (n=195)
Medyan yaş	67
≥70y, n (%)	78 (%40)
RAI III/IV, n(%)	109 (%56)
Bulky Hastalık (≥5 cm), n(%)	124 (%64)
Medyan B2 Mikroglobulin, mg/L	5.8
Medyan Önceki Tedavi	3
Genetik Profil, (%)	
Del17p	%32
TP53 mutasyonu	%51
uIGHV	%73
Del11q	%33
Fludarabin Direnci	%45

Bu çalışmada medyan 74 aylık takipte ibrutinib kolunda medyan PFS 44 ay iken ofatumumab kolunda 8 ay idi ($p<0.0001$). Tüm popülasyonda medyan 74 ay izlemde her 2 hastadan biri 44. ayda progresyonsuz idi. Pürin analogu refrakterliğinin PFS üzerine etkisi saptanmadı (44,6 ay vs 44 ay). İbrutinib, çalışmadaki tüm alt gruplarda PFS üstünlüğünü korudu. İbrutinib ile del 17p ve/veya TP53 mutasyonu olan hastalarda (n=104) medyan PFS 40,6 ay, 17p delesyonu ve/veya TP53 mutasyonu olmayıp del11q olan (n=33) hastalarda medyan PFS 56,9 ay iken hem del11q hem de del 17p ve/veya TP53 mutasyonu negatif hastalarda (n=58) medyan PFS’e ulaşılammıştır. İbrutinib ile mutasyonlu IgHV KLL hastalarında (n=36) medyan PFS 48,4 ay iken mutasyonsuz IgHV KLL hastalarında (n=96) bu

süre 49,7 ay bildirilmiştir. İbrutinib kolunda daha önce 1 basamak tedavi alanlarda medyan PFS'e ulaşamamışken, daha önce 2 basamak tedavi alanlarda medyan PFS 67,3 ay, daha önce 3 basamak tedavi alanlarda medyan PFS 44,1 ay, 4 basamak tedavi alanlarda medyan PFS 33 ay ve daha önce ≥ 5 basamak tedavi alanlarda medyan PFS 27,3 ay bildirilmiştir. İbrutinib kolunda medyan OS 67,7 ay iken ofatumumab kolunda medyan OS 65,1 ay tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada ofatumumab kolunda progrese olan hastaların ibrutinib koluna geçişine izin verilmiştir (%68 çapraz geçiş var). Çapraz geçiş sansürlenerek analiz yapıldığında ibrutinib kolunda OS avantajı gösterilmiştir (HR: 0.240).

Advers olaylara bakıldığında, ibrutinib kolundaki hastaların %10'unda major kanama oldu. Hastaların %12'sinde herhangi bir dereceden AF gelişti. AF gelişen hastaların %92'sinde öncesinde bir ya da daha fazla risk faktörü vardı (kardiyovasküler hastalık %42, hipertansiyon %38, BMI>25kg/m² %46). Derece ≥ 3 AF prevalansı ilk 1 yıl içinde %4, 1-2. yıl arasında %0 idi. Medyan 41 aylık ibrutinib tedavisi sonrası hastaların %16'sında advers olay nedeni ile ibrutinib kesilmek zorunda kalındı (sepsis, pnömoni, alt solunum yolu enfeksiyonu, kardiyak arrest, subdural hematoma).

RESONATE Çalışması

- ❖ En az 1 basamak tedavi almış relaps refrakter hastalarda ibrutinib ve ofatumumab karşılaştırılmıştır.
- ❖ İbrutinib kolunda medyan PFS 44 ay, ofatumumab kolunda 8 ay ($p<0.0001$).
- ❖ İbrutinib ile mutasyonlu IgHV KLL hastalarında medyan PFS 48,4 ay iken mutasyonsuz IgHV KLL hastalarında 49,7 ay
- ❖ Tüm risk gruplarında ibrutinib üstün
- ❖ İbrutinib kolundaki hastaların %10'unda major kanama, %12'sinde herhangi bir dereceden AF oldu.

2.RESONATE 17 Çalışması

Daha önce 1-4 basamak sistemik tedavi alan ve tedavi gerektiren del17p pozitif KLL hastalarında yapılan çok merkezli, açık etiketli, Faz 2 çalışmadır. Bu hastalara hastalık progresyonu ya da kabul edilemeyen toksisiteye kadar 420 mg/gün ibrutinib verilmiştir. Tedavi başlangıcında sitopenisi olan hastaların %79'unda hematolojik iyileşme olmuştur.

17p(del) olan daha önce 1-4 basamak tedavi almış nüks/dirençli KLL hastalarında ibrutinib ile 2 yıllık PFS %63, OS %75 bildirilmiştir. Hastaların %7'sinde doz 280 mg'a, %3'ünde doz 140 mg'a indirilmek zorunda kalınmıştır. AF'ye bağlı ölüm ya da tedavi kesilmesi bildirilmemiştir. Derece 3-4 kanama hastaların %8'inde bildirilmiş, kanamaya bağlı hiç ölüm gözlenmemiştir. Diğer derece 3-5 advers olaylar: nötropeni (%18), pnömoni (%13), hipertansiyon (%13), anemi (%10), trombositopeni (%8) ve AF (%6) olarak bildirilmiştir.

RESONATE 17 çalışması:

- ☐ Nüks/dirençli del 17p pozitif KLL'de ibrutinib ile 2 yıllık PFS %63, OS %75

3. HELIOS çalışması

HELIOS çalışması, 6 kür BR ve plasebo ya da 6 kür BR ve hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar verilen ibrutinib (günlük oral olarak 420 mg) almak üzere randomize edilen nüks veya refrakter KLL/SLL'li 578 hasta ile yürütülen Faz 3 çalışmadır.

17 aylık medyan takipte, ibrutinib grubunda plasebo grubuna göre PFS önemli oranda daha uzun tespit edildi ($p < 0,0001$). 18 ayda PFS, ibrutinib grubunda %79 ve plasebo grubunda %24 rapor edildi. En sık görülen yan etkiler nötropeni ve bulantı idi. İbrutinib grubundaki 287 hastanın 222'si (%77) ve plasebo grubundaki 287 hastanın 212'si (%74) derece 3-4 advers olay bildirildi; her iki grupta da en yaygın derece 3-4 advers olay nötropeni ve trombositopeni olarak bildirildi. Daha önce ibrutinib ve BR ile ayrı ayrı bildirilenlere benzer bir güvenlik profili kaydedilmiştir.

HELIOS çalışması

- ☐ Nüks/dirençli KLL'de 6 kür BR + plasebo ve 6 kür BR + progresyona veya kabul edilemez toksisiteye kadar ibrutinib karşılaştırılmıştır.
- ☐ 18 ayda PFS, ibrutinib grubunda %79 ve plasebo grubunda %24 rapor edildi.
- ☐ Daha önce ibrutinib ve BR ile ayrı ayrı bildirilenlere benzer bir güvenlik profili kaydedilmiştir.

4. CLARITY Çalışması

FCR veya BR kemoimmunoterapileri sırasında ya da sonrasında progrese olan ya da en az 1 basamak tedaviye refrakter del 17p olan KLL hastalarının alındığı Faz II, tek kollu (n=50) çalışmadır.

Hastalar ilk 8 hafta ibrutinib 420 mg/gün ve 9. hafta 1. gününden itibaren ibrutinib + 20 mg venetoklaks (max 400 mg) aldı. Çalışmanın primer sonlanım noktası, kombine tedavinin 12. ayındaki MRD idi. Hastalar daha önce medyan 1 basamak tedavi almıştı (aralık 1-6 basamak). Hastaların %22'sinde del(17p), %20'sinde del(11q), %75'inde mutasyonsuz IgVH mevcuttu. Hastaların %20'si daha önce idelalisib almıştı.

Sadece 1 hastada grade 3 tümör lizis sendromu (TLS) gelişti. Advers olay nedenli hiç hasta kaybedilmedi. İlk 8 haftalık ibrutinib döneminde periferik kan lenfosit sayısında medyan $27.3 \times 10^9/L$ artış ($376 \times 10^9/L$ azalma- $404 \times 10^9/L$ artış) izlendi. ORR %89 saptandı. 12.ayda MRD negatifliği periferik kanda %53, kemik iliğinde %36 tespit edildi.

CLARITY çalışması

- En az 1 basamak tedaviye refrakter del 17p olan KLL hastalarında ibrutinib + venetoklaks ile ORR %89, 12.ayda MRD negatifliği periferik kanda %53, kemik iliğinde %36

5. İbrutinib+Rituksimab

Randomize faz 2 çalışmasında nüks (n=179) ya da tedavi almamış yüksek riskli (n=29) olmak üzere toplam 208 KLL hastasına ibrutinib ya da ibrutinib+rituksimab verilmiştir. 36 aylık takipte ORR, PFS, OS açısından farklılık gözlenmemiştir. Rituksimab eklenmesinin sadece tam yanıt alınma süresini kısalttığı bildirilmektedir.

- İbrutinibe rituksimab eklenmesi ORR, PFS, OS açısından farklılık oluşturmamıştır.
- Rituksimab eklenmesinin sadece tam yanıt alınma süresini kısalttığı bildirilmektedir.

Tablo 31'de relaps refrakter KLL'de ibrutinib kullanılan bazı çalışmalar özetlenmiştir.

Tablo 31. Relaps refrakter KLL’de ibrutinib kullanılan bazı çalışma örnekleri

Çalışma	Özellik	Gruplar (n)	Medyan Takip	Etkinlik
Resonate Faz 3	≥1 basamak	İbr (195) Ofat (190)	74 ay	PFS 8 ay vs 44 ay; p<0.0001.
Resonate 17 Faz 2	1-4 basamak 17 p +	İbr (144)	27 ay	2 yıllık PFS %63 2 yıllık OS %75
HELIOS Faz 3	≥1 basamak 17p(del) neg	İbr +BR BR	64 ay	PFS 14 ay vs 65 ay; p<0.0001. 5 yıllık OS %61 vs %76; p:0.001
CLARITY Faz 2	FCR ya da BR sonrası progres Del 17 p +	İbr +Ven		MRD 12 ay PK %53 Kİ %36

PK: periferik kan; Kİ: kemik iliği; PFS: progresyonsuz sağkalım; OS: genel sağkalım; MRD: minimal kalıntı hastalık; Ofat: ofatumumab; İbr: ibrutinib; BR: bendamustin rituksimab

3. ZANUBRUTİNİB

Zanubrutinib, ibrutinib'den daha yüksek özgüllüğe ve daha az hedef dışı inhibisyona sahip ikinci nesil, kovalent bir BTK inhibitörüdür.

ALPINE Faz 3 Çalışması

İbrutinib ve zanubrutinib arasında bire bir karşılaştırma yapmak için ALPINE Faz 3 çalışması yapılmıştır. Nüks/dirençli KLL olguları kabul edilemez toksisiteye kadar veya hastalık progresyonuna kadar zanubrutinib veya ibrutinib ile tedavi edilmiştir. Daha önce en az 1 basamak sistemik tedavi alan KLL hastaları 160 mg zanubrutinib ve 420 mg ibrutinib kollarına 1:1 randomize edilmiştir.

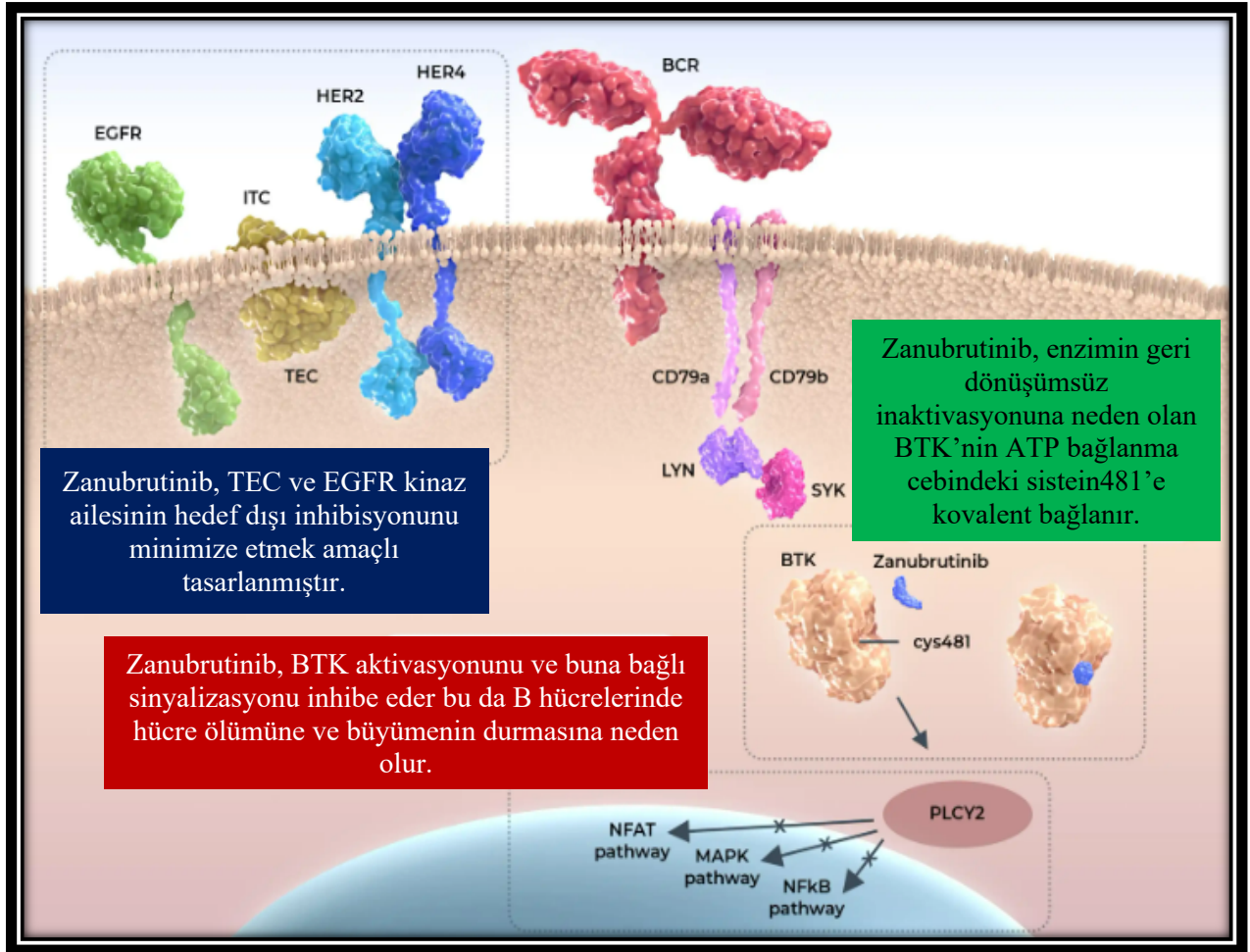
15 aylık bir medyan takipten sonra, zanubrutinib kolunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ORR gözlenmiştir (%78'e karşı %63). 12 aylık PFS zanubrutinib kolunda %95 iken ibrutinib kolunda %84 saptanmıştır (p=0.007). 12 aylık OS zanubrutinib kolunda %97 iken ibrutinib kolunda %92 saptanmıştır (p=0.1081).

AF, zanubrutinib ile ibrutinib ile karşılaştırıldığında daha az sıklıkta rapor edilmiştir (%2'e karşı %10). Kanama veya hipertansiyon oranlarında ise farklılık izlenmemiştir (%2,9'a karşı %3,9; %17'ye karşı %11).

Genel olarak, güncel veriler, zanubrutinibin yüksek aktivitesini ve ibrutinibe göre daha düşük bir AF oranını göstermektedir.

ALPINE Faz 3 Çalışması

- ❖ Daha önce en az 1 basamak sistemik tedavi alan KLL hastalarında ibrutinibe göre zanubrutinib kolunda PFS daha yüksek (%95 vs %84) ancak OS farklılığı yok.
- ❖ AF, zanubrutinib ile ibrutinib ile karşılaştırıldığında daha az sıklıkta rapor edilmiştir (%2'e karşı %10).
- ❖ Kanama veya hipertansiyon oranlarında ise farklılık izlenmemiştir (%2,9'a karşı %3,9; %17'ye karşı %11).



Şekil 15. Zanubrutinib etki mekanizması

4. ACALABRUTİNİB

Acalabrutinib, ibrutinib ile karşılaştırıldığında daha seçici, geri dönüşü olmayan bir BTK inhibitörüdür.

ELEVATE-TN Çalışması

ELEVATE-TN çalışmasında, daha önce tedavi görmemiş KLL'li (65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı, kreatinin klerensi 30-69 mL/s olan veya CIRS >6) 535 hastada Obinutuzumab ile veya Obinutuzumab olmadan Acalabrutinib (günde iki kez 100 mg) ile Obinutuzumab+ klorambusil karşılaştırılmıştır (ACA vs O-ACA vs O-CLB). Önemli kardiyovasküler hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Varfarin veya eşdeğer K vitamini antagonistleri ile eş zamanlı tedavi yasaklanmıştır. Tedaviler 28 günlük döngüler halinde uygulanmıştır. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonları azaltmak için obinutuzumab uygulamasından önce bir kür acalabrutinib uygulanmıştır.

28,3 aylık medyan takipte, medyan PFS acalabrutinib+obinutuzumab ve acalabrutinib monoterapisi ile obinutuzumab+klorambusil ile karşılaştırıldığında daha uzun tespit edildi (acalabrutinib+obinutuzumab ile ve obinutuzumab monoterapisi ile ulaşılamazken obinutuzumab ile 22,6 ay). 24 ayda PFS, acalabrutinib+obinutuzumab ile %93, acalabrutinib monoterapisi ile %87 ve obinutuzumab+klorambusil ile %47 bildirildi.

ELEVATE-TN Çalışması (ACA vs O-ACA vs O-CLB)

- Daha önce tedavi görmemiş KLL'li (65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı, kreatinin klerensi 30-69 mL/s olan veya CIRS >6) 535 hastada Obinutuzumab ile veya Obinutuzumab olmadan Acalabrutinib (günde iki kez 100 mg) ile Obinutuzumab+ klorambusil karşılaştırılmıştır.
- 24 ayda PFS, acalabrutinib+obinutuzumab ile %93, acalabrutinib monoterapisi ile %87 ve obinutuzumab+klorambusil ile %47 bildirilmiştir.
- Acalabrutinib (tek başına veya obinutuzumab ile kombinasyonu) KLL birinci basamak tedavi seçeneği olarak onaylanmıştır.

Gruplar arasında en yaygın 3. derece veya daha yüksek yan etki nötropeni idi (acalabrutinib-obinutuzumab grubunda %30, acalabrutinib grubunda %9 ve obinutuzumab-klorambusil grubunda %41). Acalabrutinib+obinutuzumab (%13) ile infüzyon reaksiyonları, obinutuzumab+klorambusilden (%40) daha az sıklıkta gözlenmiştir.

ELEVATE-RR Çalışması

Yüksek riskli KLL [del(17p) ve/veya (11q) ve önceden en az bir basamak tedavi varlığı olarak tanımlanan] hastalarında Faz 3 ELEVATE-RR çalışması yürütülmüştür. Hastalar 100 mg acalabrutinib ve 420 mg ibrutinib kollarına 1:1 randomize edilmiştir.

PFS hem ibrutinib ile hem de acalabrutinib ile 38,4 ay saptanmıştır (non-inferior). İbrutinib kolundaki hastaların %16'sında ve acalabrutinib kolundaki hastaların ise %9'unda AF/flutter gözlenmiştir (p=0.02). Kanama acalabrutinib ile de sık görülen bir yan etki olarak kalırken, göreceli sıklığı ibrutinib ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük bildirilmiştir (%38'e karşı %51). Hipertansiyon acalabrutinib kolunda daha az sıklıkta görülen bir olay olarak bildirilmiştir (%9'a karşı %23).

ELEVATE-RR Çalışması (ACA vs ibrutinib)

- ☐ **Yüksek riskli KLL [del(17p) ve/veya (11q) ve önceden en az bir basamak tedavi varlığı olarak tanımlanan] hastalar acalabrutinib ve ibrutinib kollarına randomize edilmiştir.**
- ☐ **PFS hem ibrutinib ile hem de acalabrutinib ile 38,4 ay saptanmıştır (non-inferior).**
- ☐ **AF/flutter, kanama ve hipertansiyon ibrutinib kolunda daha fazla görülmüştür.**

ASCEND Çalışması

Araştırmacının seçimine bağlı olarak nüks/dirençli KLL'de acalabrutinib monoterapisi idelalisib+rituksimab [IR] veya BR ile karşılaştırılmıştır. Randomize, açık etiketli, çok merkezli Faz 3 çalışmada önceden medyan 2 basamak tedavi alan 310 hasta, araştırmacının seçimine (ACA, n=155; IR, n = 119; BR, n = 36) karşı acalabrutinib monoterapisi (n = 155) almıştır.

Medyan 16 aylık takipten sonra, acalabrutinib monoterapisi ile (PFS'ye ulaşamadı) medyan PFS, IR veya BR'ye (16,5 ay) kıyasla anlamlı derecede daha uzun tespit edilmiştir. Acalabrutinib monoterapisi ile tedavi edilen hastaların %29'unda, IR ile %56'sında ve BR ile %26'sında ciddi yan etkiler gözlenmiştir. Acalabrutinib monoterapisi, IR ve BR alan hastaların sırasıyla %10'unda (n = 154'ün 15'i), %11'inde (n = 118'in 13'ü) ve %14'ünde (n=5'inde) ölüm bildirilmiştir.

ASCEND Faz 3 çalışması

- ☐ Nüks/dirençli KLL'de acalabrutinib monoterapisi idelalisib+rituksimab [IR] veya BR ile karşılaştırılmıştır.
- ☐ Acalabrutinib monoterapisi ile (medyan PFS'ye ulaşamadı) medyan PFS, IR veya BR'ye (16,5 ay) kıyasla anlamlı derecede daha uzun tespit edilmiştir.

BTK İNHİBİTÖRLERİ KOMPLİKASYONLARI VE YÖNETİMİ

Atriyal fibrilasyon ve antikoagülasyon

İbrutinib kardiyak BTK üzerine “on target” inhibitör etki yaparken, TEC protein tirozin kinaz üzerine “off target” inhibitör etki yapar. Stres koşullarında kardiyak korunmanın kritik bir düzenleyicisi olduğu düşünülen fosfoinositidil 3 kinaz Akt yolağı BTK ve TEC tarafından regüle edilir. Bu yolağın inhibisyonu ile kardiyak otomasite artar ve yavaş sodyum kanallarında artış ve sonuçta kardiyak aktivite potansiyel süresinde artış olur. Böylece hem atriyal aritmi hem de ventriküler aritmi riski artar.

- ☐ İbrutinib, atrial ve ventriküler aritmi riskini artırır.

İbrutinib, kollajen reseptörü glikoprotein VI (Gp-VI) inhibe ederek vWF'e trombosit adezyonunu bozar. İbrutinib, CYP3A4'ün indükleyicisi ve P-gp'nin inhibitörüdür. İbrutinib CYP3A4'ün indükleyicisi olduğu için varfarin düzeylerini arttırabilir. Dabigatranın CYP3A4 etkileşimi yoktur ancak P-gp substratıdır ve ibrutinib, dabigatranın plazma seviyesini ve kanama riskini arttırabilir. Faktör Xa inhibitörleri olan rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban üzerine ibrutinibin etkileri net olmamakla birlikte hem CYP450 hem de P-gp faktör Xa metabolizmasında önemli olduğu için ibrutinibin bunların plazma düzeyini arttırma ve kanama riskini arttırma potansiyeli vardır.

- ☐ İbrutinib, trombosit adezyonunu inhibe eder.
- ☐ İbrutinib, varfarin, dabigatranın plazma seviyesini artırır ve kanama riskini arttırabilir.
- ☐ İbrutinib kullanımı, antikoagülasyon için mutlak bir kontrendikasyon değildir.

Tromboemboli ve kalp yetmezliği

Tromboemboli ve kalp yetmezliği, AF'nin yaygın komplikasyonlarıdır ancak kanser hastalarında yeni gelişen AF iki kat daha fazla emboli ve 6 kat daha fazla kalp yetmezliği ile ilişkilidir.

AF yönetimi ile ilgili mevcut kılavuzlar, çoğunlukla aktif kanser hastalarının dahil edilmediği çalışmaların sonucuna göre hazırlanmıştır. 24.125 yeni tanı kanser hastasının dahil olduğu çalışmada CHADS2 skorlaması, öncesinde AF olan kanser hastalarında tromboemboli riski için prediktif bulunurken, yeni gelişen AF'ye sahip kanser hastalarında prediktif özelliğinin düşük olduğu saptanmıştır. Diltizem ve verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri hızlı ventrikül yanıtları ile AF hastalarında hız kontrolü için yaygın olarak kullanılırlar ancak bu ajanlar CYP3A4'ü inhibe ederler ve bu nedenle ibrutinibin plazma düzeylerini arttırırlar. İbrutinib P-gp inhibisyonu nedeniyle digoksinin plazma düzeyini arttırır ve digoksin toksisitesine yol açabilir.

- ☐ Amiodoron gibi antiaritmik ilaçlar CYP3A4'ü inhibe ederek ibrutinib seviyesini ve toksisitesini arttırabilir.
- ☐ Digoksin kullanan hastalarda digoksin ve ibrutinib arasında 6 saat olmalıdır.

- ☐ Ventriküler hız kontrolü istenildiğinde ilk basamakta tercih edilmesi gereken ajan beta blokerlerdir.

- ☐ Öncesinde AF olan hastalarda eğer hasta kalsiyum kanal blokeri veya digoksin kullanıyorsa mümkünse beta blokera geçilmelidir.

AF gelişimi için çoklu risk faktörü olan (>60 yaş, hipertansiyon, OSAS, koroner arter hastalığı, kardiyomyopati, kalp yetmezliği, tiroid ve akciğer hastalığı varlığı) hastalarda ibrutinib öncesi kardiyoloji konsültasyonu yapılmalıdır. AF ya da atriyal flutter hastalarında stroke riskini değerlendirmede en iyi araç CHA2DS2-VASc skorlamasıdır. CHA2DS2-VASc risk skoru ≥ 2 olanlar stroktan korunmak için antikoagülasyondan fayda görürler. Klinik araştırmalarda gözlenen kanamaların çoğu derece 1-2'dir ve çoğu erken dönemde olur. Çoğu kanama doz modifikasyonuna ya da ilaç ara verilmesine ihtiyaç duymaz. Ciddi kanamalar özellikle tedavinin ilk 6 ayından sonra nadir görülür. Oral antikoagülan kullanan hastalarda kanama riskini tahmin etmek için en yaygın kullanılan skorlama olan HAS-BLED skorlamasının ibrutinib kullanan hastalarda kanamayı predikte edici özelliği düşüktür ve skorun ≥ 3 olması antikoagülan tedavinin kesilmesi ya da ara verilmesine neden olmamalıdır. Ristosetin indüklemeli trombosit agregasyonunun (RIPA) kantitatif değerlendirmesi ibrutinib kullanan hastalarda kanama eğilimini göstermede kullanılabilir.

AF dışında kardiyovasküler hastalığı olanlarda antiplatelet tedavi

- ☐ Myokard enfarktüsü, koroner arter bypass operasyonu veya serebrovasküler olay geçirenlerde ibrutinib ve maksimum 75-100 mg aspirin kullanılması önerilir.
- ☐ İbrutinibin antiplatelet aktivitesi olsa da bu grup hastalarda aspirinin kesilmesi ile ilgili yeterli kanıt yoktur.
- ☐ İlave klopidoğrel kanama riskini arttırmakla birlikte ek klinik yararı tartışmalıdır.

Pulmoner tromboemboli veya derin ven trombozu veya AF nedenli antikoagülasyon kullanımı

- ☐ Eğer 3-6 ay gibi sınırlı süre antikoagulan kullanılacaksa mümkünse ibrutinib ertelenmelidir.
- ☐ Uzun süre antikoagulan kullanacak hastalarda HAS-BLED skorlaması yapılarak kanama açısından risk faktörleri azaltılmalıdır.
- ☐ EMA tarafından vitamin K antagonistlerinin ibrutinible birlikte kullanılmaları önerilmemektedir.
- ☐ Direkt oral antikoagülanlar ve oral antikoagülan kullanamayanlarda düşük molekül ağırlıklı heparin ile birlikte ibrutinib kullanılabilir.

Dual antiplatelet ya da triple tedavi (dual antiplatelet ve oral antikoagülasyon)

- ☐ İbrutinib tedavisi sırasında kombine antikoagulan ve antiplatelet tedaviden kaçınılmalıdır.
- ☐ Eğer başka bir alternatif antineoplastik ilaç yok ise vitamin K antagonistleri kesilip direkt oral antikoagülanlar başlanmalı ve triple yerine tek antiplatelet tedaviye geçilmelidir.

Kanama Yönetimi

- ☐ Minör kanamalar için ibrutinib tedavisi kesilmemeli ya da doz azaltılmamalıdır.
- ☐ Major kanama sırasında ibrutinibe ara verilmeli ve potansiyel nedenler çözüldükten sonra tekrar aynı dozda devam edilir.
- ☐ Eğer tekrar kanama olursa doz 140 mg azaltılır.
- ☐ Tekrar kanama olursa doz 140 mg daha azaltılır.
- ☐ 2 doz redüksiyonuna rağmen kanama devam ederse ibrutinib kalıcı kesilmelidir.

- ☐ **Minör kanamalar için ibrutinib tedavisi kesilmemeli ya da doz azaltılmamalıdır.**
- ☐ **Major kanama sırasında ibrutinibe ara verilmeli ve potansiyel nedenler çözüldükten sonra tekrar aynı dozda devam edilir.**
- ☐ **2 doz redüksiyonuna rağmen kanama devam ederse ibrutinib kalıcı kesilmelidir.**

Planlanmış cerrahi işlemin kanama risk sınıfına göre ibrutinib işlemden 3-7 gün önce işlem sonrasında ise 1-3 gün kesilmelidir. Mümkünse toplam ara verme süresi 7 günü geçmemelidir. Tablo 32’de kanama açısından cerrahi işlemlerin risk sınıflaması özetlenmiştir.

- ☐ **İbrutinib, cerrahi işlemden 3-7 gün önce ve sonrasında ise 1-3 gün kesilmelidir.**
- ☐ **Toplam ara verme 7 günü geçmemelidir.**

Tablo 32. Kanama açısından cerrahi işlemlerin risk sınıflaması

Cerrahi İşlemlerde İbrutinib Yönetimi
<u>İbrutinibin ara verilmesine gerek olmayan işlemler</u> ❖ 1-3 diş çekimi ❖ Periodontal cerrahi ❖ Abse insizyonu ❖ İmplant yerleştirilmesi ❖ Katarakt ya da glokom cerrahisi ❖ Cerrahisiz endoskopi ❖ Yüzeysel cerrahi (abse boşaltımı, küçük dermatolojik işlemler)
<u>Minör kanama riski olan işlemler</u> ❖ Biyopsili endoskopi ❖ Prostat veya mesane biyopsisi ❖ Sağ taraflı supraventriküler taşikardi için katater ablasyonu ❖ Koroner veya non koroner angiografi ❖ Pacemaker veya ICD yerleştirilmesi
<u>Major kanama riski olan işlemler</u> ❖ Aritmi için katater ablasyonu ❖ Spinal veya epidural anestezi, lumbar ponksiyon ❖ Torasik cerrahi ❖ Abdominal cerrahi ❖ Major ortopedik cerrahi ❖ Karaciğer biyopsi ❖ Transuretral prostat reseksiyonu ❖ Böbrek biyopsisi ❖ Ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (ESWL)

AF (derece ≥ 3), majör kanama (ciddi veya derece ≥ 3 kanama olayları veya herhangi bir derecedeki merkezi sinir sistemi kanaması) ve hipertansiyon (derece ≥ 3) birinci basamak tedavi olarak ibrutinib ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %5, %11 ve %8'inde bildirilmiştir. AF (herhangi bir derece), majör kanama ve hipertansiyon (derece ≥ 3) daha önce KLL tedavisi gören hastaların %4, %5 ve %11'inde rapor edilmiştir. Hipertansiyon (derece ≥ 3), nadiren tedavinin kesilmesinin nedeni olmuştur ve uygun şekilde antihipertansiflerle tedavi edilmelidir. Ayrıca ibrutinib ile tedavi edilen hastalarda ventriküler aritmiler, konjestif kalp yetmezliği ve periferik nöropati de bildirilmiştir.

ELEVATE-TN çalışmasında, acalabrutinib monoterapisi ile tedavi edilen hastaların %4, %2, %39, %14 ve %9'unda AF, hipertansiyon (derece ≥ 3), herhangi bir derece kanama, enfeksiyonlar (derece ≥ 3) ve sekonder maligniteler bildirilmiştir, acalabrutinib ve obinutuzumab ile tedavi edilen hastaların ise sırasıyla %3, %3, %43, %21 ve %11'inde bildirilmiştir.

ASCEND çalışmasında, acalabrutinib ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %5, %3 ve %26'sında AF, hipertansiyon ve herhangi bir derecedeki kanama bildirilmiştir. Derece ≥ 3 AF, hipertansiyon ve kanama sırasıyla hastaların %1, %3 ve %2'sinde gözlenmiştir. Acalabrutinib ile tedavi kursunun başlarında yaygın olarak gözlenen baş ağrıları tipik olarak 1 ila 2 aylık tedaviden sonra düzelmektedir ve genellikle analjezikler (örn., asetaminofen) ve kafein takviyeleri ile yönetilebilir.

İbrutinib veya acalabrutinibin yarar ve riski, anti-trombosit veya antikoagülan tedavilere ihtiyaç duyan hastalarda değerlendirilmelidir. İbrutinib veya acalabrutinibin varfarin ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. İbrutinib veya acalabrutinib alan hastalarda kanama, AF ve hipertansiyon belirtilerinin izlenmesi ve uygun yönetim önerilir. Özellikle tıbbi olarak kontrol edilemeyen AF veya hipertansiyonu olan hastalarda alternatif tedaviye geçiş düşünülmelidir. İbrutinib veya acalabrutinib durdurulduğunda progresyon olabileceğinden alternatif tedaviye geçiş mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. Tedavisiz aralık mümkün olduğunca kısa olmalıdır.

☐ **İbrutinib veya acalabrutinibin varfarin ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.**

- **Tıbbi olarak kontrol edilemeyen AF veya HT durumunda alternatif tedaviye en kısa sürede geçilmelidir.**

Zanubrutinib, oldukça spesifik BTK inhibisyonu nedeniyle daha uygun bir toksisite profiline sahiptir ve gastrik asit azaltıcı ajanlar (proton pompa inhibitörleri [PPI], H2-reseptör antagonistleri) ve varfarin dahil antikoagülanlarla birlikte uygulanabilir. Varfarin dahil antikoagülanların kullanımı, zanubrutinibi değerlendiren klinik çalışmalarda kısıtlanmamıştır ve gastrik asit azaltıcı ajanlarla birlikte uygulandığında zanubrutinib farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Varfarin kullanımı gerektiren hastalar, acalabrutinib ve ibrutinibi değerlendiren klinik çalışmalardan çıkarılmıştır. Acalabrutinib ile PPI'nin birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Bu nedenle, zanubrutinib, diğer BTKi'ye karşı intoleransı veya kontrendikasyonu olan hastalar için uygun bir alternatif tedavi seçeneği olabilir.

- **Varfarin dahil antikoagülan veya PPI kullanımı gerektiren hastalarda zanubrutinib tercih edilebilir.**

İbrutinib ile tedavi edilen hastalarda nadiren hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonu ve invaziv mantar enfeksiyonları bildirilmiştir. Şu anda önerilen rutin tarama ve profilaksi için yeterli veri bulunmamaktadır.

Lenfositöz Yönetimi

İbrutinib sonrası görülen lenfositöz geçicidir. Bazı vakalarda aylarca sürebilir. Lenfosit sayısı $500 \times 10^9/L$ 'yi geçenlerde dahi lökostaz bulguları bildirilmemiştir. Lenfositöz artmış tumor lizis sendromu ile de ilişkili bulunmamıştır.

- **Lenfositözu olup ibrutinib başlanacak hastalarda öncesinde debulking önerilmemektedir.**

İbrutinib kullananlarda enfeksiyon profilaksisi

Çalışmalarda tek başına ibrutinib alan hastalarda enfeksiyon profilaksisi yapılmamıştır. Enfeksiyonların çoğu ibrutinib tedavisinin başlamasından sonra erken dönemde ortaya çıkar. Risk zamanla azalır ve serum IgA'daki iyileşmelerle ters orantılıdır. Özellikle erken basamaklarda ibrutinib kullanımında enfeksiyon profilaksisi önerilmez. Bununla birlikte, ibrutinib tedavisine başlamadan önce, hastalara ilgili aşıları (örn. influenza ve pnömoni için) yaptırmaları önerilmelidir. Sülfametoksazol ve trimetoprim, daha önce kemoimmünoterapi almış hastalar için uygun olabilir. Düşük dereceli enfeksiyonlar sırasında ibrutinib tedavisine devam edilmeli, sadece orta/güçlü CYP3A4 inhibitörleri olan antimikrobiyal ajanlarla (örn. klaritromisin, ketakonazol veya vorikonazol) tedavi edilenlerde tedavi sırasında doz ayarlaması yapılmalıdır. Daha şiddetli enfeksiyonlar için (derece ≥ 3), ibrutinib tedavisi durdurulmalıdır.

- ☐ **BTKi başlanmadan önce aşıların (örn. influenza ve pnömoni için) yaptırmaları önerilir.**
- ☐ **Çalışmalarda tek başına ibrutinib alan hastalarda enfeksiyon profilaksisi yapılmamıştır. Özellikle erken basamaklarda ibrutinib kullanımında enfeksiyon profilaksisi önerilmez.**
- ☐ **Sülfametoksazol ve trimetoprim, daha önce kemoimmünoterapi almış hastalar için uygun olabilir.**

- ☐ **Düşük dereceli enfeksiyonlar sırasında ibrutinib tedavisine devam edilmeli, sadece orta/güçlü CYP3A4 inhibitörleri olan antimikrobiyal ajanlarla (örn. klaritromisin, ketakonazol veya vorikonazol) tedavi edilenlerde tedavi sırasında doz ayarlaması yapılmalıdır.**
- ☐ **Şiddetli enfeksiyonlarda (derece ≥ 3), ibrutinib tedavisi durdurulmalıdır.**

İbrutinib ilişkili otoimmün sitopeniler

İbrutinib tedavisi ile otoimmün sitopeni gelişebilir ve bu durum otoimmün hemolitik anemi öyküsü veya direk antiglobulin testi pozitifliği ile ilişkili değildir. Otoimmün sitopeni, ibrutinib tedavisinin ilk haftalarında meydana gelir ve bu durumda steroid veya rituksimab eklenerek ibrutinibin devam etmesi düşünülmelidir.

- Otoimmün sitopeni durumunda steroid veya rituksimab eklenerek ibrutinibe devam edilmelidir.

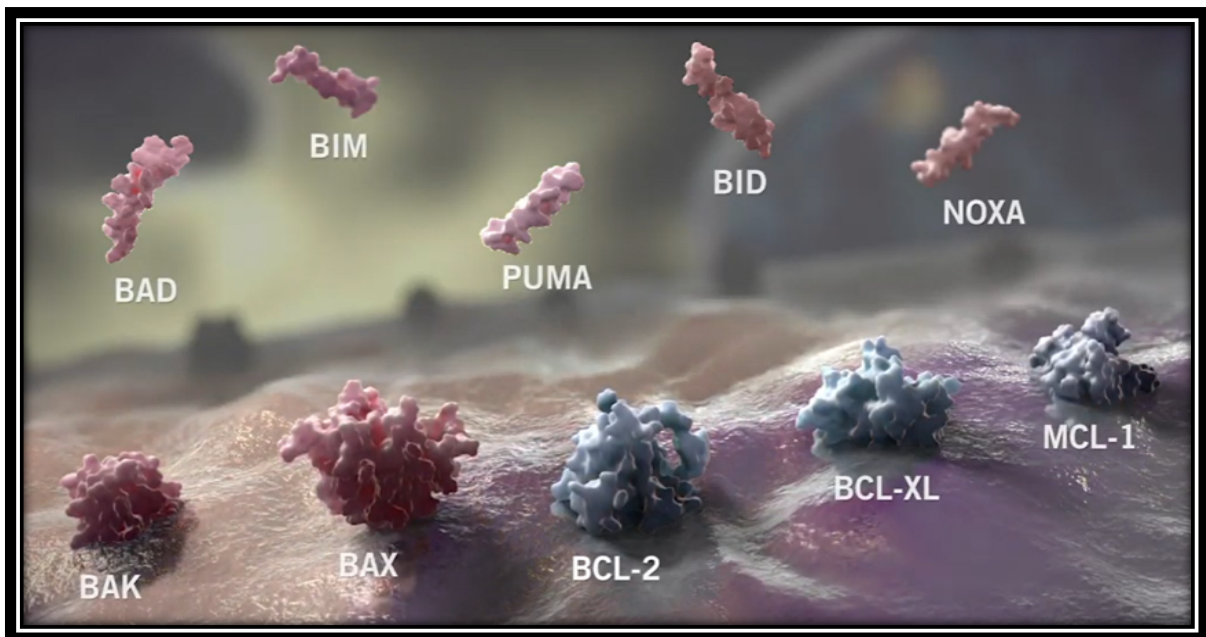
II. BCL-2 İNHİBİTÖRLERİ

BCL-2 ailesi, intrinsik (mitokondriyal) apoptotik yolun anahtar düzenleyicileri olan ve birçok hematolojik malignitenin tümörogenezinde rol oynayan 18 farklı proapoptotik ve antiapoptotik molekülden oluşur.

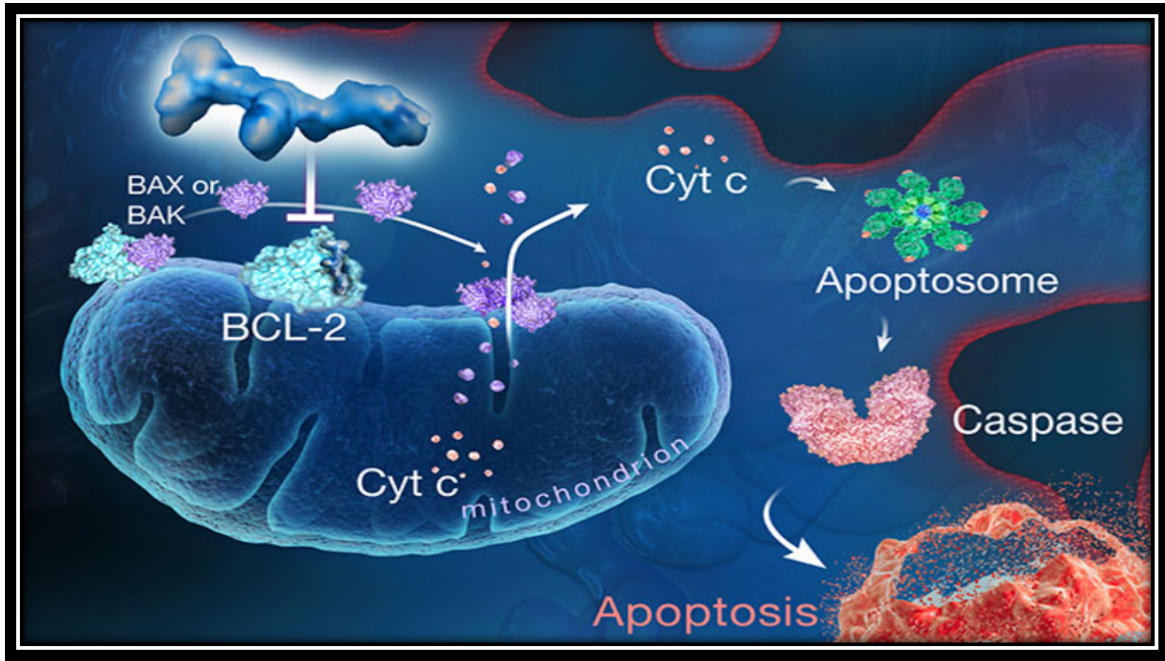
Üç fonksiyonel grup vardır;

- 1) Antiapoptotik proteinler: BCL-2, MCL-1, BCL-XL, BCL-W, BFL-1
- 2) Proapoptotik BCL-2 homoloji alanları 3 (BH3): BIM, BID, BAD, PUMA, NOXA, BIK, BMF, HRK ve
- 3) Efektör proteinler: BAX, BAK.

Stres veya DNA hasarına yanıt olarak, intrinsik yol aktive olur ve BAX ve BAK efektör proteinleri aracılığıyla dış mitokondriyal membranda gözeneklerin oluşumuna yol açar. Bu, sitokrom C'nin sitozole salınmasıyla sonuçlanır, böylece kaspaz-9 aktive olur ve nihayetinde proteolitik hücre ölümü tetiklenir.



Şekil 16. proapoptotik ve antiapoptotik moleküller



Şekil 17. BAX ve BAK efektör proteinleri aracılığıyla dış mitokondriyal membranda gözeneklerin oluşumu, sitokrom C'nin sitozole salınması, kaspaz-9'un aktivasyonu ve proteolitik hücre ölümü

Kanser hücrelerinde artmış BCL-2 ekspresyonu vardır. Strese veya DNA hasarına yanıt olarak, pro-apoptotik proteinler aktive olsa da kanser hücresindeki artmış BCL-2 ekspresyonu nedeni ile bunlar BCL-2'yi bağlamada yetersiz kalırlar.

Venetoklaks, BCL-2 proteinlerine bağlanır. Venetoklaksın BCL-2 proteinlerini bağlamasıyla, proapoptotik proteinler mitokondri zarında porlar oluştururlar. Oluşan bu porlardan sitoplazmaya sitokrom C salınır. Sitokrom C'nin sitozole salınmasıyla kaspaz-9 aktive olarak proteolitik hücre ölümü tetiklenir.

Navitoklaks, ilk oral BCL-2 inhibitörüdür. KLL'de antilösemik etki gösteren BCL-2 ve BCL-XL dual inhibitörüdür. Hedefe özgü (BCL-XL) doz sınırlayıcı şiddetli trombositopeni nedeni ile kullanımı sınırlandırılmıştır.

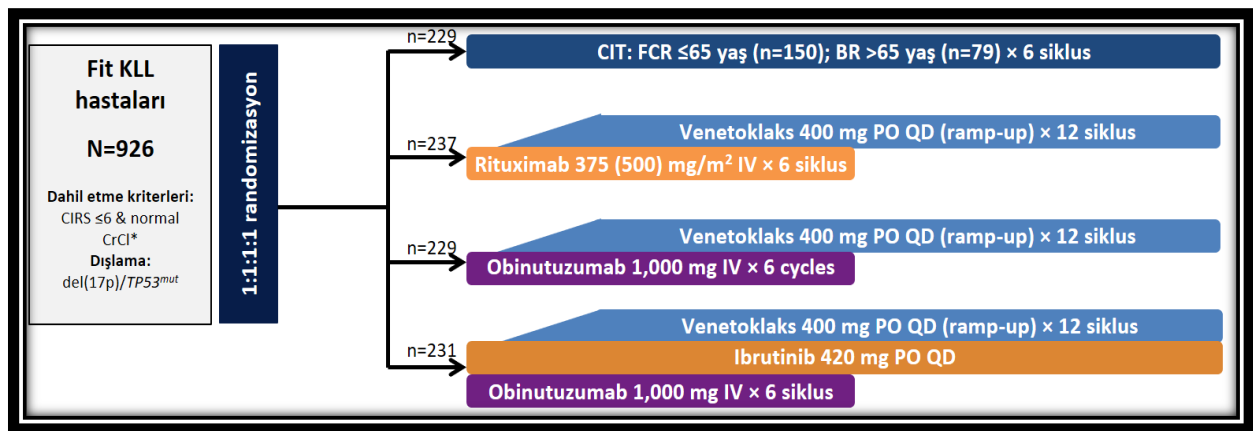
Venetoklaks, özellikle *TP53* mutasyonundan bağımsız olarak ve BCL-XL'i hedeflemeden BCL-2 için oldukça seçici bir oral BH3 mimetiğidir.

- Venetoklaks, *TP53* mutasyonundan bağımsız olarak ve BCL-XL'i hedeflemeden BCL-2 için oldukça seçici bir oral BH3 mimetiğidir.

Venetoklaks Çalışmaları

1. CLL13 Çalışması

CLL13 prospektif randomize Faz 3 çalışmasının medyan 27,9 aylık takip sonuçları ASH 2021’de sunulmuştur. Çalışmaya CIRS ≤ 6 ve CrCl ≥ 70 mL/dk olan daha önce tedavi almamış ve del(17p) /TP53 negatif hastalar alınmıştır. Medyan takip süresi 27,9 aydır. Hastalar kemoimmunoterapi (≤ 65 yaş ise 6 siklus FCR, >65 yaş ise 6 siklus BR), venetoklaks + rituksimab (VenR), venetoklaks+obinutuzumab (VenO) ve ibrutinib + venetoklaks + obinutuzumab (IVO) olmak üzere 4 gruba 1:1:1:1 randomize edilmiştir (Şekil 18).



Şekil 18. CLL13 çalışmasında randomizasyon

Kemoimmunoterapiye randomize edilen hastalar, her biri 28 gün süren 6 siklus BR veya FCR aldı. VenR veya VenO'ya randomize edilen hastalar için, venetoklaks ile kombinasyon halinde rituksimab veya obinutuzumab 6 siklus uygulandı, ardından tek başına 6 ek venetoklaks siklusu (her siklus 28 günlük bir süre) izledi.

IVO'ya randomize edilen hastalar, 6 siklus boyunca ibrutinib ve venetoklaks ile kombinasyon halinde obinutuzumab, ardından 6 ek venetoklaks artı ibrutinib siklusu (her siklus 28 günlük) aldı.

Obinutuzumab IV infüzyon olarak siklus 1 gün 1'de 100 mg ve siklus 1 gün 2'de 'de 900 mg veya siklus 1 gün 1'de 1.000 mg, siklus 1 gün 8'de ve siklus 1 gün 15'te 1000 mg, 6. siklusun sonuna kadar sonraki tüm sikluslar için 1. günde 1.000 mg şekilde uygulandı.

İbrutinib, siklus 1 gün 1'den başlayarak 36 siklusun tamamlanmasına veya MRD negatif, yeni anti-KLL tedavisinin başlamasına veya kabul edilemez toksisiteye kadar 420 mg'lık günlük oral doz olarak uygulandı.

Venetoklaks günlük oral tablet olarak 1.siklus 22. günden başlayarak 5 haftalık ilk artış: 20 mg 1.siklus 22–28. gün, 50 mg 2. siklus 1- 7 gün, 100 mg 2. siklus 8 – 14. gün, 200 mg 2. Siklus 15 21. gün, 400 mg 2. siklus 22-28. gün şeklinde uygulandı. 12. siklusun sonuna kadar sonraki tüm sikluslar için 1-28. günlerde günlük 400 mg doz uygulandı.

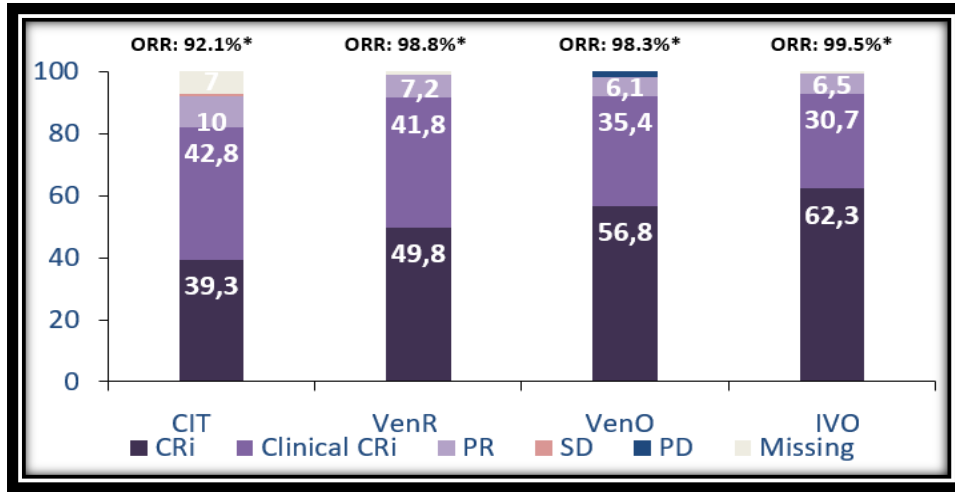
VenR, VenO ve IVO'da, sırasıyla rituksimab ile 21 günlük bir ön tedaviden (1 doz, 375 mg/m² 1. siklus 1. gün), obinutuzumab'dan (3 doz, 1.000 mg 1. siklus 1, 8, 15. gün ve siklus 2-6'da 1. gün) veya obinutuzumab (3 doz) artı ibrutinib'den (sürekli, 420 mg /gün siklus 1-12, MRD saptanabilirse siklus 36'ya kadar devam etti) sonra venetoklaks eklendi.

Hasta özelliklerine bakıldığında; medyan yaş 61 ve medyan CIRS puanı 2 olan fit bir popülasyon vardı. Hastaların %56'sında mutasyona uğramamış IgHV, %17,5'inde del(11q) vardı. Diğer hasta özellikleri Tablo 33'te özetlenmiştir.

Tablo 33. CLL13'teki hasta özellikleri

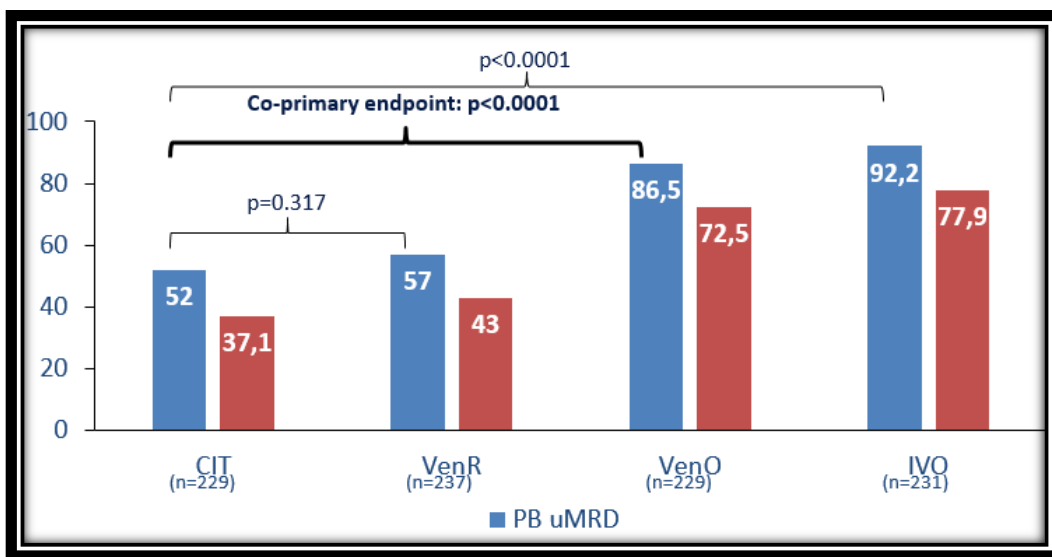
Hasta Özellikleri	CIT (n=229)	VenR (n=237)	VenO (n=229)	IVO (n=231)	Total (N=926)
Medyan yaş, yıl, (aralık)	61 (29–84) FCR: 55; BR: 71	62 (27–84)	62 (31–83)	60 (30–84)	61 (27–84)
Medyan CIRS skoru (aralık)	2 (0–6)	2 (0–7)	2 (0–6)	2 (0–7)	2 (0–7)
Medyan CrCl*, mL/dk (aralık)	86.3 (39.5–223.6)	84.5 (42.6–268.3)	86.3 (41.5–180.2)	86.2 (43.5–178.5)	85.7 (39.5–268.3)
Binet evre, n (%)					
A	63 (27.5)	61 (25.7)	59 (25.8)	63 (27.3)	246 (26.6)
B	84 (36.7)	92 (38.8)	90 (39.3)	84 (36.4)	350 (37.8)
C	82 (35.8)	84 (35.4)	80 (34.9)	84 (36.4)	330 (35.6)
Sitogenetik altgrup, n (%)					
Delesyon 11q	41 (17.9)	45 (19.0)	44 (19.2)	32 (13.9)	162 (17.5)
Trisomi 12	34 (14.8)	34 (14.3)	47 (20.5)	35 (15.2)	150 (16.2)
Anomali yok	53 (23.1)	45 (19.0)	44 (19.2)	59 (25.5)	201 (21.7)
Delesyon 13q	101 (44.1)	113 (47.7)	94 (41.0)	105 (45.5)	413 (44.6)
IGHV mutasyon durumu, n (%)					
Mutasyonlu	95 (41.5)	95 (40.1)	89 (39.0)	101 (43.7)	380 (41.1)
Mutasyonsuz	131 (57.2)	134 (56.5)	130 (57.0)	123 (53.2)	518 (56.0)
Değerlendirilmemiş	3 (1.3)	8 (3.4)	9 (3.9)	7 (3.0)	27 (2.9)

VenR, VenO veya IVO ile tedavi, kemoimmunoterapiye (%80.8) kıyasla daha yüksek ORR (sırasıyla %93,2, %96,1 ve %94,4) ile sonuçlandı. VenR, VenO veya IVO tedavi gruplarında (%49.4, %56.8 ve %61.9) kemoimmunoterapiye (%31) kıyasla hastaların daha büyük bir kısmı tam yanıt elde etti. Kısaca, kemoimmunoterapiye karşı venetoklaks rejimleri ile 15. ayda daha yüksek yanıt oranları elde edilmiştir. Kollardaki 15. aya kadar elde edilen en iyi yanıtlar Şekil 19'da verilmiştir.



Şekil 19. CLL13 çalışmasındaki kollaradaki 15. aya kadar elde edilen en iyi yanıtlar

FCM'ye göre periferik kanda uMRD ($<10^{-4}$) oranları 15. ayda %52 (kemoimmunoterapi), %57 (VenR), %86,5 (VenO) ve %92,2 (IVO) bildirilmiştir. ITT popülasyonundaki uMRD oranı kemoimmunoterapi ile karşılaştırıldığında VenO'da önemli ölçüde daha yüksek olduğundan 15.ayda periferik kandaki ortak birincil son nokta uMRD karşılandı: sırasıyla %86,5 ve %52,0 ($p<0.0001$). IVO ayrıca kemoimmunoterapi ile karşılaştırıldığında %92,2'lik üstün bir uMRD oranı göstermiştir ($p<0,0001$), oysa VenR'deki uMRD ve kemoimmunoterapi kolu istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0,317$). Kemik iliği uMRD oranları %37,1 (kemoimmunoterapi), %43,0 (VenR), %72,5 (VenO) ve %77,9 (IVO) idi. Şekil 14'te periferik kan ve kemik iliğindeki uMRD oranları gösterilmiştir.



Şekil 20. CLL13 çalışmasındaki kollaradaki periferik kan ve kemik iliğindeki uMRD oranları

En yaygın derece 3-5 tedavi ilişkili advers olaylar; nötropeni (%50,5), trombositopeni (%12,2), tümör lizis sendromu (TLS) (%7,5), infüzyon ilişkili reaksiyon (%7,2), febril nötropeni (%6,5) ve pnömoni (%5,3) şeklinde bildirilmiştir. Tablo 34 ve 35'te tedavi ilişkili advers olayların tedavi kollarındaki oranları özetlenmiştir.

Tablo 34. Tedavi ilişkili advers olayların tedavi kollarındaki oranları

TEAE	CIT (n=216)	VenR (n=237)	VenO (n=228)	IVO (n=231)	Total (N=912)
Anemi	31 (14.4)	20 (8.4)	19 (8.3)	21 (9.1)	91 (10.0)
Grade ≥ 3	16 (7.4)	9 (3.8)	11 (4.8)	9 (3.9)	45 (4.9)
Nötropeni	120 (55.6)	126 (53.2)	134 (58.8)	131 (56.7)	511 (56.0)
Grade ≥ 3	113 (52.3)	109 (46.0)	127 (55.7)	112 (48.5)	461 (50.5)
Trombositopeni	41 (19.0)	24 (10.1)	53 (23.2)	69 (29.9)	187 (20.5)
Grade ≥ 3	22 (10.2)	10 (4.2)	42 (18.4)	37 (16.0)	111 (12.2)
Febril Nötropeni	24 (11.1)	10 (4.2)	8 (3.5)	18 (7.8)	60 (6.6)
Grade ≥ 3	24 (11.1)	10 (4.2)	7 (3.1)	18 (7.8)	59 (6.5)
Enfeksiyonlar	131 (60.6)	141 (59.5)	155 (68.0)	174 (75.3)	601 (65.9)
Grade ≥ 3	43 (19.9)	27 (11.4)	32 (14.0)	51 (22.1)	153 (16.8)
Pnömoni	20 (9.3)	9 (3.8)	22 (9.6)	30 (13.0)	81 (8.9)
Grade ≥ 3	14 (6.5)	5 (2.1)	13 (5.7)	16 (6.9)	48 (5.3)

Tablo 35. Tedavi ilişkili grade ≥ 3 advers olayların tedavi kollarındaki oranları

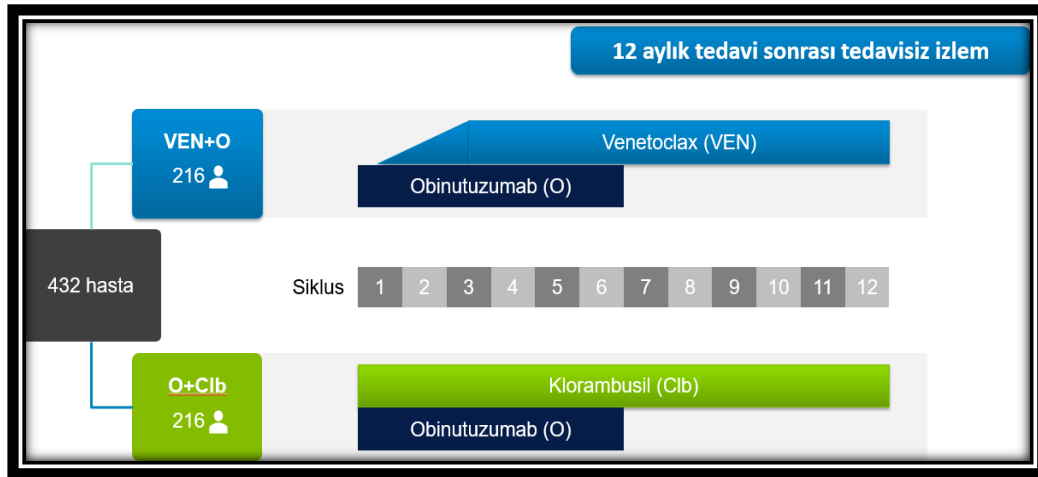
TEAE	CIT (n=216)	VenR (n=237)	VenO (n=228)	IVO (n=231)	Total (N=912)
İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar	70 (32.4)	82 (34.6)	119 (52.2)	53 (22.9)	324 (35.5)
Grade ≥ 3	12 (5.6)	18 (7.6)	26 (11.4)	10 (4.3)	66 (7.2)
Tümör lizis sendromu	10 (4.6)	29 (12.2)	26 (11.4)	19 (8.2)	84 (9.2)
Grade ≥ 3	9 (4.2)	24 (10.1)	20 (8.8)	15 (6.5)	68 (7.5)
Kanama olayları	13 (6.0)	12 (5.1)	23 (10.1)	64 (27.7)	112 (12.3)
Grade ≥ 3	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.7)	7 (0.8)
Atriyal fibrilasyon	4 (1.9)	2 (0.8)	2 (0.9)	18 (7.8)	26 (2.9)
Grade ≥ 3	1 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	6 (2.6)	8 (0.9)

AF ve kanama olayları IVO kolunda daha sık; infüzyon ilişkili reaksiyon, VenO kolunda daha yaygın meydana gelmiştir. Ölümcül TLS vakası bildirilmemiş, TLS nedeniyle hiçbir hastanın diyaliz ihtiyacı olmamıştır. Venetoklaks kolları arasında TLS'nin kümülatif insidansında önemli farklılık izlenmemiştir. Venetoklaksla ilgili yeni güvenlik sinyali bildirilmemiştir.

2. CLL14 Çalışması

CLL 14 çalışması, tedavi almamış KLL hasta grubunda Venetoklaks-obinutuzumab ve obinutuzumab klorambusilin karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize klinik çalışmadır. CLL 14 çalışmasının 52,4 aylık sonuçları EHA 2021'de sunulmuştur. Daha önce tedavi görmemiş ve

eşlik eden komorbid durumları olan KLL hastaları (CIRS skoru >6 ve Cr Cl<70 ml/dk olan hastalar) çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma tasarımına göre Ven-O kolunda tedaviye obinutuzumab ile başlanmış daha sonra 1. siklus 22. günden itibaren venetoklaks ramp up başlanmıştır. 6 kür kombinasyon döneminden sonra venetoklaks monoterapisi 12 ayın sonuna kadar devam edilmiştir. CLL14 çalışmasındaki hasta özellikleri Tablo 36’da özetlenmiştir.



Şekil 21. CLL14 çalışmasında randomizasyon

Tablo 36. CLL14 çalışmasındaki hasta özellikleri

Özellikler		VenO (n=216)	OC1b (n=216)
Yaş	Medyan, yaş (IQR)	72 (67–77)	71 (66–77)
	≥75 yaş, n (%)	72 (33)	78 (36)
Erkek, n (%)		146 (68)	143 (66)
Tanıdan sonra geçen medyan zaman, ay (IQR)		31.2 (11.6–63.0)	29.2 (7.7–57.5)
Binet sınıflaması, n (%)	A	46 (21)	44 (20)
	B	76 (35)	80 (37)
	C	94 (44)	92 (43)
TLS risk kategorisi, n (%)	Düşük	29 (14)	26 (12)
	Orta	139 (64)	147 (68)
	Yüksek	48 (22)	43 (20)
CIRS skoru	Medyan (IQR)	9 (7–11)	8 (7–10)
	>6, n (%)	186 (86)	177 (82)
Kreatin Klirensi*	Medyan, mL/min (IQR)	65.2 (52.6–82.3)	67.4 (52.8–82.3)
	<70 mL/min, n/N (%)	129/215 (60)	119/213 (56)
del(17p), n/N (%)		17/210 (8)	14/208 (7)
Diğer sitogenetik alt gruplar, n/N (%)	del(11q)	36/210 (17)	38/208 (18)
	Trizomi 12	36/210 (17)	40/208 (19)
	No abnormality	50/210 (24)	42/208 (20)
	Yalnızca del(13q)	71/210 (34)	74/208 (36)
TP53 mutasyon durumu, n/N (%)	Mutated	23/216 (10.6)	19/216 (8.8)
	Unmutated	188/216 (87.0)	191/216 (88.4)
TP53 delesyonu/mutasyonu, n/N (%)*		25/209 (12)	24/208 (12)
IGHV mutasyon durumu, n/N (%)*	Mutated	76/200 (38)	83/208 (40)
	Unmutated	121/200 (61)	123/208 (59)
	Not evaluable	3/200 (1)	2/208 (1)

4 yıllık PFS Ven-O ile %74, CLB-O ile %35 tespit edilmiştir (p<0.0001). 12 ay Ven-O ile tedavi edilen hastaların, 3 yıl tedavisiz izlem sonrası %74’ü halen remisyonda izlenmiştir. 3 yıllık tedavisiz izlem sonunda Ven-O grubundaki hastaların %81’i tedaviye ihtiyaç

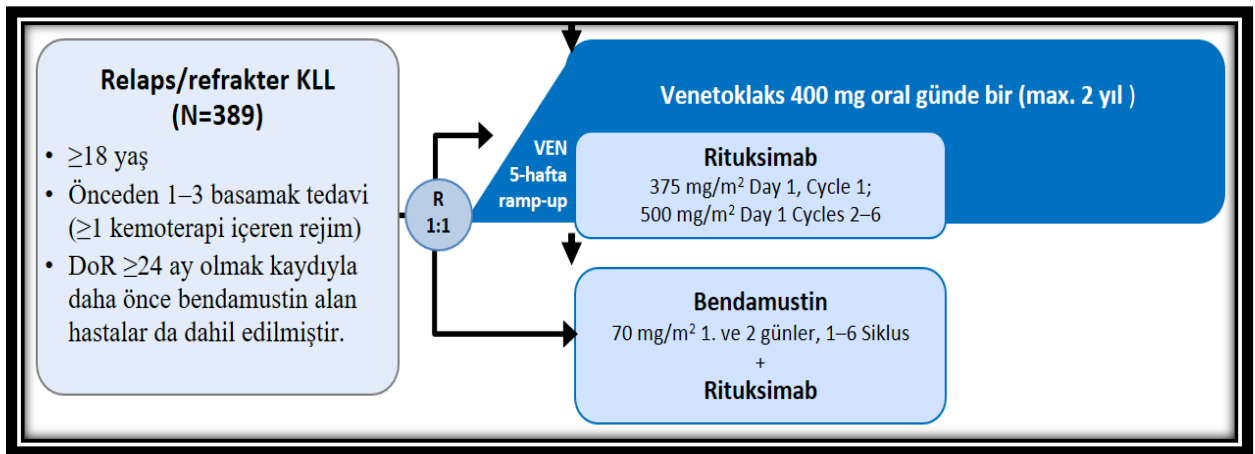
duymamıştır. *TP53* mutasyonuna sahip hastalarda Ven-O tedavisi ile daha uzun PFS elde edilmiştir (49 aya karşılık 20,8 ay). MRD negatifliğin sürdürülebilirliği Ven-O ile daha üstün bulunmuştur (21 aya karşılık 6 ay). Ven-O ile ulaşılan MRD (-) remisyonlar daha derin ve daha kalıcı olarak bildirilmiştir. Ven-O'nun güvenlik profili, venetoklaksın bilinen güvenlik profili ile tutarlı idi; tedavi kolları arasında benzer derece 3-4 advers olay oranları bildirilmiştir.

3. MURANO Çalışması

Önceden 1-3 basamak tedavi (≥ 1 kemoterapi içeren rejim) alan KLL hastalarında yapılan faz 3 randomize çalışmadır. Hastalar venetoklaks + rituksimab ve bendamustin + rituksimab kollarına 1:1 randomize edilmiştir.

Venetoklaks + rituksimab kolundaki hastalara ilk önce 5 haftalık venetoklaks ramp up verilmiştir (Şekil 22). Ramp up döneminde hastalara 1. hafta 20 mg, 2. hafta 50 mg, 3. hafta 100 mg, 4. hafta 200 mg, 5. hafta 400 mg venetoklaks verilmiş ve bu 5 haftalık ramp up dönemi sonrası rituksimab ilk infüzyonu verilmiştir. Ardından 6 kür venetoklaks + rituksimab kombinasyon tedavisi ve ardından venetoklaks monoterapisi verilmiştir.

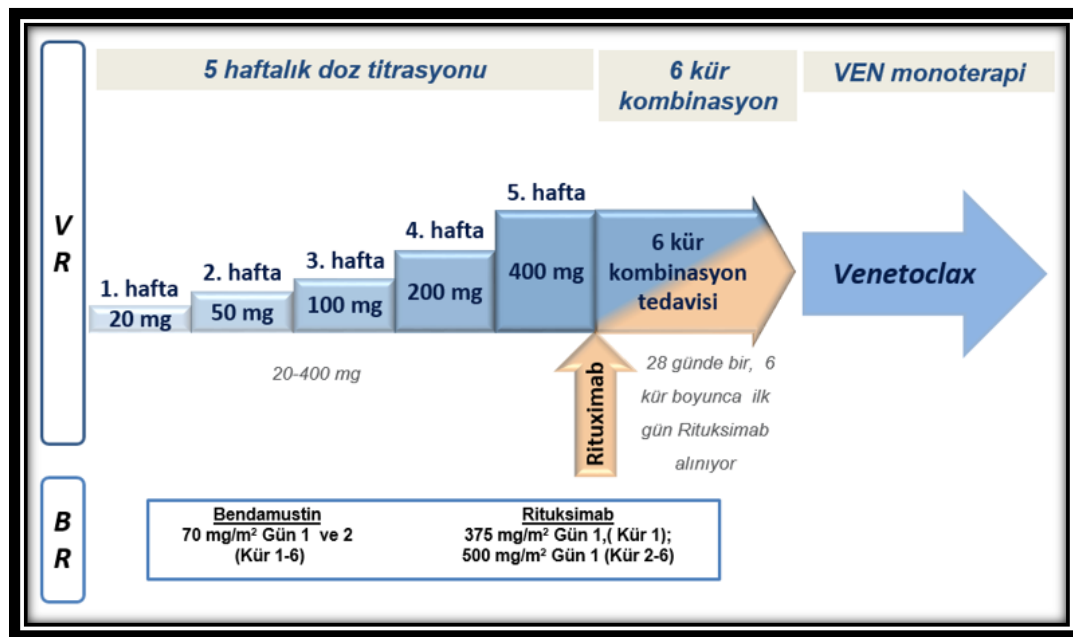
BR kolunda ise hastalara 6 kurs bendamustin (1.ve 2.gün 70 mg/m²) ve rituksimab (1. siklusta 375 mg/m², sonraki sikluslarda 500 mg/m²) uygulanmıştır (Şekil 23). Murano çalışmasında tüm hastaların %27'sinde del17p, %26'sında *TP53* mutasyonu vardı ve hastaların %68'inde IgHV mutasyonu yoktu. Hasta özellikleri Tablo 37'de özetlenmiştir.



Şekil 22. Murano çalışmasındaki randomizasyon

Tablo 37. Murano çalışmasındaki hasta özellikleri

	Venetoklaks + rituksimab (n=194)		Bendamustin + rituksimab (n=195)
Yaş, n (aralık)	64.5(28–83)		66.0(22–85)
Medyan önceki tedaviler, n (%)	1	111 (57.2)	117 (60.0)
	2	57 (29.4)	43 (22.1)
	3	22 (11.3)	34 (17.4)
	>3	4 (2.1)	1 (0.5)
Önceki BR kullanımı	4 (%2,1)		5 (%2,6)
Fludarabin refrakterliği, n (%)	27 (14.1)		30 (15.5)
Del 17p	46 (26.6)		46 (27.2)
TP53 mutasyonu	48 (25.0)		51 (27.7)
Mutasyonsuz IgHV	123 (68.3)		123 (68.3)



Şekil 23. Murano çalışmasındaki dozlamalar

Venetoklaks-R kombinasyonu BR'a PFS üstünlüğü göstermiştir (17 aya karşılık 54 ay). Tedavinin bitiminden 3 yıl geçmesine rağmen VR, BR'a göre progresyon riskini %81 azaltmıştır. Bir sonraki tedaviye kadar geçen süre VR kolunda 57,8 ay iken BR kolunda 23,9 ay bildirilmiştir. VR, tüm alt gruplarda BR'a karşı anlamlı üstünlük göstermiştir. VR kolu BR'a OS üstünlüğü göstermiştir (5-yıllık OS %62'ye karşılık %82). BR kolundaki hastaların %80,5'i BTKi veya venetoklaks monoterapisi almaya devam etmesine rağmen, VR kombinasyonu, ölüm riskini diğer kola göre %60 azaltmıştır. Nötropeni VR kolunda daha fazla olmasına rağmen enfeksiyon, febril nötropeni, pnömoni ve trombositopeni BR kolunda daha yüksek tespit edilmiştir. Kombine tedaviden sonra venetoklaks monoterapisi iyi tolere edilmiştir, advers olayların çoğu, kombinasyon tedavisinin ilk 6 ayında meydana gelmiştir.

Tablo 38. Murano çalışmasında görülen advers olaylar

Derece 3-4 AE : n(%)	VenR (n=194) n(%)	BR(n=188) n(%)
Nötropeni	112(57,7)	73(38,8)
Enfeksiyon	34(17,5)	41(21,8)
Anemi	21(10,8)	26(13,8)
Trombositopeni	11(5,7)	19(10,1)
Febril nötropeni	7(3,6)	18(9,6)
Pnömoni	10(5,2)	15(8)
İnfüzyon reaksiyonları	3(1,5)	10(5,3)
Tümör lizis sendromu	6(3,1)	2(1,1)
Hiperglisemi	4(2,1)	0
Hipotansiyon	0	5(2,7)

AE: advers olaylar; VenR: venetoklaks + rituksimab; BR: bendamustin + rituksimab

MURANO çalışması

- Önceden 1-3 basamak tedavi alan KLL hastaları venetoklaks + rituksimab ve bendamustin + rituksimab kollarına 1:1 randomize edilmiştir.
- VR kolu BR'a PFS üstünlüğü göstermiştir (17 aya karşılık 54 ay).
- VR kolu BR'a OS üstünlüğü göstermiştir (5-yıllık OS %62'ye karşılık %82).

Tablo 39. Murano çalışmasındaki alt grup analizleri

5 yıl- Altgrup analizi		Total N	VenR (n=194)		BR (n=195)		Hazard ratio ^a	95% Wald CI	VenR lehine
			n	Medyan(Ay)	n	Medyan (Ay)			
Tüm hastalar		389	194	53.6	195	17.0	0.21	(0.16–0.27)	—■—
Yaş	<65	186	97	49.0	89	15.4	0.20	(0.14–0.29)	—■—
	≥65	203	97	57.0	106	21.7	0.20	(0.14–0.30)	—■—
Önceki tedavi sayısı	1	228	111	54.0	117	16.4	0.18	(0.13–0.26)	—■—
	>1	161	83	53.1	78	18.6	0.25	(0.17–0.38)	—■—
Bulky hastalık	<5 cm	197	100	53.8	97	16.6	0.21	(0.14–0.30)	—■—
	≥5 cm	172	84	48.4	88	15.8	0.19	(0.13–0.29)	—■—
del(17p)*	Normal	250	127	55.1	123	21.6	0.19	(0.13–0.27)	—■—
	Anormal	92	46	47.9	46	14.6	0.27	(0.16–0.45)	—■—
del(11q)	Normal	217	112	53.7	105	22.1	0.24	(0.17–0.34)	—■—
	Anormal	125	61	53.8	64	15.7	0.16	(0.10–0.26)	—■—
IGHV	Mutasyonlu	104	53	NE	51	24.2	0.14	(0.07–0.26)	—■—
	Mutasyonsuz	246	123	52.2	123	15.7	0.19	(0.13–0.26)	—■—
TP53 mutasyonu ve/veya del(17p)*	Mutasyonsuz	201	106	56.6	95	22.9	0.18	(0.12–0.26)	—■—
	Mutasyonlu	147	72	45.3	75	14.2	0.26	(0.17–0.38)	—■—

Venetoklaks alan hastalarda tümör lizis profilaksisi

TLS, erken klinik çalışmalarda venetoklaks tedavisinin önemli bir yan etkisidir. Venetoklaks alan hastalarda TLS riskini ve sıklığını azaltmak için TLS profilaksisi ile birlikte daha düşük dozda başlama (bir hafta boyunca 20 mg) ve hedef doza (günlük 400 mg) 5 hafta boyunca kademeli artış önerilir.

TLS için yakın yatan hasta takibi ile venetoklaksın başlatılması ve hızlandırılması (3 hafta boyunca 20-400 mg), yüksek tümör yükü, hızlı hastalık ilerlemesi veya BCRi tedavisi ile tedaviden sonra hastalık nüksü olan seçilmiş bir hasta alt grubunda hastalık kontrolünü hızla yeniden kazanmak için yapılabilir. Bu hızlandırılmış program, yoğun izlem ve TLS profilaksisi alan az sayıda hastanede yatan hastada araştırılmıştır. Ek olarak, BTKi ile eşzamanlı olarak tedaviye başlanması ve venetoklaks dozunun günde 400 mg'a yükseltilmesinden sonra BTKi'nin kesilmesi düşünülebilir. Tümör yüküne dayalı TLS profilaksisi için öneriler Tablo 40'ta özetlenmiştir.

Allpurinol veya ksantin oksidaz inhibitörü venetoklakstan 2-3 gün önce başlanır.

Orta düzey tümör yükü olanlarda CrCl<80 mL/dk ise yüksek riskli kabul edilir.

- Venetoklaks alan orta düzey tümör yükü olan hastalar CrCl<80 mL/dk ise tümör lizis gelişmesi açısından yüksek riskli kabul edilirler.
- Allpurinol veya ksantin oksidaz inhibitörü venetoklakstan 2-3 gün önce başlanır.

Tablo 40. Venetoklaks alan hastalar tümör lizis profilaksisi

Tümör Yüğü	Profilaksi
<u>Düşük</u> ❖ Tüm lenf nodları <5 cm Ve ❖ ALS<25*10 ⁹ /L	❖ Oral hidrasyon (1.5-2L) ❖ Allopurinol
<u>Orta</u> ❖ 5 cm ve <10 cm arasında LN veya ❖ ALS≥25*10 ⁹ /L	❖ Oral hidrasyon (1.5-2L) ve ek olarak iv hidrasyon düşünölmelidir. ❖ Allopurinol
<u>Yüksek</u> ❖ ≥10 cm LN veya ❖ ALS≥25*10 ⁹ /L ve ≥5 cm LN	❖ Oral hidrasyon (1.5-2L) ve IV hidrasyon (150-200 mL/sa tolere edildiğı sürece) ❖ Allopurinol veya febüksostat ❖ Bazal ürik asit yüksekse rasburikaz

ALS: mutlak lenfosit sayısı; LN: lenf nodu

- ❑ Venetoklaks alacak orta ve yüksek düzey tümör yükü olan hastalarda mutlaka iv hidrasyon verilmelidir.

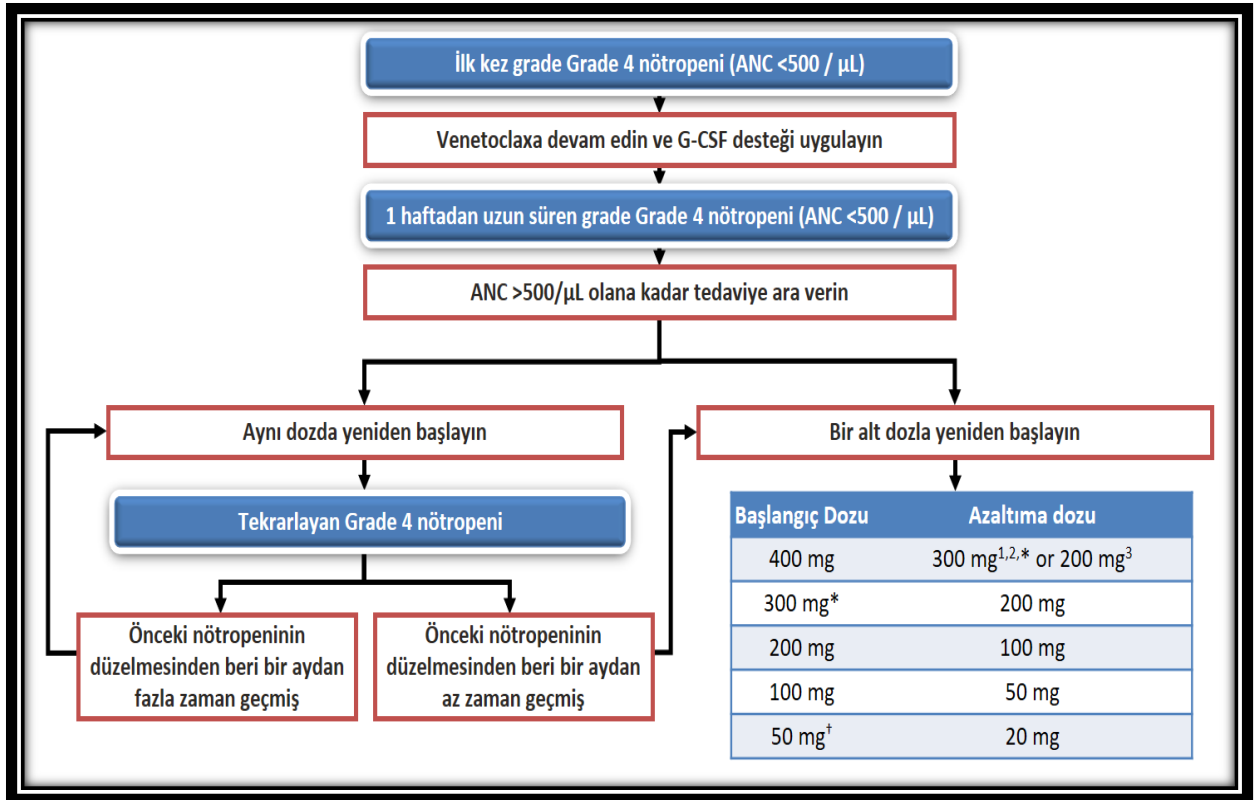
Venetoklaks alan hastalarda nötropeni yönetim önerileri

Nötropenik hastalarda büyüme faktörü desteğı düşünölmelidir. Kalıcı nötropenisi ve sınırlı kemik iliğı tutulumu olan hastalarda doz azaltılması gerekli olabilir.

Nötropeni döneminde florokinolon ve fungal profilaksi önerilir.

Şekil 24'te venetoklaks alan hastalarda nötropeni yönetim önerileri özetlenmiştir.

- ❑ Venetoklaks alan hastalarda nötropeni döneminde florokinolon ve fungal profilaksi önerilir.



Şekil 24. Venetoklaks alan hastalarda nötropeni yönetim önerileri

III.FOSFOİNOSİTOL-3 İNOSİTOL KİNAZ (PI3K) İNHİBİTÖRLERİ

İdelalisib veya duvelisib ile tedavi edilen hastalarda hepatotoksisite (transaminaz yükselmeleri), şiddetli ishal veya kolit, enfeksiyonlar, pnömoni ve bağırsak perforasyonu gözlenmiştir. Hepatotoksisite, birinci basamak tedavi olarak idelalisib ile tedavi edilen genç hastalarda önemli bir endişe kaynağıdır. Transaminaz düzeylerinin yakından izlenmesi esastır ve idelalisib veya duvelisibin diğer hepatotoksik ilaçlarla birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. İdelalisib ve duvelisib ayrıca fırsatçı enfeksiyonlar ve febril nötropeni riskinde artış ile ilişkilidir. İdelalisibe anti-CD20 mAb veya kemoimmünoterapinin eklenmesi febril nötropeni riskini artırır. İdelalisib veya duvelisib alan hastalarda HSV, PJP ve CMV reaktivasyonu için anti-enfektif profilaksi önerilir.

1. İDELALİSİB

Oral, fosfoinositol 3' kinaz (PI3K) inhibitörüdür. İdelalisib, çok merkezli, randomize, çift kör plasebo kontrollü bir faz 3 çalışmada, rituksimab ile kombinasyon halinde rituksimab+ plaseboya karşı incelenmiştir. Çalışmaya, rituksimab ve idelalisib (150 mg'lık dozda) veya

günde iki kez plasebo almak üzere azalmış böbrek fonksiyonu, önceki tedaviye bağlı miyelosupresyon veya eşlik eden majör hastalıkları olan 220 hasta dahil edilmiştir. Plasebo alanlara karşı idelalisib alan hastalarda ORR (%81'e karşı %13; $p < 0,001$) ve OS oranlarında 12. ayda (%92'ye karşı %80; $p=0.02$) iyileşme görülmüştür. Bu sonuçlar, kemoterapi için unfit, nüks KLL'li hastalar için idelalisib ve rituksimabın onaylanmasına yol açmıştır. Bu tedavinin uzun süreli etkililiği ve güvenliği, birincil çalışmada ilacın en az bir dozunu alan, 75'i idelalisib monoterapisi ile uzatma çalışmasına katılan 110 hastada rapor edildi. Medyan OS, idelalisib/rituksimab ve plasebo/rituksimab gruplarına rastgele atanan hastalar için sırasıyla 40,6 ay ve 34,6 ay bildirilmiştir. İdelalisibe uzun süreli maruz kalma, tüm dereceli, 2. derece ve 3. derece veya daha ileri diyare (sırasıyla %46,4, %17,3 ve %16,4), tüm derece ve 3. derece veya daha yüksek kolit insidansını artırmıştır (%10,9 ve %8,2; sırasıyla) ve tüm dereceli ve derece 3 veya daha yüksek pnömonit (sırasıyla %10 ve %6,4) sayısını artırmıştır ancak yüksek hepatik aminotransferazların insidansını artırmamıştır.

Çok merkezli, randomize Faz 3 çalışmada 416 nüks/dirençli KLL hastası, bendamustin + rituksimab + idelalisib'e karşılık bendamustin + rituksimab + plasebo koluna randomize edilmiştir. ORR %70'e karşılık %45, PFS 21 ay'a karşılık 11 ay bildirilmiştir. Derece 3-4 toksisite %93'e karşılık %76 bildirilmiştir.

İdelalisib, daha önce medyan 3 basamak tedavi uygulanan 261 hastada (medyan yaş 68) ofatumumab ile kombinasyon halinde çalışılmıştır. Medyan PFS, idelalisib + ofatumumab grubunda 16,3 ay ve ofatumumab grubunda 8 ay tespit edilmiştir. Ciddi enfeksiyonlar genellikle idelalisib + ofatumumab grubunda daha yaygın ve pnömoniye içeriyor idi (%13 hastada, sepsis %6 ve Pneumocystis jirovecii pnömonisi %5).

Uluslararası, retrospektif, nüks/dirençli KLL hastalarında venetoklaks bazlı rejimler alırken herhangi bir sebeple venetoklaks tedavisi kesilen hastalarda PI3K inhibitörü kullanımı ile ORR %47 ve medyan PFS 5 ay bildirilmiştir.

DUVELİSİB

Oral PI3K inhibitörü, çoklu kez nüks eden, ibrutinib ve venetoklaks tedavileri almış olan hastalarda kullanılmıştır. Yan etki profili idelalisib tedavisine benzer bildirilmiştir. Ofatumumab tedavisine göre PFS üstünlüğü gösterilmiştir. ORR yüksek ancak tam yanıt bildirilmemiştir.

DUO çalışması çok merkezli, randomize çalışmadır. 319 nüks /dirençli KLL hastası duvelisib tedavisine karşılık ofatumumab tedavisine randomize edilmiştir. ORR %74'e karşılık

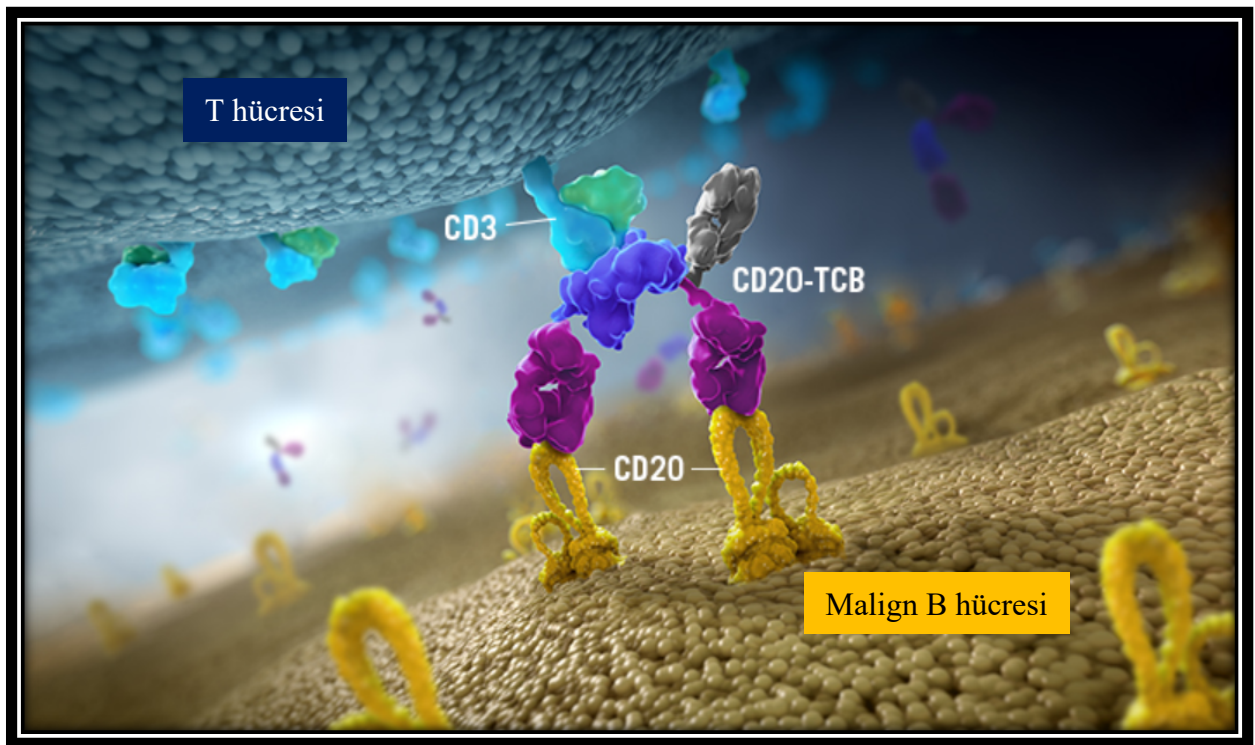
%45, medyan PFS 13,3'e karşılık 9,9 ay tespit edilmiştir. Tüm risk gruplarında duvelisib üstünlüğü benzer bulunmuştur. Yan etki duvelisib kolunda daha sık rapor edilmiştir.

IV.MONOKLONAL ANTİKORLAR

a. Anti CD20 Monoklonal Antikorlar

- Rituksimab
- Ofatumumab
- Obinutuzumab
- Veltuzumab
- Ublituximab

CD20, olgun B hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen aktive edilmiş, glikozile edilmiş bir fosfoproteindir. Proteinin bilinen bir doğal ligandı yoktur ve işlevi henüz keşfedilmemiştir. Hücre zarında bir kalsiyum kanalı görevi gördüğünden şüphelenilmektedir.

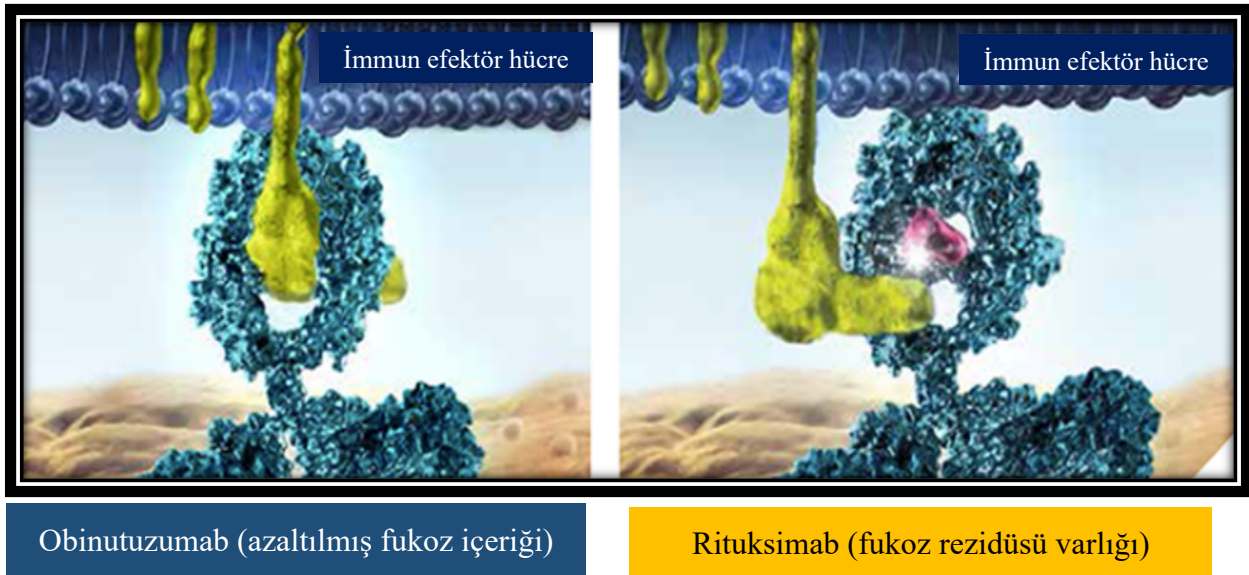


Şekil 25. Hücre yüzeyindeki CD20

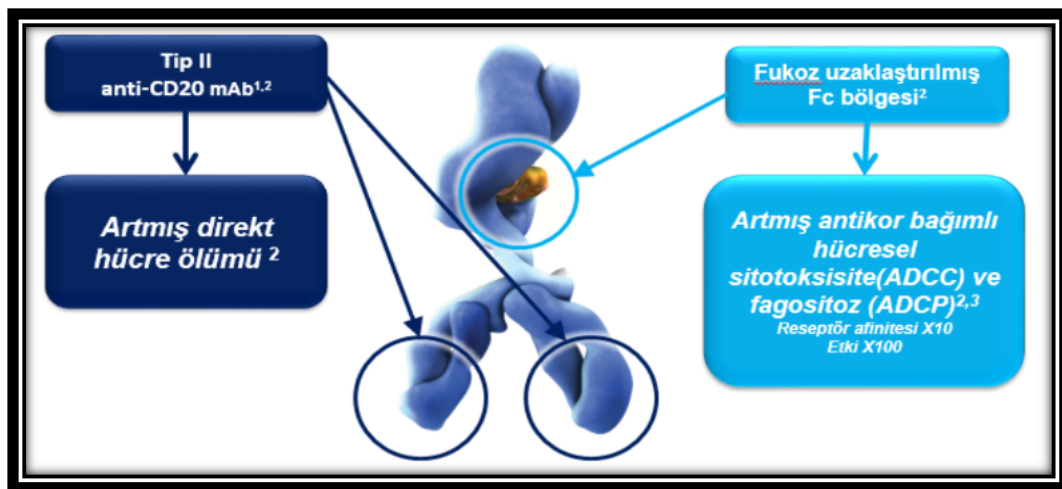
CD20, çoğu B hücreli malignitede eksprese edildiğinden, 1998'de anti-CD20 antikorı rituksimabın geliştirilmesi, KLL dahil olmak üzere birçok CD20-pozitif NHL sonuçlarının iyileşmesine yol açmıştır. KLL'de rituksimab, çok yüksek dozlar kullanılmadıkça, tek bir ajan olarak foliküler lenfomada olduğundan daha az aktiftir.

- KLL'de rituksimab, çok yüksek dozlar kullanılmadıkça, tek ajan olarak foliküler lenfomada olduğundan daha az aktiftir.

Obinutuzumab, insanlaştırılmış ve gliko-mühendisliği yapılmış monoklonal antikordur. Obinutuzumab rituksimab'a kıyasla B hücrelerinde daha yüksek apoptoz oranlarıyla in vitro etkileyici sonuçlar göstermiştir. B-Ly1 fare antikorunun insanlaştırılması ve ardından gliko-mühendislik ile bir CD20 tip II epitopuna daha yüksek afinite bağlanmasına, artan antikora bağlı hücresel sitotoksisteye, düşük komplemana bağımlı sitotoksisteye aktivitesine ve artan doğrudan hücre ölümüne neden olur.



Şekil 26. Obinutuzumab gliko-mühendisliği ve rituksimab



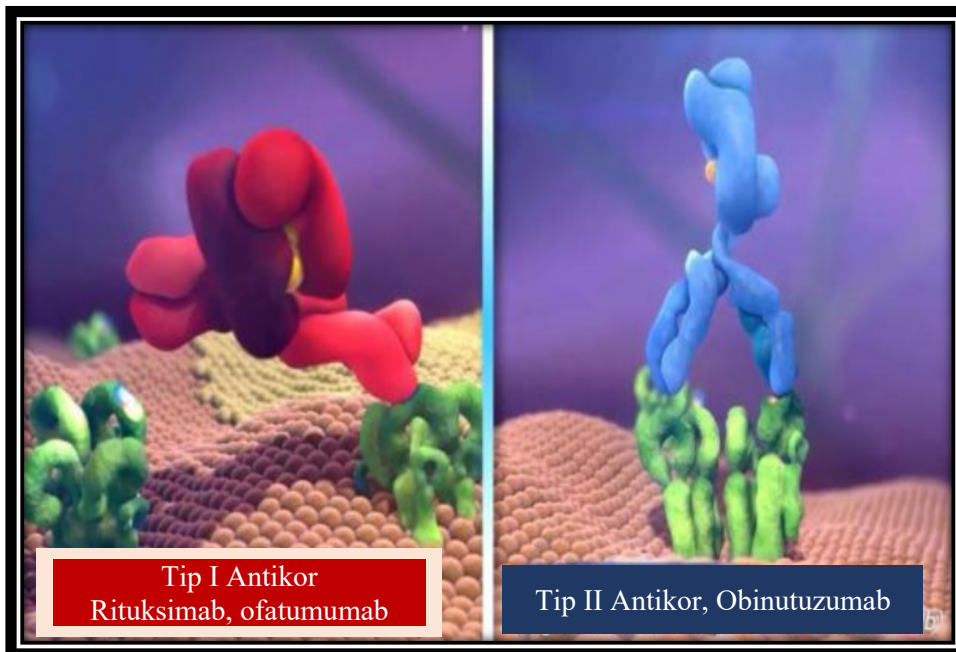
Şekil 27. Obinutuzumab özellikleri

Ofatumumab, rituksimab'a kıyasla daha yüksek komplemana bağımlı sitotoksosite aktivitesi ve benzer antikora bağılı hücresel sitotoksosite aktivitesi olan ve insan B-hücrelerinde eksprese edilen CD20 molekülü üzerindeki benzersiz bir epitopu hedefleyen bu nedenle CD20'ye bağlanma afinitesi artan, tamamen hümanize bir antikordur.

Ofatumumab, rituksimab tarafından tanınan epitoptan farklı olarak hem büyük hem küçük CD20 döngülerinden oluşan, membran-proksimal epitopa bağlanan bir insan CD20 mAb'dir. Ofatumumab, düşük CD20 ekspresyonuna sahip birincil KLL hücrelerinde dahil olmak üzere rituksimab ile karşılaştırıldığında daha hızlı ve etkili in vitro komplemana bağımlı sitotoksosite yol açmaktadır. Fludarabin ve alemtuzumab içeren tedavilere dirençli, kök hücre nakli adayı olmayan KLL hastalarında 3.basamak ve sonrası tedavi seçeneği olarak tek başına kullanılmıştır.

Ofatumumab'ın ilk infüzyonu için doz 300 mg'dır. Doz, diğer infüzyonlarda genellikle 2000 mg'a kadar yükseltilebilir. Genellikle 12 infüzyonluk bir kür uygulanır. Sekiz hafta süreyle haftada bir kez infüzyon verilir. Bunun ardından dört ila beş haftalık bir bekleme periyodu gerçekleşir. Ardından dört ay süreyle ayda bir kez diğer infüzyonları yapılır.

Etki mekanizmalarına dayalı olarak, CD20 monoklonal antikorları, Tip I (komplemana bağılı sitotoksosite ve antikora bağılı hücre aracılı sitotoksosite) ve Tip II (programlanmış hücre ölümü ve antikora bağılı hücre aracılı sitotoksosite) olarak gruplandırılır. Tip I ve Tip II anti-CD20 monoklonal antikorların özellikleri Tablo 41'de verilmiştir.



Şekil 28. Tip I ve Tip II anti-CD20 monoklonal antikorlar

Tablo 41. Tip I ve Tip II anti-CD20 monoklonal antikorların özellikleri

Tip I Antikor	Tip II Antikor
Rituksimab, ofatumumab	Obinutuzumab
Güçlü kompleman bağımlı sitotoksiste	Zayıf kompleman bağımlı sitotoksiste
Zayıf direk hücre ölümü	Güçlü direk hücre ölümü
Orta antikor bağılı hücrel sitotoksiste	Güçlü antikor bağılı hücrel sitotoksiste
Orta antikor bağımlı hücrel fagositoz	Güçlü antikor bağımlı hücrel fagositoz
Apopitoz induksiyonu kaspaz bağımlı	Apopitoz induksiyonu kaspaz bağımsız Lizozom ilişkili

1. CLL11 Çalışması

CLL11 çalışmasında, daha önce tedavi edilmemiş KLL'si olan ve CIRS 6'dan yüksek veya tahmini kreatinin klerensi 30 ila 69 dk/mL olan 781 hasta, klorambusil, obinutuzumab + klorambusil veya rituksimab + klorambusil almak üzere atanmıştır. Hastaların medyan yaşı 73, medyan kreatinin klerensi 62 ml/dak ve başlangıçta medyan CIRS skoru 8 idi.

Obinutuzumab + klorambusil veya rituksimab + klorambusil ile tedavi, klorambusil monoterapisi ile karşılaştırıldığında, yanıt oranlarını önemli ölçüde artırmış ve PFS'yi uzatmıştır (medyan PFS, obinutuzumab+ klorambusil ile 26,7 ay ve tek başına klorambusil ile 11,1 ay; rituksimab + klorambusil ile 16,3 ay; $p < 0,001$). Obinutuzumab + klorambusil ile OS rituksimab + klorambusilden daha uzun (NR vs 73 ay, $p < 0.0245$) rapor edilmiştir. Rituksimab + klorambusil ile ORR %65 iken obinutuzumab + klorambusil ile ORR %78,4 idi ($p < 0,001$).

CLL11 çalışması

- **Obinutuzumab + klorambusil ile OS, rituksimab + klorambusilden daha uzun bulunmuştur.**

Tedavi sonunda periferik kanda MRD negatiflik oranı rituksimab + klorambusil kolunda %3,3 iken obinutuzumab kolunda bu oran %35,8 idi. Kemik iliğinde ise MRD negatiflik oranı rituksimab + klorambusil kolunda %2,6 iken obinutuzumab kolunda bu oran %18,2 idi. MRD negatif elde edilen hastalarda medyan PFS 49,3 ay ilen MRD pozitiflerde medyan PFS 13,9 ay idi.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar ve nötropeni, obinutuzumab+ klorambusil ile rituksimab + klorambusile göre daha yaygın gözlenmiştir ancak enfeksiyon riski artmamıştır. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar çoğunlukla ilk infüzyon sırasında ortaya çıkmıştır.

CLL11 çalışması

- Daha önce tedavi almamış ve eşlik eden hastalığı bulunan, çoğunluğu 70 yaş üstünde olan KLL hastalarında, obinituzumab veya rituksimabın klorambusille beraber kullanıldığında tek başına klorambusile göre, yanıt oranlarını artırmakta ve PFS'yi uzatmaktadır.
- Obinituzumab + klorambusil ile OS avantajı bildirilmiştir.
- Obinituzumab + klorambusil ile rituksimab + klorambusile göre daha fazla tam yanıt oranı ve daha uzun PFS gözlenmiştir.
- Obinituzumab + klorambusil ile MRD negatifliği 10 kattan daha fazla elde edilmiştir.
- Yeni anti lösemik tedaviye kadar geçen süre veya olaysız sağkalımda da obinituzumab + klorambusil üstünlüğü gözlenmiştir.

2. GREEN Çalışması

GREEN çalışması, çok merkezli Faz 3b çalışmasıdır. Bu çalışmada, obinituzumab hiç tedavi almamış veya tedavi alıp nüks etmiş veya refrakter toplam 789 hastaya uygulanmıştır. Bu çalışmada obinituzumab tek başına veya FC, klorambusil veya bendamustin ile kombine kullanılmıştır. Bu çalışmadan çıkan sonuçlarla; obinituzumabın hiç tedavi almamış (fit veya fit olmayan) veya tedavi alıp nüks etmiş veya refrakter hastalarda etkili ve güvenilir bir anti-CD20 monoklonal antikor olduğu saptanmıştır.

3. CLL8 çalışması

Daha önce tedavi almamış KLL hastalarında (n = 817) yapılan uluslararası, randomize, çok merkezli, Faz 3 çalışmadır. Hastalar 1:1 oranda R-FC (28 günde bir 6 siklus) ve FC (28 günde bir 6 siklus) (Fludarabin 25 mg/m² 1.2.3. günde, siklofosfamid 250 mg/m² 1.2.3.günde) kollarına randomize edilmiştir. R-FC, progresyon riskini %44 azaltmıştır. Medyan PFS R-FC kolunda 51,8 ay iken FC kolunda 32,8 ay tespit edilmiştir (p<0.0001). KLL'nin 1. basamak tedavisinde OS'nin arttığını gösteren ilk çalışmadır. R-FC; ORR, PFS ve OS avantajları ile FC kemoterapisinden daha üstün tespit edilmiştir. Tam yanıt elde etmek sağkalımı artırmaktadır. Tam yanıt elde edilen hastaların %76'sında, kısmi yanıt elde edilen veya yanıtı olmayan hastaların %45'inde progresyon yaşanmamıştır (p<0.0001). Binet A ve B evresindeki hastalar Binet C evresine göre daha fazla sayıda planlanan tedavi kürünü tamamlamıştır (5.28'e karşı

4.52, $p<0.0001$). 3 yıllık OS, R-FC kolunda %87 iken FC kolunda %83 bildirilmiştir ($p:0.012$). R-FC ölüm riskini %33 azaltmıştır.

CLL8 çalışması

- ☐ **Birinci basamakta FC kombine tedavisine rituksimab eklenmesi sağkalımı artırmaktadır.**

4. COMPLEMENT 1 çalışması

Tedaviye ihtiyaç duyan aktif hastalığı olan, ancak fludarabin temelli tedavinin mümkün olmadığı KLL'li (medyan yaş 69; aralık 35-92) tedavi görmemiş 447 hastada yapılan randomize, açık etiketli, faz 3 çalışmadır. Hastalar klorambusil ve klorambusil + ofatumumab kollarına randomize edilmiştir. 28,9 aylık bir takipten sonra klorambusil kolunda PFS 13,1 ay saptanırken, kombinasyon kolunda 22,4 ay olarak bildirilmiştir ($p<0.0001$). Yine klorambusil kolunda ORR %69 ve tam yanıt %1 olarak saptanırken kombinasyon kolunda ORR %82 ve tam yanıt %14 olarak saptanmıştır.

COMPLEMENT 1 çalışması

- ☐ **Klorambusil tedavisine ofatumumab eklenmesi PFS'i uzatmaktadır (13,1 ay'a karşılık 22,4 ay).**

ANTI-CD20 MONOKLONAL ANTİKOR TEDAVİSİNE KARŞI İNTOLERANSIN YÖNETİMİ

Anti-CD20 mAb ile tedavi edilen hastalarda paraneoplastik pemfigus, Stevens-Johnson sendromu, likenoid dermatit, vezikülobüllöz dermatit ve toksik epidermal nekrolizi içeren mukokutanöz reaksiyonlar gibi nadir komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

Önceki rituksimab döngüsünde infüzyonla ilgili ciddi reaksiyonlar yaşanmadıysa, 90 dakikadan uzun hızlı bir infüzyon kullanılabilir. Seçilen anti-CD20 mAb'ye (rituksimab, obinutuzumab veya ofatumumab) karşı yukarıda belirtilen şiddetli reaksiyonlar yaşayan hastalarda aynı anti-CD20 mAb ile yeniden deneme yapılması önerilmemektedir.

Belirli bir anti-CD20 mAb'ye karşı şiddetli reaksiyonlar yaşayan hastalarda alternatif bir anti-CD20 mAb'un tolere edildiğini gösteren bazı veriler (klinik deneyime dayalı olarak) vardır; ancak, bunun aynı tekrarlama riskini oluşturup oluşturmadığı belirsizdir.

Deri altı kullanım için rituksimab ve hiyalüronidaz insan enjeksiyonu, deri altı rituksimabın (rekombinant insan hiyalüronidazlı rituksimab) fludarabin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde kullanıldığında IV rituksimab ile benzer farmakokinetik özelliklere sahip olduğu SAWYER çalışmasının sonuçlarına dayanarak KLL hastalarının tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Deri altı kullanım için rituksimab ve hiyalüronidaz insan enjeksiyonu, ciddi advers reaksiyonlar yaşamadan en az bir tam doz intravenöz rituksimab alan hastalarda intravenöz rituksimab yerine kullanılabilir.

b. Anti CD52 Monoklonal Antikor (Alemtuzumab)

Alemtuzumab, CD52 antijenine karşı rekombinant, tamamen hümanize, monoklonal bir antikordur. Alemtuzumab monoterapisi, daha önce alkilleyici ajanlarla tedavi edilen ve ikinci basamak fludarabin tedavisinden sonra başarısız olan veya nükseden ilerlemiş KLL hastalarında medyan yanıt süresi 8.7 ila 15,4 ay arasında değişen %33 ila %53'lük yanıt oranları üretmiştir. Alemtuzumabın yüksek riskli genetik belirteçleri olan hastalarda da etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle alemtuzumab, kötü prognostik özelliklere sahip hastalar için makul bir tedavi seçeneğidir.

Prospektif randomize bir çalışmada alemtuzumab, klorambusile karşı test edilmiştir. Alemtuzumab daha yüksek ORR ve tam yanıt oranı ($p < 0,0001$), progresyon veya ölüm riskinde %42 azalma ($p < 0,0001$) ile üstün PFS ve progresyona kadar önemli ölçüde daha uzun medyan süre (TTP) ($p = 0,0001$) sağlamıştır.

Alemtuzumabın rituksimab ile kombinasyonu, refrakter/nüks KLL'si olanlar da dahil olmak üzere lenfoid maligniteleri olan hastalarda da incelenmiştir ve %52'lik bir ORR sağlamıştır.

İki Faz 3 çalışmada alemtuzumab, FC (FCA) ve fludarabin (FA) ile kombinasyon halinde test edilmiştir. FCA, birinci basamak tedavide FCR'den çok daha yüksek tedaviye bağlı mortalite göstermiştir ve klinik çalışmalar dışında verilmemelidir.

İkinci bir randomize çalışmada nüks veya refrakter KLL'li daha önce tedavi görmüş hastalarda FA ile fludarabin monoterapisini karşılaştırılmıştır. FA ($n = 168$), tek başına fludarabin ile karşılaştırıldığında, daha iyi ($n = 167$; medyan 23,7 aya karşılık 16,5 aya; $p = 0,0003$) OS ve daha iyi PFS ile (medyan ulaşamayana karşı 52.9 aya; $p = 0,021$) sonuçlanmıştır.

V. İMMÜNMODÜLATÖR İLAÇLAR (IMID)

Lenalidomid

Lenalidomid, del(17p) taşıyıcıları dahil olmak üzere KLL'li yüksek riskli hastaların tedavisinde cesaret verici sonuçlar göstermiştir. KLL'de, lenalidomid monoterapisinin genel yanıt oranı %32 ile %54 arasında değişmektedir.

Lenalidomid ile tedavi edilen 60 KLL hastasının uzun dönem sonuçları tek merkez deneyimi olarak rapor edilmiştir. 4 yıllık medyan takipte, %82'lik bir OS elde edilmiştir. Otuz beş (%58) hasta >36 ay süren bir yanıtı sahipti (uzun süreli yanıt verenler [LTR'ler]). En iyi LTR yanıtları 25 (%71) tam yanıt ve 10 (%29) kısmi yanıtta oluşuyordu. Klinik yanıtlara ek olarak, LTR'lerin %61'inde, %45'inde ve %42'sinde IgA, IgG ve IgM seviyelerinde başlangıça göre >%50'lik bir artış bildirilmiştir. LTR'lerin %48, %71 ve %99'unda CD4+ ve CD8+ hücrelerinin ve T-hücre sayılarının yüzdesinde normalleşme gözlenmiştir. KLL hastalarının %58'inde lenalidomid, lenf nodlarında ısı ve yanma hissine yol açan tümör alevlenme (flare) reaksiyonuna neden olmuştur. Çalışmadaki diğer hastalarla karşılaştırıldığında, LTR'lerin başlangıçtaki beta2-mikroglobulin plazma seviyeleri daha düşüktü, trizomi 12'ye sahip olma olasılığı daha yüksekti ve 17p delesyon olasılığı daha düşük bildirilmiştir.

- ☐ **KLL hastalarının %58'inde lenalidomid, lenf nodlarında ısı ve yanma hissine yol açan tümör alevlenme (flare) reaksiyonuna neden olmuştur.**

Yüksek riskli KLL'de idame tedavisi olarak lenalidomid kullanımı bir çalışmada umut verici bir yaklaşım gibi görünse de akut lenfoblastik lösemiye dönüşüm riski taşıdığı gösterilmiştir. İkinci basamak tedaviyi takiben plaseboya karşı lenalidomid idamesi Faz 3 çalışmasında da benzer gözlemler yapılmıştır ve OS'de farklılık gözlemlenmemiştir. Bu nedenle lenalidomid KLL'de idame tedavi olarak önerilmemektedir.

- ☐ **KLL'de lenalidomid idame tedavisi PFS uzatsa da akut lösemiye dönüşüm riskini artırmaktadır.**
- ☐ **KLL'de lenalidomid idame tedavisi önerilmemektedir.**

Tablo 42. Lenalidomid alan hastalarda tümör alevlenme yönetimi**Tümör Alevlenme Reaksiyonları:**

Tedavi başlanmasıyla meydana gelen ağırlı lenf nodu büyümesi veya lokal enflamasyon kanıtı ile birlikte lenf nodu büyümesi.

Dalak büyümesi, ateş ve/veya döküntü de olabilir.

Tedavi:

Steroid (prednizon 25-50 mg/gün oral yolla 5-10 gün süreyle),

Kaşıntı ve döküntü için antihistaminikler (setirizin 10 mg/gün, oral yolla veya loratidin 10 mg/gün oral yolla)

Profilaksi:

Bulky lenf nodu (>5 cm) olan hastalarda düşünülmelidir.

Steroid (prednizon 20 mg/gün 5-7 gün verilip ardından 5-7 günde hızla azaltılır.)

Lenalidomid + Rituksimab

Lenalidomid ve rituksimab kombinasyonu, del(17p) olan ve/veya IgHV mutasyonu olmayan hastalarda bile toksisiteyi artırmadan yanıt oranını artırıyor gibi görünmektedir. Bir Faz 2 çalışmasında, nüks/refrakter KLL'li 59 hasta, lenalidomid ve rituksimab kombinasyonunu almıştır. Bu çalışmada, birinci siklusun 9. gününde 10 mg lenalidomid ile oral günlük tedavi başlatılmıştır. Rituksimab, 12 sıklusa kadar 28 günlük aralıklarla uygulanmış; Hastalar klinik olarak fayda görmüşse lenalidomid süresiz olarak devam edilmiştir. ORR %66; %12 tam yanıt ve %12 nodüler kısmi yanıt bildirilmiştir. Tedavi başarısızlığına kadar geçen süre 17,4 ay olarak rapor edilmiştir. En sık görülen derece 3 veya 4 toksisite ise nötropeni (hastaların %73'ü) olarak bildirilmiştir. On dört hastada (%24) derece 3 ila 4 enfeksiyon gözlenmiştir.

Lenalidomid, rituksimab ve fludarabin

Daha önce tedavi almamış KLL hastalarında lenalidomid, rituksimab ve fludarabin kombinasyonu birçok yan etkilere yol açmıştır. Bu rejimle gözlenen başlangıçtaki yüksek toksisite oranı, potansiyel olarak üç ilacın hepsinin aynı anda başlamasıyla açıklanmıştır. Flin

ve ark. fludarabin, rituksimab ve lenalidomidden oluşan benzer bir tedavi rejimini test etmişlerdir. Her üç ilacı da 1. günde alan 4 hastadan 3'ü ciddi yan etkiler yaşamıştır. İlk siklusun 8. gününde lenalidomid ile başlayarak protokolde değişiklik yapıldıktan sonra rejim daha iyi tolere edilmiştir.

Bendamustin, rituksimab ve lenalidomid

Bendamustin, rituksimab ve lenalidomid (BRL) kombinasyonunu, 17 nüks/refrakter ve 5 hiç tedavi almamış KLL hastasında araştırılmıştır. Yanıt oranı nüks/refrakter KLL'de %47,1 bildirilmiştir. Hastaların %71,4'ünde derece 3/4 hematolojik toksisite ve %47,6'sında ciddi enfeksiyonlar gözlenmiştir. Bu yüksek toksisite ve BRL'nin düşük yanıt oranı nedeniyle araştırma erken kapatılmıştır.

ALLOJENİK HEMATOPOETİK HÜCRE NAKLİ

Çeşitli prospektif çalışmalardan elde edilen uzun vadeli sonuçlar, allojenik hematopoietik hücre naklinin (alloHHT) uzun vadeli hastalık kontrolü sağlayabildiğini ve ayrıca del(17p) ve *TP53* mutasyonlarıyla ilişkili kötü prognozun üstesinden gelebileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, şu anda, birinci basamak tedavi olarak ve relaps veya refrakter KLL için BTK inhibitörleri veya venetoklaks ile tedavi edilen del(17p) veya *TP53* mutasyonu olan hastaların olumlu sonuçları göz önüne alındığında, ilk pürin analogu bazlı tedaviden sonra nüks/dirençli KLL için makul bir tedavi seçeneği olarak alloHHT düşünülmemektedir.

AlloHHT Endikasyonları

AlloHHT, önemli komorbiditeleri olmayan hastalarda küçük moleküllu inhibitör tedavisine dirençli KLL/SLL için düşünülebilir.

Del(17p) veya *TP53* mutasyonu olan KLL/SLL'li hastalar için, kompleks karyotip (CK) (≥ 3 anormallikler) varsa, ibrutinib tedavisi ile veya sonrasında remisyonunda olan hastalar için alloHHT'nin tartışılması düşünülebilir. Bununla birlikte, mevcut veriler, yüksek riskli interfaz sitogenetiği olan hastalarda düşük yoğunluklu rejimler ile alloHHT'yi takiben kompleks karyotipin (≥ 5 anormallikler) düşük OS ve EFS ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

- **Del(17p) veya TP53 mutasyonu olan hastalarda kompleks karyotip varsa, ibrutinib tedavisi sonrasında remisyonunda alloHHT düşünülebilir.**

Yeni ilaçlar çağından önce kök hücre nakilleri

1996'da Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Grubu (EBMT)/Uluslararası Kemik İliği Nakli Kaydı (IBMTR), HLA-uyumlu kardeşlerden nakil yapılan 54 KLL hastasının verilerini bildirdi. 38 hastada remisyon elde edildi ve 24'ü medyan 2 yılda hala hayatta idi. Hayatta kalan 24 kişiden 23'ü hematolojik remisyonunda idi. 3 yıllık OS %46 bildirildi. Sonuçlar hastalık evresi ile ilişkili idi. 25 hasta tedaviye bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi.

Başka bir raporda, Alman CLL Çalışma Grubu, yüksek riskli KLL'li 90 kişide HLA-uyumlu akraba ve akraba dışı donörlerden düşük yoğunluklu hazırlama rejimi (RIC) ile yapılan nakillerin verilerini sundu. 10 yıllık PFS %34 bildirildi. Gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (RQ-PCR) ve/veya çok parametrelili akım sitometrisi (MPFC) ile tespit edilen ölçülebilir MRD verileri olan 38 hasta analiz edildi. 28 hasta, nakilden 1 yıl sonra MRD-negatif ve 24'ü hala hayatta ve >10 yılda lösemisiz idi. Persistan veya nüks lösemisi olan 24 hastada, nakil sonrası immunsupresyonun azaltımı ve/veya donör lenfosit infüzyonlarının (DLI) verilmesi, eşzamanlı graft versus host hastalığına (GvHD) dair hiçbir klinik kanıt olmaksızın 6'sı dahil olmak üzere 18'inde MRD negatifliği ile sonuçlanmıştır.

Tablo 43. RIC alloHHT sonuçları

N	Önceki tedavi	Direnç	TRM	GVHD	Sağkalım	Yazar, Yıl
30	3	%47	%13	%21	2 yıl %72	Schetelig et al 2002
77	3	%33	%18	%58	2 yıl %72	Dreger et al 2003
64	4	%53	%11	%50	2 yıl %60	Sorrer et al 2005
46	5	%57	%17	%43	2 yıl %54	Brown et al 2006
41	3	%27	%5	%33	2 yıl %51	Delgado et al 2006
82	4	%87	%23	%49	5 yıl %50	Sorrer et al 2008

TRM: transplant ilişkili mortalite; GVHD: graft versus host hastalığı

Transplant nasıl çalışır?

AlloHHT sonrası lösemi kontrolü, yüksek doz tedavinin (iyonize radyasyonlar veya ilaçlar gibi) ve/veya nakledilen hücrelerin immün aracılı anti-lösemik (immünoterapi) etkisinden kaynaklanabilir.

Fudarabin ve siklofosfamidten oluşan RIC hazırlama rejimi ile yapılan alloHHT'den sonra hızlı ve geç donör T hücre engraftmanı olan KLL'li 27 hastada MRD testi negatif olma ve GvHD geliştirme insidansı analiz edilmiştir. MRD durumu çok parametrelili akım sitometrisi ile izlenmiştir. Erken tam donör T-hücresi ve hematopoietik hücre kimerizmi, akut GvHD riski ile ilişkili iken erken tam T-hücresi kimerizmi, MRD-negatif olma olasılığı ile ilişkili bulunmuştur. Ancak, aynı zamanda daha yüksek transplant ilişkili mortalite (TRM) ve akut GvHD ile korelasyon tespit edilmiştir.

Başka bir çalışmada, konvansiyonel veya RIC hazırlama rejimi sonrası HLA uyumlu kardeşlerden transplant olan KLL'li hastaların sonuçlarını karşılaştırarak hazırlama rejiminin anti-lösemi etkisi değerlendirilmiştir. RIC-alloHHT daha düşük TRM (%37'ye karşı %54) ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, RIC-alloHHT ile nüks (%21'e karşı %10) ve progresyon oranları (%35'e karşı %17) daha yüksek bildirilmiştir. Bu veriler, daha yoğun hazırlama rejimi ile daha etkili antilösemi kontrolü sağlandığını düşündürmektedir ancak mortalite oranının da arttığını söyleyebiliriz.

KLL radyasyona duyarlı bir kanser olduğundan, tüm vücut ışınlamasının hazırlama rejimine dahil edilmesinin, HLA-uyumlu kardeşten yapılan alloHHT'lerde radyasyon içermeyen rejimlerden daha iyi bir hazırlama rejimi olup olmadığı araştırılmıştır. TRM, nüks oranları, PFS ve OS gibi parametreler her iki rejimde de benzer bildirilmiştir. Her iki kohortta da en yaygın ölüm nedeni tekrarlayan/ilerleyici lösemi tespit edilmiştir. Çok değişkenli analizde test edilen ortak değişkenlerden hiçbiri, önceki fludarabin tedavisinin başarısız olması da dahil olmak üzere bu sonuçlarla önemli ölçüde ilişkili bulunmamıştır. HLA-haplotip-uyumlu akrabalarından alınan greftler veya HLA-uyumlu kordon kanı hücresi greftleri kullanılarak yapılan nakillerin sonuçları hakkında çok az veri mevcuttur.

2007'den itibaren FDA, 10 üzerinde yeni KLL ilacını onaylamıştır. CIBMTR'de kayıtlı yıllık nakil sayısı, özellikle ibrutinib'in 2014'te onaylanmasından bu yana önemli ölçüde azalmıştır.

İbrutinib ve acalabrutinib gibi Bruton tirozin kinaz inhibitörleri, KLL tedavisini önemli ölçüde değiştirmiş ve purin-analog direnci, del (11q), mutasyona uğramamış IgHV, TP53 gibi önceki olumsuz prognostik ve öngörücü ortak değişkenlerin etkisini azaltmış veya ortadan

kaldırmıştır. Ayrıca, ibrutinibin başlangıç tedavisi olarak verilmesi, risk kategorisinden bağımsız olarak konvansiyonel tedavilere kıyasla PFS'yi iyileştirmektedir.

Bir BCL2 inhibitörü olan venetoklaks ve rituksimab ve obinutuzumab gibi anti-CD20 monoklonal antikorları ile sabit bir süre boyunca tedavi, sürekli tedaviye kıyasla yüksek MRD-negatiflik oranları ile sonuçlanır; bu, dirençli hale gelme ve ilaca bağlı birikme risklerini azaltan bir stratejidir. Lösemi ilerlemesinden sonra venetoklaksa yeniden başlamak veya bir BTK inhibitörüne geçmek çoğu hastada etkilidir.

Idelalisib ve duvelisib gibi fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) inhibitörleri, önceki tedavileri başarısız olan hastalarda etkilidir. Kovalent olmayan BTKi ve yeni ilaçların kombinasyonu, KLL'li refrakter/nüks etmiş hasta için kurtarma tedavisi için umut verici adaylardır.

Bu ilerlemeler, KLL'deki risk kategorilerinin tanımını değiştirmekte ve hücre tedavileri için uygun aday olabilecek yüksek riskli olarak sınıflandırılan kişilerin oranını azaltmaktadır. Yakın tarihli bir CIBMTR analizi, ABD'de 1800'den fazla alloHHT alıcısı arasında HLA-uyumlu akraba dışı donöre karşı akraba donör için hayatta kalma avantajı bildirmiştir. ABD ve AB'de KLL'li hastalarda alloHHT sıklığı <0.01 'dir.

Güncel tedaviler altında AlloHHT

EBMT çalışması, 35'i ibrutinib yanıtı ve AlloHHT olan 48 hastanın sonuçlarını bildirmiştir. 1 yıllık TRM, nüks, PFS ve sağkalım %10, %30, %60 ve %72 bildirilmiştir. İbrutinibe yanıt veren hastalar, ibrutinib yanıtsız hastalara kıyasla daha düşük bir nüks oranına sahip idi. Grade 2-4 akut GvHD oranı %49 ve kronik GvHD oranı %54 tespit edilmiştir.

Başka bir EBMT çalışması, nakil öncesi idelalisib alan 48 hastanın sonuçlarını bildirmiştir. TRM %31 ve akut ve kronik GvHD'nin kümülatif insidansı %51 ve %39 rapor edilmiştir. Tahmini 2 yıllık PFS %44 ve sağkalım %59 tespit edilmiştir.

Başka bir çalışma, nakil öncesi yeni ajanlar alan 65 hastanın ön verilerini bildirmiştir. Nakil öncesi 53'ü ibrutinib, 26'sı venetoklaks ve 13'ü idelalisib almıştır. Hastaların 17'si ibrutinib ve venetoklaks almıştır. Venetoklaks ve ibrutinib kohortlarının karşılaştırılması, sağkalımda bir farklılık olmadığını bildirmiştir.

Nakil öncesi BTKi, PI3Ki, BCL-2 ve diğer araştırma aşamasındaki kinaz inhibitörleri alan 30 hastaya ait veriler analiz edilmiştir. 3 yıllık PFS ve sağkalım %72 ve %87, 3 yıllık TRM, %7 ve kümülatif relaps insidansı (CIR), %21 bildirilmiştir. Grade 3/4 akut GvHD oranı %13 ve kronik oranı GvHD %57 rapor edilmiştir. Bu sonuçlar, konvansiyonel KLL tedavisi alan transplant alıcılarının sonuçlarından önemli ölçüde farklı değildi.

Nakil sonrası yeni ilaçlar

Nakil sonrası nüks eden kişilere veya nakil sonrası nüksü önlemek için yeni KLL ilaçları verilebilir. Birkaç çalışmada, nakil sonrası nüks eden hastalar, ibrutinib gibi yeni ilaçlara yanıt vermiştir. Bir çalışmada, nakil sonrası nüks eden ve miks kimerizmi olan 4 hastada, ibrutinib aldıktan sonra yeniden tam remisyon elde edildi ve MRD testi negatif hale geldi.

Başka bir çalışmada, nakil sonrası nüks eden ibrutinib verilen 56 hastadan 17'sinde tam yanıt ve 23'ünde kısmi yanıt bildirilmiştir. 2 yıllık PFS %50 ve OS %72 rapor edilmiştir. Nakil öncesi ve sonrası ibrutinib verilen 19 hastadan oluşan bir çalışma, 3 ve 5 yıllık sağkalımların %83 ve %74 olduğunu bildirmiştir.

Bu verilere dayanarak şu sonuçlar çıkarılabilir:

(1) Nakil öncesi yeni ilaçların nakil sonuçlarını iyileştirdiğine dair ikna edici veri henüz yoktur. Bu, nakil olacak kişilerin doğrudan veya yeni ilaçlar aldıktan sonra nakil almak üzere rastgele atandığı randomize klinik araştırmadan elde edilecek verileri gerektirecektir. Böyle bir veri mevcut değildir ve böyle bir çalışmanın yapılması da olası değildir. Giderek artan bir şekilde, yeni ilaçların başarısız olduğu kişilerde nakiller yapılacaktır.

(2) AlloHHT'den sonra nükseden kişiler yeni ilaçlara yanıt verir;

(3) Ayrıca nakil sonrası yeni KLL ilaçlarının nüksü önlediğine veya sonuçları iyileştirdiğine dair ikna edici veriler de henüz yoktur. Yine, bu, randomize bir klinik araştırmadan elde edilen verileri gerektirecektir.

Tablo 44. Yeni ajanlar ve alloHHT tedavinin avantaj ve dezavantajları

	Avantaj	Dezavantaj
Yeni ajanlar	• Etkili • Tolerabl • PFS uzun • Flu direnci ve 17p(-)'nin negatif etkisini azaltabilir	• Kısa takip süresi • Tam yanıt nadir • Piyasada olmayabilir • Pahalı • Direnç gelişebilir • Hastaların %25'inde kesmek gerekebilir • TP53 anormalliği yönetmek problem olabilir • Bilinen yüksek riskli gruplarının belirli hasta alt gruplarındaki sayıları hala küçük • Nüks hastalık kemosensitivitesi düşük
AlloHHT	• Uzun dönem takip mevcut • Etkili • Kür potansiyeli %50 • Yüksek riskin negatif etkisini düzeltebilir • Düşük erken mortalite • AlloHHT sonrası nüks tedavi edilebilir	• Sadece bazı seçilmiş hastalarda uygun • Yüksek NRM • Kronik GVHH morbidite ve mortalite • Düşük yaşam kalitesi • Özelleşmiş nakil merkezleri gerekli

CAR-T-HÜCRE TEDAVİSİ

CD19 veya CD20 gibi B hücresiyle ilişkili antijenlere yönelik kimerik antijen reseptör (CAR)-T hücresi tedavisi, B hücreli akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve B hücreli lenfomalarda etkilidir. KLL'de CAR-T hücre tedavisine ilişkin birkaç rapor bildirilmiştir. Axicabtagene cileluecel (axi-cel), bir anti-CD19 CD28 CAR-T-hücre yapısıdır. İlerlemiş KLL'li 7 hastada

Axicabtagene cileluecel kullanılmıştır, 3'ünde kalıcı olmak üzere 5'inde tam remisyona sağlanmıştır (NCT 00924326). Yanıt süreleri 79-99 ay bildirilmiştir. CAR-T hücre infüzyonundan sonra interlökin-2 (IL-2) verilmesinin sonuç üzerinde belirgin bir etkisi olmamıştır. KLL'de brexucabtagene autoleusel ile ilgili bir çalışmalar devam etmektedir (NCT 03624036).

Tisagenlecleucel (Tisa-cel), bir anti-CD19 4-1BB CAR-T-hücre yapısıdır. İlerlemiş KLL'li (NCT01029366) 14 hastaya verildiğinde %57 ORR bildirilmiştir. Hastaların 4'ünde tam yanıt sağlanmıştır. 18 aylık PFS oranı %29 bildirilmiştir. 21, 28, 52 ve 53 aylık remisyona sürelerinden sonra tam remisyonda olan hastaların hiçbirinde nüks bildirilmemiştir. Tam remisyona sahip hastalarda medyan yanıt süresi 40 ay bildirilmiştir (aralık: 21-53 ay).

Aynı oranda CD4 ve CD8 pozitif T hücrelerine sahip bir anti-CD19-41BB CAR-T-hücresi olan lisocabtagene maraleucel, ilerlemiş KLL'li 24 hastada (NCT01865617) çalışılmıştır. Hastaların 4'ünde tam yanıt olmak üzere 19 kişiden 14'ü yanıt vermiştir. Akım sitometri kullanarak 17 hastadan 15'inde ve derin IgHV sekanslama ile 17 hastadan 12'sinde negatif kemik iliği MRD rapor edilmiştir.

Lisocabtagene maraleucel ile ilgili bir başka çalışma, ileri KLL'li 23 hastanın verileri bildirilmiştir. Hastaların 10'unda tam yanıt olmak üzere 18 hasta yanıt vermiştir. 15 hastada akım sitometri ile periferik kan MRD negatifliği elde edilmiştir. 15 hastadan 13'ü, IgHV yeni nesil dizileme (NGS; duyarlılık $\leq 10^{-4}$) ile negatif bir kemik iliği MRD bildirilmiştir.

KLL'de CAR-T hücre tedavisinin diğer B hücreli kanserlere göre daha az etkili olmasının birkaç nedeni bildirilmiştir. KLL'li hastalarda T hücre fonksiyonlarında da bozulma vardır. PD-1, CD244 ve CD160 gibi düzenleyici moleküllerin, CD8+ T hücreleri üzerinde daha yüksek ekspresyonu vardır. KLL'li hastalardan alınan T hücrelerinden CAR-T hücrelerinin üretilmesi ve etkili olup olmadığını belirleyen bazı hususlar vardır: Bazı veriler KLL'nin T-hücre disfonksiyonu nedeniyle ortaya çıktığını düşündürmektedir. Bu doğal T-hücre fonksiyonel bozukluğu aynı zamanda KLL'li kişilerde otoimmün bozukluklar, enfeksiyonlar ve kanser insidansının artmasına da yol açmaktadır. Diğer bir işlev bozukluğu nedeni, kemik iliği, lenf düğümleri ve dalağın KLL hücreleri ile dolu olmasıdır. Üçüncüsü, KLL tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu T hücre fonksiyonunu bozmaktadır; bazıları kanser riskini artırmaktadır. Son olarak, ilerlemiş KLL'li kişilerden CAR-T-hücreleri üretmek için yeterli T hücresi elde etmek genellikle zor veya imkansızdır. Ayrıca, KLL'li kişilerde kemik iliği ve lenfoid mikroçevreler anormaldir. KLL hücreleri, T-hücre fonksiyonunu IL-10 ile düzenleyen düzenleyici B-hücrelerinin fenotipini paylaşmaktadır. KLL hücreleri, T hücre proliferasyonunu inhibe eder, hem Th1 hem de Th2-hücresi bağlantılı inflamatuvar sitokinlerin IL-2, IFN- γ , IL-4,

IL-5 ve IL-13 üretimini baskılar ve düzenleyici T hücrelerini arttırır. Bu veriler, KLL tedavisinde otolog CAR-T-hücrelerini kullanmanın önemli engellerini oluşturmaktadır.

CAR-T-hücre tedavisi etkinliğinin öngörücü ortak değişkenleri

KLL'de CAR T hücre tedavisi için öngörücü ortak değişkenler türetecek çok az veri mevcuttur. Tisagenlecleucel alan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmadan elde edilen veriler, hasta veya hastalıkla ilgili ortak değişkenler veya dozdan ziyade infüzyon sonrası CAR-T hücre dinamiklerinin yanıt, PFS ve OS ile daha iyi korelasyonlar olduğunu düşündürmektedir. Hastalıkla ilgili en kötü ortak değişkenlere sahip hastalar, hastalık ve tedaviden kaynaklanan düşük T hücreleri nedeniyle muhtemelen en kötü CAR-T hücre ürünlerine sahip olmak zorunda kalacaklardır. Örneğin, tam veya kısmi remisyona ulaşan hastalar, yanıt vermeyenlere kıyasla daha fazla CAR-T hücre genişlemesine sahip idi. CD28 ve CD137 (4-1 BB) içeren üçüncü nesil CAR-T-hücresi yapıları, KLL'nin CAR-T-hücre tedavisinin sonuçlarını iyileştirebilir, ancak bu tam kanıtlanmamıştır.

BTK inhibitörleri ile CAR-T-hücre tedavisi

CAR-T-hücre tedavisini yeni KLL ilaçlarıyla birleştirmeye iki nedenden dolayı ilgi duyulmaktadır: (1) Artan doğrudan anti-lösemi etkinliği; ve (2) Geliştirilmiş CAR-T-hücre işlevi. Örneğin, ibrutinib, CD4-pozitif ve CD8-pozitif T-hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen IL-2 ile indüklenebilir T-hücre kinazı (ITK) inhibe ederek CAR-T-hücre etkinliğini artırabilir.

Fraietta ve arkadaşları murin ksenograft modellerini taşıyan bir KLL hücre hattında lökoferez öncesi ≥ 5 aylık ibrutinib kullanımının CAR-T hücre genişlemesini artırdığını ve T-hücrelerinde PD-1 ekspresyonunu ve KLL hücrelerinde CD200 ekspresyonunu azalttığını bildirmiştir. Eşzamanlı ibrutinib, farelerde CAR-T hücre engraftmanını, lösemi eradikasyonunu ve sağkalımı iyileştirmiştir. KLL'li kişilerden CAR-T hücresi ile ibrutinibin kültürlenmesi, canlılığı ve genişlemeyi arttırmış, naif benzeri fenotipi zenginleştirmiş, PD-1, TIM-3 ve LAG-3 gibi belirteçlerinin ekspresyonunu azaltmış ve in vitro sitokin salma kapasitesini arttırmıştır. Bir çalışmada, ≥ 6 aylık ibrutinib tedavisinden sonra tam remisyonda olmayan 19 hastada CD3 ζ , 4-1BB ve hümanize anti-CD19 scFv ekspresyonu ile otolog bir anti-CD19 CAR-T yapısı olan CTL119 test edilmiştir. 14 hastanın 6'sında tam yanıt ve 18 hastanın 17'sinde morfolojik bir kemik iliği remisyonu gözlenmiştir. 17 hastadan 15'i, akım sitometrisi ile kemik iliği MRD-negatif ve 18 hastanın 14'ü, IGH derin dizilimi ile MRD-negatifliği elde edilmiştir. Başka bir pilot çalışma, ibrutinibe cevapsız 19 hastada lökoferez öncesi ≥ 2 hafta verilen ve anti-CD19

CAR-T-hücre infüzyonundan sonra ≥ 3 ay devam eden ibrutinibi analiz etmiştir. CAR-T-hücre yapısı, CD28, 4-1BB, CD3 ζ ve CD19'a özgü scFv alanlarını içermekte idi. 18 hastadan 4'ü tamamlanmamış kemik iliği iyileşmesi ile tam yanıt olmak üzere 15 hastada yanıt elde edildi. 18 hastadan 13'ü akım sitometrisi ile MRD-negatif olarak saptandı. 1 yıllık PFS %38 ve OS %64 bildirildi. Eşzamanlı kontroller yoktu, ancak geçmiş kontrollerle karşılaştırıldığında, ibrutinib içermeyen CAR-T-hücreleri alan hastalara göre net bir fayda görülmemiştir. İbrutinibin IL-2 ile indüklenabilir kinaz (ITK) üzerindeki hedef dışı etkileri, immun cevabı geliştirdiğini düşündürmektedir. Önceki veriler, BTK inhibitörlerinin verilmesinin T hücresi konsantrasyonlarını normalleştirdiğini ve PD-1 ve CTLA4 ekspresyonunu down regüle ederek T hücresi tükenmesini tersine çevirdiğini göstermektedir. Farelerde yapılan bir ksenograft çalışması, CAR-T hücreleriyle birleştirilen ibrutinib veya acalabrutinibin yalnızca CAR-T hücreleriyle karşılaştırıldığında sağkalımı iyileştirdiğini bildirdi. Bu çalışmada, BTK inhibitörlerinin in vitro eklenmesi, CAR-T hücrelerinin sayısını artırmıştır. Çalışma, ibrutinib ve acalabrutinibin, CAR-T hücreleri ile birlikte verildiğinde, CD19-pozitif lösemi hücrelerinin klirensini iyileştirdiğini ve kanser taşıyan farelerin uzun süre hayatta kalmasını sağladığını bildirdi. Genel olarak, bu veriler BTK inhibitörlerinin T hücresi tükenmesini geciktirdiğini, CAR-T hücresi genişlemesini iyileştirdiğini, immün fonksiyonunu normalleştirdiğini ve KLL'ye özgü mikroçevre anormalliklerini onardığını göstermektedir. Bu etkilerin KLL'de CAR-T-hücre tedavisiyle daha iyi sonuçlara dönüşüp dönüşmeyeceği, randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmesi gerekir.

Transplant ve CAR-T-hücre tedavisi arasındaki etkileşim

KLL'li hastalarda alloHHT ve CAR-T-hücre tedavisi arasında birkaç potansiyel etkileşim vardır. Örneğin, CAR-T-hücreleri, hastayı daha iyi bir potansiyel nakil alıcısı (bazen bir nakile köprü olarak anılır) yapmayı ve böylece nakil sonuçlarını iyileştirmeyi umarak nakilden önce verilebilir. Alternatif olarak, CAR-T hücreleri, nüksü önleme ve/veya tedavi etme umuduyla nakil sonrası da verilebilir. Bazı deneysel veriler bu umutları desteklese de klinik çalışmalarda etkili oldukları henüz bildirilmemiştir. Örneğin, kontrollü olmayan bir çalışmada, CAR-T-hücre tedavisinin başarısız olduğu KLL'li 5 hastaya daha sonra alloHHT gerçekleştirilmiştir. Biri dışında KLL'deki tüm CAR T çalışmalarında otolog hücreler kullanılmıştır. Bu çalışmada, alloHHT'den sonra tekrarlayan KLL'li 5 hastada, bir anti-CD19 tek zincirli Fv (scFv), CD28 yardımcı uyarıcı molekülü ve bir sitoplazmik CD3 ζ molekülü ile donörden türetilmiş bir CAR-T-hücre yapısı kullanılmıştır. Bir hastanın >30 ay boyunca kalıcı

tam yanıt ve bir hastanın da >18 ay boyunca kısmi yanıtı sahip olduğu bildirilmiştir. Hiçbir hastada GvHD gelişimi bildirilmemiştir.

Kimler hücre tedavisi almalı?

Transplant veya CAR-T hücrelerinin kullanımına ilişkin hiçbir öneri henüz yüksek kanıt düzeyine sahip değildir. Bazı öneriler, seçilmiş hastalarda Faz 1/2 çalışmalarından elde edilen verilerin tarihsel veya başka şekilde eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırılmasına dayanmaktadır. İdeal olarak, nakiller klinik çalışmalar, özellikle randomize kontrollü çalışmalar bağlamında yapılmalıdır. Uzun vadeli sonuçlar bilinmemekle birlikte, CAR-T-hücre tedavisinin güvenlik marjı nakillerden daha fazladır. 2 ve/veya üzeri yeni ajandan oluşan tedaviye yanıt vermeyen veya hızla başarısız olan hastalar alloHHT veya CAR T hücre tedavisi için potansiyel olarak uygun adaylar olabilirler. Transplant ve CAR-T-hücre tedavisinin kombine edilip edilmeyeceği önemli bir sorudur. Ancak yorum yapmak için henüz yeterli veriye sahip değiliz. Ancak çok sayıda klinik araştırmanın yapıldığını söyleyebiliriz. Bu nedenle standart dışı her uygulama klinik araştırma kapsamında yapılmalıdır. KLL’de CAR-T hücre ve diğer hücre tedavileri klinik çalışmalarla sınırlandırılmalıdır.

Tablo 45. CAR-T tedavisi için hasta uygunluk kriterleri

Uygunluk kriterleri	EHA/EBMT önerileri	Yorum
Yaş sınırı	Yaş limiti yok	Aferez yoluyla yeterli hücre toplama yeteneği bebeklerde ve küçük çocuklarda sınırlayıcı bir faktör olabilse de karar yaştan ziyade fiziksel performans durumuna dayanmalıdır. Gerçek dünya CAR-T verileri, tedavi edilen NHL’li hastaların %53,5’inin >65 yaşında olduğunu göstermektedir. TR oranı, popülasyonun geri kalanıyla karşılaştırılabilir düzeydedir.
Performans durumu	ECOG <2, Karnofsky>%60, Lansky>%60	ECOG >1 olan hastalar klinik çalışmaların dışında tedavi edilmiş olsalar da önemli ölçüde azalmış OS ve PFS ile ilişkilendirilmiştir.
Yaşam beklentisi	6-8 haftadan fazla	Risk-fayda oranı açısından dikkatli bir değerlendirme gerektirir.
Yüksek tümör yükü	Risk-fayda değerlendirmesi gerekli	Büyük hücreli lenfomadaki yüksek tümör yükü, tedavi başarısızlığı için bir risk faktörüdür; daha fazla toksisite ve bireysel risk-fayda oranının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir.

Kanser Öyküsü	Melanom dışı deri kanseri veya karsinoma in situ (örn. serviks, mesane, meme) dışında tedavi gerektiren aktif malignitenin olmaması.	Risk-fayda oranı açısından dikkatli bir değerlendirme gerektirir.
Önceki allo KHT	Kontrendikasyon değil	İmmün supresyon almıyor ise bir kontrendikasyon teşkil etmez.
İmmüsupresif tedavi	Rölatif Kontrendikasyon	Herhangi bir sistemik immünosupresif tedavi, CAR-T'nin etkinliğini azaltabilir. Aralıklı topikal, inhale veya intranazal kortikosteroidlere izin verilir.
Bakteriyel ve mantar enfeksiyonu	Aktif enfeksiyon Kontrendikasyondur	Enfeksiyon, lökoferezden önce hastanın stabil olması için tedavi edilmeli ve iyi kontrol edilmelidir. Çoğu durumda, aktif enfeksiyon yalnızca geçici bir erteleme gerektirir.
Viral enfeksiyon	Viremi bir kontrendikasyondur. Pozitif COVID-19 PCR vakalarında tedavi ertelenmelidir.	Aktif viral enfeksiyon, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar CAR-T tedavisinin başlatılmasının ertelenmesini gerektirir. Bazı latent enfeksiyonlar, örn. HIV, birkaç (hepsi değil) ticari ve deneysel CAR-T ürününün üretimi için bir kontrendikasyondur. Latent HBV, HCV veya HIV enfeksiyonları vakalarında CAR-T'ye geçerken profilaktik antiviral tedavi gereklidir. qPCR tarafından COVID-19 için pozitif test edilen asemptomatik hastalar CAR-T üretimine geçebilir, ancak bu işlem risk altında ve doktorun takdirine bağlı olarak yapılabilir. İşlem öncesi, lökoferezden çok önce CAR-T üreticisi ile fizibilite kontrol edilmelidir.
SSS tutulumu öyküsü	Rölatif Kontrendikasyon	Risk-fayda oranının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir. Büyük hücreli lenfomada: ZUMA-1 ve Juliet çalışmalarında SSS tutulumu bir dışlama kriteri idi. Ancak, Transcend çalışmasında kontrol altında Sekonder SSS lenfomasına izin verildi. MHL: ZUMA-2'de SSS tutulumu dahil edilmedi. Büyük hücreli lenfoma'da SSS tutulumunda CAR-T kullanımı hakkında gerçek dünya verisi: iyi tolere edildiğini ve potansiyel etkin olduğunu öne sürüyor.

Tablo 46. CAR-T tedavisinden önce tarama testleri

Tarama testleri	EHA/EBMT önerileri	Yorum
Hastalık doğrulama	Tanı, uygun testler kullanılarak doğrulanmalıdır.	NHL için histopatoloji; MHL için immünofenotipleme.
Hematoloji	Yeterli kemik iliği rezervi kanıtlanmalıdır.	
Bilirubin	Klinik araştırmalarda <34 µmol/L; Gilbert sendromunda daha yüksek limit kabul edilebilir (<43 µmol/L).	Bu parametrelerin dışındaki hastalarla ilgili klinik araştırma verisi yok.
AST/ALT	<4x ULN bazı çalışmalarda kontrendikasyon	Karaciğer fonksiyon bozukluğunun nedenini belirlemeye çalışın. Örnek; enfeksiyon, antifungaller dahil ilaç toksisitesi, VOD, GvHH.
CCr	>30 ml/dk	Kreatinin klerensi 60 ml/dk'nın altında olduğunda siklofosfamid ve fludarabin doz azaltması yapılmalı ve Fludarabin metabolitlerinin klirensine izin vermek için lenfodepleksiyon ile CAR-T arasında süre uzamalıdır.
HBV	Ulusal yönergelere göre	Seroloji/moleküler testler
HCV	Ulusal yönergelere göre	Seroloji/moleküler testler
COVID19	Lökafez öncesi nazofaringeal PCR testi negatif olmalıdır.	qPCR ile COVID-19 için pozitif test edilen asemptomatik hastalar CAR-T üretimine geçebilir, ancak bu risk altında ve doktorun takdirine bağlı olarak yapılır. İşlem öncesi, lökafezden çok önce CAR-T üreticisi ile fizibilite kontrol edilmelidir.
COVID19 aşısı	Önerilir	Veriler sınırlı olmakla birlikte, hastalar mümkünse CAR-T'ye kabul edilmeden önce COVID-19'a karşı aşılanmalıdır.
Kardiak fonksiyon	Kardiyak işlevi değerlendirmek ve önemli perikardiyal efüzyonları ve yapısal anormallikleri dışlamak için EKO – LVEF <%40 (4DEF veya Simpson's Biplane yöntemi aracılığıyla) göreceli bir kontrendikasyondur. Önemli aritmileri dışlamak için EKG.	Tedavi uygunluğunun ve kardiyak optimizasyon kapsamının daha fazla değerlendirilmesi için kardiyo-onkoloji incelemesini düşünün.

	Başlangıçta kardiyak biyobelirteçler (troponin ve NT-proBNP).	
SSS görüntüleme	SSS hastalığı öyküsü veya mevcut nörolojik semptomları olanlar dışında MRG gerekli değildir.	
LP	SSS hastalığı öyküsü veya mevcut nörolojik semptomları olanlar dışında lomber ponksiyon gerekli değildir.	
Fertilite	Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların serum veya idrarda gebelik testi negatif olmalıdır.	CAR-T hücre infüzyonundan sonraki 8 gün içinde test tekrarlanmalı ve negatif olarak teyit edilmelidir.

Tablo 47. Lökeferez öncesi arınma dönemi

Tedavi tipi	EBMT/EHA Önerileri	Yorum
AlloHHT	Hastalar immünosupresyon altında olmamalı ve GvHH olmamalıdır.	GvHH olmamalı ve immünosupresyon altında olmama şartıyla en az bir ay süre önerilir.
DLI	En az 4 hafta	Herhangi bir GvHH'yi dışlamak için 6-8 hafta daha güvenli olabilir.
Yüksek doz KT	3-4 hafta	Sitopenilerden kurtarma gereklidir.
İntratekal tedavi	1 hafta	
Kısa etkili sitotoksik/ antiproliferatif ilaçlar	3 gün	Sitopenilerden kurtarma gereklidir.
Sistemik steroidler	Minimum 3 gün fakat ideali 7 gün	ALC $\geq 0,2 \times 10^9/L$ önerilir.

Tablo 48. Köprü tedavisi ile lenfodepleksiyon hazırlama rejimi başlangıcı arasındaki dönem

Tedavi tipi	EBMT/EHA Önerileri	Yorum
Yüksek doz kemoterapi	3-4 hafta	Ek toksisite ve uzun süreli sitopenilerden kaçınmak için
İntratekal tedavi	1 hafta	Ek toksisiteyi önlemek için
Kısa etkili sitotoksik/ antiproliferatif ilaçlar	3 gün	Ek toksisiteyi önlemek için
Radyoterapi	1 hafta (akciğer için 2 hafta)	Ek toksisiteyi önlemek için

Tablo 49. Lökaferaz öncesi kontrol listesi

Aferez öncesi	EBMT/EHA Önerileri	Yorum
Performans durumu	ECOG <2, Karnowski > 60%	Lökaferaz uygulayıcısının takdirine bağlı olarak
Kemoterapiye maruz kaldıktan sonraki süre	Sitotoksik kemoterapi/immünosupresyon/steroidlerden kurtulmak için yeterli zaman tanıyın.	Önceki kemoterapiden sonra yeterli kemik iliği recovery gereklidir.
Steroidlere maruz kaldıktan sonraki süre	Lökoferazdan en az 3 gün önce. Optimal olarak, lökaferaz üzerindeki etkiyi en aza indirmek için 7 gün.	Hidrokortizonun fizyolojik ikame dozlarına izin verilir, Topikal ve inhalasyon steroidlerine de izin verilir.
Kan oksijen saturasyonu	≥ %92 oda havasında.	
HBV, HCV, HIV, sifilis, HTLV	Lökaferazdan sonraki 30 gün içinde yapılmalıdır. Sonuçlar, toplama ve sevkiyat sırasında mevcut olmalıdır. Bazı ülkelerde zorunludur.	Bazı ülkelerde sadece serolojik testler gereklidir; Tüm serolojik testler negatifse nükleik asit testi (NAT) gerekli değildir.
COVID19 PCR	Asemptomatik hastalarda kontrendikasyon değildir. Semptomatik hastalarda kontrendikasyon.	PCR pozitif ise aferez hekimi ve üretim tesisi bilgilendirilmelidir.
COVID19 aşısı	Önerilir	Veriler sınırlı olmakla birlikte, hastalar mümkünse CAR-T'ye kabul edilmeden önce COVID-19'a karşı aşılanmalıdır.
Standart elektrolitler ve renal fonksiyonlar	Gereklidir	İşlem sırasında elektrolit dengesizliği ve sıvı kaymaları lökoferazi komplike hale getirebilir.
Hb	Hemoglobin >8 g/dL önerilir Hematokrit >%24 önerilir	Lökaferaz sırasında iyi bir arayüz oluşturmaya yardımcı olmak için
Absolü nötrofil sayısı	≥ 0.2x10 ⁹ /L önerilir	Düşük sayımlar yetersiz hematolojik iyileşmeyi gösterir ve üretim başarısızlığını tahmin ettirebilir. Dikkat çekici bir şekilde, 0,2x10 ⁹ /L CD3+ sayısı önerilen minimum eşittir.
PLT sayısı	> 30x10 ⁹ /L önerilir	Özellikle lökoferazdan önce santral kateterin yerleştirilmesi için gerektiği gibi transfüzyon yapın.
CBC	Aferez işlemi sonunda tekrarlanmalıdır.	Aferez dolaşımdaki trombositlerin %30'dan fazlasını uzaklaştırabilir.

Tablo 50. Lenfodeplesyon hazırlama rejimi başlamadan önce kontrol listesi

Kriter	EBMT/EHA Önerileri	Yorum
CAR-T hücre ürünü	Lenfodeplesyon, CAR-T ürününün uygulama merkezine gelmesinin ardından uygulanmalıdır.	İstisnai durumlar, başarılı CAR-T üretiminin onaylanmasının ardından, ancak teslim alınmadan önce Lenfodeplesyonun yönetimini gerektirebilir.
Klinik durumlar	Lenfodeplesyona başlamadan önce aktif enfeksiyon ekarte edilmelidir.	Hasta, Lenfodeplesyona geçmek için tıbbi olarak uygun olmalıdır
Kan oksijen saturasyonu	Havada $\geq$ %92	
WBC	WBC veya lenfosit sayısından bağımsız olarak tüm hastalara lenfodeplesyon uygulayın	Bazı araştırmacılar, CAR-T kabulünden önce açıklanamayan nötropeni varlığında Lenfodeplesyonu dikkatli kullanırlar.
CRP, Ferritin, LDH, metabolik profil, fibrinojen düzeyi	Devam eden enfeksiyonu dışlamak için gereklidir.	CRS ve NT için riskin temel değerlendirmeleri
Bilirubin	Klinik araştırmalarda <34 $\mu\text{mol/L}$; Gilbert sendromunda daha yüksek limit kabul edilebilir (<43 $\mu\text{mol/L}$).	Bu parametrelerin dışındaki hastalarla ilgili araştırma verisi yok
AST/ALT	$\leq 4 \times \text{ULN}$ veya araştırmaya özgü kriterler karşılanmalıdır.	Karaciğer fonksiyon bozukluğunun nedenini belirlemeye çalışın, örn. enfeksiyon, antifungaller dahil ilaç toksisitesi, SOS, GvHH, hastalık.
Kreatin klirensi	> 30 ml/dk	Doktorlar, kreatinin klirensi 60 ml/dk'nın altında olduğunda siklofosfamid ve fludarabinde uygun doz azaltmalarını ve Fludarabin metabolitlerinin klirensine izin vermek için potansiyel olarak Lenfodeplesyon ile CAR-T dönüşü arasında artan bir aralığı dikkate almalıdır.
Kardiyak fonksiyon	Kardiyak incelemeleri yalnızca klinik olarak endike ise tekrarlayın örn. kalp yetmezliğinin klinik belirti ve semptomları, kardiyotoksik köprü kemoterapisi.	EKO, EKG ve kardiyak biyobelirteçleri (troponin ve NT-proBNP) tekrarlayın; Kardiyo-onkolojik değerlendirme gereklidir.
Hastalık yükü değerlendirilmesi	Bazal değerlendirme	PET-BT/ diğer görüntüleme; kemik iliği; LP belirtildiği gibi.

Tablo 51. Ürün çözdürmeden ve CAR-T infüzyonundan önce dışlanacak olası komplikasyonlar

Komplikasyon	EBMT/EHA Önerileri	Yorum
Aktif enfeksiyon	Kontrendike	CAR T hücre infüzyonu, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar ertelenmelidir.
Aşırı sıvı yüklenmesi veya konjestif kalp yetmezliğinin klinik kanıtları	Kontrendike	Spesifik bireyselleştirilmiş risk-fayda; kardiyo onkoloji değerlendirmesi gereklidir.
Tıbbi tedavi ile kontrol edilmeyen kardiyak aritmi varlığı	Kontrendike	Spesifik bireyselleştirilmiş risk-fayda; kardiyo onkoloji değerlendirmesi gereklidir.
Vazopressör desteği gerektiren hipotansiyon	Kontrendike: nedeni belirlemek için çalışma gereklidir	CAR T hücre infüzyonu, hipotansiyon kontrol altına alınana kadar ertelenmelidir
≥ Derece 3 Hematolojik olmayan başka bir organ disfonksiyonunun yeni ortaya çıkması veya kötüleşmesi	Nedeni belirlemek için çalışma gerekiyor	Spesifik bireyselleştirilmiş risk-fayda değerlendirmesi gerekli
Lenfodeplezyon başlangıcından bu yana klinik durumun önemli ölçüde kötüleşmesi	Nedeni belirlemek için çalışma gerekiyor	Spesifik bireyselleştirilmiş risk-fayda değerlendirmesi gerekli
ICE skoru (yetişkin) veya CAPD skoru (çocuklar) dahil nörolojik değerlendirme	Rutin olarak yapılacak	Başlangıç değerlendirme

Tablo 52. CAR-T infüzyonundan sonraki ilk 28 gün içinde hastaneye yatış önerileri

Periyot	EBMT/EHA Önerileri	Yorum
İnfüzyon sonrası 0. Gün ila +14. Gün	İdeal olarak 14 gün hastanede yatış önerilir. İnfüzyon sonrası komplikasyonu olmayan hastalarda 10 gün düşünülebilir.	Ayakta takip, 7/24 anında iletişim sağlanabilen yatan hasta bakımını uzman hekim düzeyinde yapabilen merkezlerde mümkündür. Hastalar, CAR-T merkezinden 30-60 dakika uzaklık mesafesi içinde bulunmalıdır.
taburculuktan infüzyon sonrası +28. Güne kadar	Hastalar merkezden 60 dakika uzaklık mesafesi içinde bulunmalıdır.	Hastaneden taburcu olduktan sonra gecikmiş CRS ve ICANS ortaya çıkabilir.

CRS: sitokin salınım sendromu; ICANS: immun efektör hücre ilişkili nörotoksisite sendromu

IV. BÖLÜM

DESTEKLEYİCİ TEDAVİ

1. Enfeksiyonlar

Enfeksiyöz komplikasyonlar immünglobulin seviyelerindeki (hipogammaglobulinemi) ilerleyici azalmadan etkilenir ve daha önce tedavi almış KLL hastalarında daha sık görülür. Çok sayıda tedavi almış fludarabine dirençli KLL hastaları ciddi enfeksiyonlar geliştirmek için yüksek duyarlılığa sahiptir.

- ☐ **KLL’de en sık ölüm sebebi enfeksiyonlardır.**
- ☐ **Enfeksiyöz komplikasyonların en önemli nedeni hipogammaglobulinemidir.**

- ☐ **Kotrimaksazol özellikle fludarabin ve alemtuzumab tedavisi alan hastalarda P. jiroveci profilaksisi için kullanılmalıdır.**
- ☐ **Özellikle hipogammaglobülinemide ve kapsüllü organizmalar ile tekrarlayan enfeksiyonu olanlar intravenöz gamma globülinden fayda görebilirler.**

İntravenöz immünglobulin (IVIG)

IVIG, enfeksiyonların ortaya çıkmasında önemli bir azalma ile ilişkilidir, ancak OS sonuçlarında iyileşme yoktur. Serum IgG <500 mg/dL olan ve intravenöz antibiyotik veya hastaneye yatış gerektiren tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonları olan seçilmiş hastalarda IgG düzeylerinin izlenmesi ve aylık IVIG uygulaması (0,3-0,5 g/kg) önerilir.

Bir diğer öneriye göre IVIG, enfeksiyon açısından yüksek riskli ve/veya sık tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda serum IgG düzeyi 600 mg/dL altında ise 500 mg/kg/gün, 1-3 gün, 3 haftada bir veya 300 mg/kg/gün, 1-3 gün, 3 haftada bir koruyucu amaçlı uygulanabilir.

Sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir. Ancak enfeksiyon sıklığını azalttığı bildirilmektedir. Antibiyotikler ile kontrol altına alınamayan yaşamı tehdit eden ciddi

enfeksiyonu olan hastalarda, yüksek doz IVIG; 400-500 mg/kg/gün dozunda 3-5 gün süreyle de verilebilir.

Antienfektif profilaksi

Tedavi sırasında ve sonrasında pürin analog veya bendamustin bazlı kemoimmünoterapi, idelalisib, kortikosteroidler ve/veya alemtuzumab alan hastalarda antienfektif profilaksi (asiklovir veya eşdeğeri ile herpes virüs profilaksisi ve PJP profilaksisi) önerilir.

Aşılama

Genel olarak aşılanmaya antikor yanıtı yetersizdir. Hematolojik kanserler ile ilgili genel kurallar KLL'li olgularda da geçerlidir:

- 1- Canlı zayıflatılmış aşılar (MMR, varisella, OPV, BCG) kontrendikedir.
- 2- Aşılar kemoterapiden en az 2 hafta önce veya bittikten 3-6 ay sonra yapılmalıdır.
- 3- Kemoterapi altında uygulanan aşıların serolojik kontrolü gereklidir.
- 4- Aile fertleri ve sağlık personeli aşılanmalıdır.

Tüm hastalara yıllık grip aşısı ve pnömokok aşısı (5 yılda bir) önerilir. Tüm canlı aşılarından kaçınılmalıdır. KLL hastaları influenza aşısına zayıf yanıt verme eğilimindedir ve aşı yapılsa bile influenza mevsiminde dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir. Protein ve konjuge aşıların, düz polisakkarit aşılarından daha iyi cevaplar oluşturduğu gösterilmiştir.

- ☐ **KLL hastalarında canlı aşılar kontrendikedir.**
- ☐ **Aşılar kemoterapiden en az 2 hafta önce veya bittikten 3-6 ay sonra yapılmalıdır.**

İnfluenza aşısı

İnaktif virüs/virüs yüzey antijenleridir. Canlı virüs aşısı KONTRENDİKE'dir. Bu hasta grubunda etkili ve güvenlidir. Optimum aşılama zamanı ekim başı kasım sonudur. Aşılama kemoterapiden en az 2 hafta önce veya bittikten 4 hafta sonra (lenfosit sayısı >1000/mm³) yapılmalıdır. Eğer süre uygunsa kemoterapiler arasında da verilebilir. Aşılama sonrası immunolojik yanıt normal kişilere göre düşüktür.

Pnömonokok aşısı (PPV-23)

KLL'de invaziv pnömonokok enfeksiyonu önemli morbidite ve mortaliteye sebep olur. Bu nedenle aşı önerilmektedir, ancak etkinliği tartışmalıdır. Aşı kemoterapiden en az 2 hafta önce yapılmalıdır. Tedavi sırasında etkinliği düşüktür. Tedaviden en az 3 ay sonra uygulanmalıdır. 5 yıl sonra bir kez tekrarı yapılmalıdır.

Haemophilus influenzae tip b (Hib) aşısı

Henüz kılavuzlarda yok ancak son yıllarda bazı yayınlar önermektedir. Bu tip hastalarda immunojenitesi iyidir. Erişkinde tek doz yeterlidir.

Varisella, MMR, OPV aşıları

İmmün yetersizliği olan hastalara kesinlikle yapılmamalıdır. Oral PV aşısı aynı evde bulunan kişilere de yapılmamalıdır (örneğin evde bulunan çocuklar). Varisella evde bulunanlara yapıldıysa, döküntü takibi yapılmalıdır (42 güne kadar), eğer döküntü olursa izolasyon gereklidir. Bu tür hastalarla yakın teması olan hastane personelinin bağışıklığı yoksa, MMR ve Varisella aşısı yapılmalıdır. Erişkinlere rutin olarak yapılması önerilen diğer aşılar tetanoz-difteri (Td)'dir. Her 10 yılda bir tekrarı yapılmalıdır. Çocukluk çağında aşılanmadıysa 0., 1., 6. aylarda primer aşılama şeması uygulanmalıdır.

- ☐ **Oral PV aşısı aynı evde bulunan kişilere de yapılmamalıdır.**
- ☐ **Varisella evde bulunanlara yapıldıysa, döküntü takibi yapılmalıdır (42 güne kadar), eğer döküntü olursa izolasyon gereklidir.**
- ☐ **KLL hastalarına bakan hastane personelinin bağışıklığı yoksa, MMR ve Varisella aşısı yapılmalıdır.**

Hepatit B Virüsü Reaktivasyonu

Kemoterapi ± immünoterapi ajanları ile tedavi edilen hastalarda HBV reaktivasyonu bildirilmiştir. HBV taşıyıcıları, yüksek HBV reaktivasyonu riskine sahiptir.

Rituksimab, obinutuzumab veya ofatumumab dahil anti-CD20 mAb içeren rejimleri alan hastalarda HBV reaktivasyonu ile ilişkili fulminan hepatit, karaciğer yetmezliği ve ölüm meydana gelmiştir. Alemtuzumab, ibrutinib ve idelalisib ile tedavi edilen hastalarda HBV reaktivasyonu bildirilmiştir.

Anti-CD20 mAb, alemtuzumab, purin analogları, ibrutinib ve idelalisib alan yüksek riskli hastalarda HBV profilaksisi ve izlenmesi önerilir. HBsAg ve HBcAb testi, anti-CD20 mAb bazlı rejimler alan tüm hastalar için önerilir. HBsAg ve/veya HBcAb için pozitif olan bireylerde, viral yükü belirlemek için kantitatif PCR ile HBV DNA bakılır. HBV viral yükünün izlenmesi tavsiye edilmesine rağmen, IVIG alan hastalar IVIG tedavisinin bir sonucu olarak HBcAb pozitif olabilir.

- **IVIG alan hastalar, IVIG tedavisinin bir sonucu olarak HBcAb pozitif olabilir.**

HBsAg pozitif olan ve lenfoma tedavisi gören hastalarda entekavir ile profilaktik antiviral tedavi önerilir. Entekavir, rituksimab ile ilişkili HBV reaktivasyonunu önlemede lamivudinden daha etkilidir. Direnç geliştirme riskleri nedeniyle lamivudin profilaksisinden kaçınılmalıdır. Tedavi süresince viral yük PCR ile aylık olarak ve tedavi tamamlandıktan sonra 3 ayda bir izlenmelidir. Viral yük saptanamıyorsa, antivirallerle profilaksiye devam edilmelidir. Viral yük düşmezse veya önceden saptanamayan bir PCR pozitif çıkarsa anti-CD20 mAb'nin kesilmesi önerilir. Uygun profilaksi süresi tanımlanmamıştır, ancak panel, sürveyans ve antiviral profilaksinin, tedavinin tamamlanmasından sonra 12 ay kadar devam ettirilmesini tavsiye etmiştir.

- **HBsAg pozitif olan ve lenfoma tedavisi gören hastalarda entekavir ile profilaktik antiviral tedavi önerilir.**
- **Antiviral profilaksi tedavinin tamamlanmasından sonra 12 ay devam edilmelidir.**

Sitomegalovirüs Reaktivasyonu

Klinisyenler, fludarabin bazlı kemoimmunoterapi, idelalisib veya alemtuzumab alan hastalarda yüksek CMV reaktivasyonu riskinin farkında olmalıdır.

Kantitatif PCR (en az 2-3 hafta) kullanılarak CMV viremi varlığının izlenmesi, CMV reaktivasyonunun yönetiminde etkili bir yaklaşımdır.

CMV reaktivasyonunun yönetimine yönelik mevcut uygulamalar, CMV viremisi varsa veya tedavi sırasında viral yükün arttığı tespit edilirse profilaktik gansiklovir kullanımını içerir.

2. Otoimmün Sitopeniler

Otoimmün hemolitik anemi (OIHA) ve immün aracılı trombositopeni, KLL hastalarında en sık görülen otoimmün sitopenilerdir.

KLL'li hastaların %5-20'sinde OIHA görülebilir. OIHA daha önce yoğun tedavi almış hastalarda daha sıktır. Otoimmün sitopeni tanısını doğrulamak için kemik iliği değerlendirmesi önerilir. OIHA tanısı için doğrudan antiglobulin testi (DAT) kullanılmasına rağmen, OIHA'lı hastaların çoğunda DAT negatiftir. OIHA tanısını doğrulamak için düşük haptoglobin ve yüksek retikülosit ve LDH gibi ek belirteçler gereklidir.

İlerlemiş hastalığı, mutasyona uğramamış IgHV'si, artmış serum beta-2mikroglobulin düzeyi ve yüksek ZAP-70 ekspresyonu olan hastalarda OIHA geliştirme riski daha yüksektir.

OIHA, fludarabin içeren kombinasyon tedavisinin kullanımını engellememelidir. Bununla birlikte, hastalar dikkatle gözlenmeli ve fludarabin ile ilişkili OIHA öyküsünden şüphelenilen hastalarda fludarabin tedavisinden kaçınılmalıdır.

- İlerlemiş hastalığı, mutasyona uğramamış IgHV'si, artmış serum beta-2 mikroglobulin düzeyi ve yüksek ZAP-70 ekspresyonu olan hastalarda OIHA geliştirme riski daha yüksektir.

- OIHA, fludarabin içeren kombinasyon tedavisinin kullanımını engellememelidir. Bununla birlikte, hastalar dikkatle gözlenmeli ve fludarabin ile ilişkili OIHA öyküsünden şüphelenilen hastalarda fludarabin tedavisinden kaçınılmalıdır.

KLL hastalarında ITP, yaygın klinik prognostik değişkenlerden bağımsız olarak daha kötü sağkalım ile ilişkilidir. Yüksek beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, mutasyona uğramamış IgHV, pozitif DAT ve ZAP-70 pozitifliği, KLL hastalarında ITP gelişimi ile ilişkilidir.

İlk olarak hastalara prednizolon 40-100 mg/m²/gün, 4-6 hafta verilebilir. Cevapsız hastalarda yüksek doz IVIG, rituksimab, siklosporin veya danazol denenebilir. Bu tedavilere yanıt oranı ve süresi değişkenlik göstermektedir. Tıbbi tedaviye yanıtı olmayan hastalarda splenektomi

yapılabilir. Splenektomi öncesi 1 gr/gün siklofosfamid uygulaması faydalı olabilir. Eltrombopag ve romiplostim, steroidlere, IVIG'e ve splenektomiye dirençli ITP'li hastalarda trombositopeni tedavisi için FDA onaylıdır ve ayrıca standart tedavilere dirençli KLL ile ilişkili ITP'nin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Splenektomi planlanan hastalara cerrahiden 2-3 hafta önce pnömokok ve H. influenza aşısı yapılmalıdır; ancak KLL hastalarında bağışıklığın normal kişilere oranla daha düşük olduğu bilinmelidir.

3. Sitopeni tedavisi

Anemi tedavisi

Primer hastalık ve nedene yönelik tedavi yapılmalıdır. Demir, folat ve vitamin B12 eksikliği anemisi varsa düzeltilmelidir. Otoimmün anemi durumunda ise steroid, siklofosfamid, IVIG, rituksimab, siklosporin ve splenektomi uygulanabilir. Ciddi anemiye yol açan hipersplenizm durumunda splenektomi yapılabilir. Eritroblastopeni gelişen hastalarda siklosporin, steroid ve ATG tedavisi kullanılabilir. Tedaviye cevap vermeyen derin anemi varlığında eritropoetin/darbopoetin Hb düzeyini artırabilir ve transfüzyon ihtiyacını azaltabilir. Transfüzyon ihtiyacı olduğunda eritrosit süspansiyonu kullanılmalıdır. Fludrabin ve alemtuzumab tedavi alan hastalarda transfüzyon ışınlanmış kan ürünleri ile yapılmalıdır.

Nötropeni tedavisi

Tedavi almamış hastalarda nadir bir durumdur. Genellikle kemoterapi sonrası gelişir. Nötropeni durumunda, koruyucu antibiyotik tedavisi enfeksiyonları önlemek için kullanılabilir, fakat etkinliği gösterilememiştir. G-CSF veya GM-CSF gibi büyüme faktörlerinin ciddi nötropenisi olan hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, nötrofil sayısı $<500/\mu\text{L}$ olan olgularda G-CSF uygulanabilir. Büyüme faktörleri fludarabin ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyon sıklığını azaltmaktadır fakat yaşam süresine katkısı gösterilememiştir.

4. Tümör Alevlenme Reaksiyonları

Lenalidomid ile ilişkili tümör alevlenme reaksiyonu tipik olarak lenf nodlarının ağırlı büyümesi olarak gözlenir ve buna lenfositoz, dalak büyümesi, düşük dereceli ateş, döküntü ve/veya kemik ağrısı eşlik edebilir.

Nüks veya dirençli KLL hastalarında, multipl miyelomlu hastalarda kullanılan 25 mg başlangıç lenalidomid dozu aşırı toksisite (tümör alevlenmesi, tümör lizisi ve miyelosupresyon)

ile sonuçlanmıştır. Lenalidomidin daha düşük başlangıç dozlarında (5, 10 veya 15 mg/gün) başlatılması ve ardından günde maksimum 25 mg'a kadar 5 mg'lık doz artışı, nüks veya refrakter KLL hastalarında kabul edilebilir bir tolere edilebilirlik profili ile ilişkilidir.

Tümör alevlenme reaksiyonları yaşayan hastalarda lenf nodu büyümesi ve inflamasyonunu yönetmek için steroidlerin ve döküntü/kaşıntıyı yönetmek için antihistaminiklerin kullanılması önerilir. Bulky lenf düğümleri (>5 cm) olan hastalarda tedavinin ilk 10 ila 14 günü için steroidlerle tümör alevlenme profilaksisi düşünülebilir. Kombinasyon rejimi ile tedavi edilen hastalarda lenalidomidin başlangıcından en az 1 hafta önce bir anti-CD20 mAb başlatılırsa, şiddetli tümör alevlenme reaksiyonu genellikle nadirdir.

5. Venöz Tromboembolizm

Lenalidomid, KLL/SLL'li hastalarda venöz tromboembolizm (VTE) ile ilişkili olabilir. Başlangıçta trombosit sayısı yüksek olan hastalarda günlük düşük doz aspirin (günlük 80 mg) ile profilaksi düşünülebilir. Hali hazırda varfarin gibi antikoagülan kullanan hastaların aspirine ihtiyacı yoktur.

6. Tümör Lizis Sendromu

Bulky lenf nodları olan, küçük molekülü inhibitör tedavisinden sonra ilerleyen hastalığı olan ve kemoimmunoterapi, venetoklaks, lenalidomid ve obinutuzumab alan hastalar TLS için yüksek risk altında kabul edilir.

7. Lökoferez

Lökoferez ile organomegalide küçülme, Hb düzeyi ve trombosit sayısında geçici bir artış sağlanabilir. Lökosit sayısında elde edilen düşmeler de geçicidir. Ancak, standart tedaviye dirençli, lenfosit sayısı >500,000/ μ L veya hiperviskozite bulguları olan hastalarda uygulanabilir. Yaşam süresi üzerine avantajı gösterilmemiştir.

8. Splenektomi

KLL'li hastalarda hipersplenizm gelişebilir. Büyük dalağı olan hastaların tedavisi zordur. Bu durumda splenektomi alternatif bir tedavi yöntemi olabilir. Splenektomi ile hem semptomlar hem de bazen hastalık kontrol altına alınabilir. Ancak splenektomi ciddi morbidite

ve mortaliteye sebep olabilir. Splenektomi ileri evre hastalarda sitopenileri, özellikle trombositopeniyi düzeltmek için uygulanabilir.

Bir çalışmada trombositopeni ve/veya anemi nedeniyle splenektomi yapılan hastalarda 3 yıllık OS %31,9, splenektomi yapılmayanlarda ise %12,7 bildirilmiştir. Ameliyat öncesi, sonrası ve sonrası hastaların performansı yaşam süresini etkileyen en önemli faktördür.

İleri evre, semptomatik splenomegalisi, hipersplenizme bağlı sitopenileri ve steroide dirençli immün sitopenileri olan hastalarda splenektomi yapılabilir. Splenektomi sonrası trombositopenik olguların %80'i, nötropenik olguların %60'ı anemik olguların ise %40'ı düzelebilir. Splenektominin yaşam süresi üzerine etkisi kesin gösterilememiştir, ancak yaşam kalitesini artırabilir ve transfüzyon ihtiyacını azaltabilir.

9. Radyoterapi (RT)

Total vücut ışınlamasının kemoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir. KLL'de RT, kemoterapi ile kontrol altına alınamayan, bası semptomlarına neden olan lenfadenopatilerin semptomatik edavisinde kullanılır. Splenomegaliyi küçültmek amacıyla da kullanılmıştır.

V. BÖLÜM

HİSTOLOJİK TRANSFORMASYON VE PROGRESYON TEDAVİSİ

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) veya Hodgkin lenfoma gibi daha agresif lenfomalara histolojik dönüşüm Richter dönüşümü olarak bilinir. Richter transformasyonu hastaların yaklaşık %2 ila %10'unda meydana gelir. KLL'den farklı olarak, histolojik transformasyonu olan hastalardaki klinik sonuçlar, tanıdan itibaren 5 ila 12 aylık bir medyan sağkalım paterniyle kötüdür, ancak daha önce KLL tedavisi almamış hastalar için medyan sağkalım daha iyidir (46'ya karşı 8 ay; $p<0.001$).

Richter dönüşümünün tam mekanizması iyi anlaşılmamıştır; bununla birlikte, KLL'nin moleküler özellikleri ve önceki KLL'ye yönelik tedaviler ile ilişkilendirilmiştir. Aşağıdaki moleküler özellikler, Richter dönüşümünü geliştirme riski ile ilişkilendirilmiştir:

- Mutasyona uğramamış IgHV durumu
- VH4-39 kullanımıyla birleştirilmiş BCR alt kümesi
- del(17p) gibi FISH tarafından tespit edilen sitogenetik anormallikler ve Kompleks karyotip (≥ 3 klonal kromozom anormallikleri)
- NOTCH1 mutasyonu, C-MYC aktivasyonu veya TP53 veya CDKN2A/B'nin inaktivasyonu gibi genetik anormallikler.

Richter dönüşümünün insidansı, önceki kemoimmünoterapi rejimlerinin sayısı ile artar ve oran, pürin nükleozid analogları ve alkilleyici ajanların kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda daha yüksektir.

İbrutinib ve venetoklaks tedavisini takiben Richter dönüşümü de rapor edilmiştir. Progresif KLL'den farklı olarak, ibrutinib ile tedaviden sonra gelişen Richter dönüşümü, BTK ve PLCG2 mutasyonlarına dirençten yoksundu. Venetoklaks tedavisi sırasında Richter dönüşüm oranı, önceden yoğun şekilde tedavi görmüş del(17p) KLL'li hastalar arasında önemli ölçüde daha yüksek iken, önceden daha az ağır tedavi görmüş nüks/refrakter KLL'li daha geniş bir hasta grubu arasında daha az yaygındı.

Richter dönüşümünün kesin risk profilini ve mekanizmasını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. KLL'deki proliferasyon merkezleri genişlediğinde veya birleştiğinde ve yüksek bir Ki-67 proliferatif oranı ($>40\%$) gösterdiğinde teşhis edilebilir.

Kanda artan prolenfositler ($>10\%$ - $<55\%$) olduğunda, artmış prolenfositlerle (KLL-PLL) KLL'de progresyon meydana gelebilir. Bu bulguların hiçbirisi Richter dönüşümü değil, daha agresif bir hastalık seyri ile ilişkili KLL'nin progresyonu olarak kabul edilir.

Tanı

Richter transformasyonu tanısı eksizyonel lenf nodu biyopsisi ile doğrulanmalıdır (lenf nodu erişilebilir ise). Eksizyonel lenf nodu biyopsisi mümkün olmadığında trucut biyopsi kabul edilebilir.

Richter transformasyonu veya progresyonu olan hastaların muayenesi, KLL/SLL hastalarınıninkine benzer, öykü ve Waldeyer halkası dahil olmak üzere lenf nodu içeren alanlar ve karaciğer ve dalak boyutuna dikkat eden fizik muayeneyi, tüm vücut PET'i veya kontrastlı göğüs/karın/pelvis BT'yi içermelidir.

Nodal biyopsi için en uygun yeri belirlemek için PET/BT taraması önerilir ve biyopsi, PET taramasında en yüksek FDG tutulumu olan lezyondan yapılmalıdır. PET taramasında 10'a eşit veya daha büyük bir SUVmax değerinin, çoğunlukla kemoterapi veya kemoimmünoterapi ile tedavi edilen hastalarda Richter dönüşümünü KLL'den ayırt etmek için geçerli bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, ibrutinib kullanırken Richter dönüşümünü geliştiren hastalarda, tek başına 10'a eşit veya daha büyük PET SUVmax, Richter dönüşümünü KLL'den ayırt etmek için hem duyarlılık hem de özgüllükten yoksundur. Richter dönüşümünün kesin tanısı için doku biyopsisi gereklidir. PET tek başına yetersizdir.

- **Nodal biyopsi için en uygun yeri belirlemek için PET/BT taraması önerilir ve biyopsi, PET taramasında en yüksek FDG tutulumu olan lezyondan yapılmalıdır.**

Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu Richter transformasyonu olan hastaların %16'sında rapor edilmiştir ve kötü sağkalımla ilişkilidir. KLL'de EBV enfeksiyonu, Reed-Sternberg (RS) benzeri proliferasyonlar üretebilir ve bir KLL arka planında morfolojik RS hücrelerinin varlığı Richter'in dönüşümü olarak düşünülmemelidir. Bununla birlikte, bazı hastalarda KLL arka planındaki RS benzeri hücreler klasik Hodgkin lenfomaya ilerleyebilir. Biyopsi örneği, latent membran protein 1 (LMP1) boyaması veya EBV kodlu RNA in situ hibridizasyonu (EBER-ISH) kullanılarak EBV enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir.

- **EBV enfeksiyonu, Richter transformasyonu olan hastaların %16'sında rapor edilmiştir ve kötü sağkalımla ilişkilidir.**

KLL'den kaynaklanan DBBHL, ya altta yatan KLL/SLL ile klonal olarak ilişkili olabilir (%78) ya da altta yatan KLL/SLL ile klonal olarak ilgisiz olabilir (%22). Richter'in klon olarak ilişkisiz DBBHL'ye dönüşümü, önemli ölçüde daha düşük *TP53* mutasyonu prevalansı ve klonal olarak ilişkili DBBHL'den önemli ölçüde daha uzun bir medyan OS ile karakterizedir. (62 aya karşı 14 ay). Richter'in klonal olarak ilişkili DBBHL'ye dönüşümü olan hastaların çoğu, mutasyona uğramamış IgHV taşır.

- **KLL'den kaynaklanan DBBHL, ya altta yatan KLL/SLL ile klonal olarak ilişkili olabilir (%78) ya da altta yatan KLL/SLL ile klonal olarak ilgisiz olabilir (%22).**
- **Richter'in klon olarak ilişkisiz DBBHL'ye dönüşümü, önemli ölçüde daha düşük *TP53* mutasyonu prevalansı ve klonal olarak ilişkili DBBHL'den önemli ölçüde daha uzun bir medyan OS ile karakterizedir. (62 aya karşı 14 ay).**

- **Richter'in klonal olarak ilişkili DBBHL'ye dönüşümü olan hastaların çoğu, mutasyona uğramamış IgHV taşır.**

Moleküler analiz, temel KLL tümör hücreleri ile histolojik olarak transforme olmuş tümör hücreleri arasındaki klonal ilişkiyi kurmak için faydalıdır. IgHV gen dizilimi veya klonal IgHV yeniden düzenlemeleri, KLL ile histolojik olarak transforme olmuş tümör hücreleri arasındaki klonal ilişkiyi kurmak için kullanılabilir.

DBBHL'ye Richter Dönüşümü

Richter'in klonal olarak ilişkisiz DBBHL'ye dönüşümü de novo DBBHL'ye benzer şekilde yönetilmelidir. Bir klinik araştırmaya dahil olma, Richter'in klonal olarak ilişkili (veya bilinmeyen klonal durum) DBBHL'ye dönüşümü için tercih edilen başlangıç tedavi seçeneği

olabilir. Uygun bir klinik araştırmanın yokluğunda, DBBHL için önerilen kemoimmünoterapi rejimleri kullanılabilir; ancak bu rejimler tipik olarak düşük yanıtlara sebep olur.

Aşağıda listelenen rejimler, yayınlanmış verilere (çoğunlukla tek kollu faz I/II çalışmaları) dayalı olarak önerilmektedir.

- R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon)
- R-EPOCH (rituksimab, etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid ve doksorubisin)
- R-hiper-CVAD (rituksimab, siklofosfamid, vinkristin, lipozomal daunorubisin ve deksametazon ile değişen metotreksat ve sitarabin)
- OFAR (oksaliptin, fludarabin, sitarabin ve rituksimab)

Yüksek trombosit sayıları, daha yüksek hemoglobin seviyeleri, daha düşük beta-2-mikroglobulin seviyeleri ve daha düşük LDH seviyeleri, kemoimmünoterapiye daha yüksek yanıt oranlarının bağımsız öngörücüleri olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, Richter dönüşümü için tedavi seçiminde bu prognostik değişkenlerin kullanımı henüz belirlenmemiştir.

AlloHHT, başlangıçtaki kemoimmünoterapiye yanıt veren hastalığı olan hastalar için düşünülebilir. Randomize olmayan bir karşılaştırmalı analizde, ilk tedaviyle en az kısmi yanıt elde ettikten sonra alloHHT uygulanan hastalarda ilk tedaviye yanıt veren ancak alloHHT uygulanmayan hastalarla veya nüks veya refrakter Richter dönüşümü için alloHHT uygulananlarla karşılaştırıldığında, kümülatif 3 yıllık sağkalım oranı önemli ölçüde daha yüksek tespit edilmiştir (sırasıyla %75'e karşı %27 ve %21; $p=0.019$).

Richter transformasyonu olan 59 hastada otolog veya alloHHT sonrası sonucu değerlendiren retrospektif bir analizde, 3 yıllık OS, relapsız sağkalım (RFS) ve kümülatif nüks ve relaps olmayan mortalite oranları alloHHT için sırasıyla %36, %27, %47 ve %26 ve otolog HHT için sırasıyla %59, %45, %43 ve %12 idi. Çok değişkenli bir analizde, kemoterapiye duyarlı hastalık ve düşük yoğunluklu hazırlama rejiminin alloHHT'den sonra üstün RFS ile ilişkili olduğu bulundu.

Otolog HHT, başlangıç tedavisine yanıt veren ancak yaş, komorbiditeler veya uygun donör eksikliği nedeniyle alloHHT için aday olmayan hastalar için de uygun olabilir.

Kemoimmünoterapiye dirençli Richter dönüşümünün olduğu hastalar için etkili tedavi seçenekleri yoktur. Varsa klinik çalışma tercih edilen tedavi seçeneğidir. Devam eden klinik çalışmalardan elde edilen ön veriler, programlanmış hücre ölümü proteini 1 (PD-1) mAb'lerinin (nivolumab ve pembrolizumab) Richter transformasyonu olan hastalarda umut verici aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

Richter dönüşümü olan 20 hastayı içeren bir faz I/II çalışmasında, nivolumab + ibrutinib %65'lik bir ORR ile sonuçlandı ve medyan PFS 4 aydı. İshal (%33), nötropeni (%31) ve yorgunluk (26 %) tedaviyle ilişkili en yaygın advers olaylardı. Nötropeni (%28) ve anemi (%23) en yaygın 3. veya 4. derece yan etkilerdi ve Richter dönüşümü olan hastalarda 3. veya 4. derece anemi insidansı %35 idi.

25 hastayı kapsayan bir başka faz II çalışmasında (16 hasta nüks etmiş KLL'li ve 9 Richter'in DBBHL'ye dönüşümü olan hasta), pembrolizumabın tek bir ajan olarak kullanımı Richter dönüşümü olan hastalarda %44'lük ORR ile sonuçlanmıştır ve medyan PFS ve OS sırasıyla 5 ay ve 11 ay idi. Trombositopeni (%20), anemi (%20), nötropeni (%20) ve dispne ve hipoksi (her biri %8) en yaygın 3. veya 4. derece yan etkilerdi.

Tablo 52. Richter dönüşümde kullanılan rejimlerin etkinliği

Rejim	Hasta Sayısı	Medyan Takip	ORR	Medyan PFS	OS
R-CHOP	15	69 ay	%67	10 ay	Medyan 21 ay
R-EPOCH	46	39 ay	%39	4 ay	Medyan 6 ay
R-hyperCVAD	30	8 ay	%43		1 yıllık %28
OFAR	20	9 ay	%50		6 aylık %53
Modifiye OFAR	35	26 ay	%39		Medyan 7 ay 2 yıllık %20

R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon)

R-EPOCH (rituksimab, etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid ve doksorubisin)

R-hiper-CVAD (rituksimab, siklofosfamid, vinkristin, lipozomal daunorubisin ve deksametazon ile değişen metotreksat ve sitarabin)

OFAR (oksaliplatin, fludarabin, sitarabin ve rituksimab)

Hodgkin Lenfomaya Richter Dönüşümü

Hodgkin Lenfomaya Richter Dönüşümü, Richter'in DBBHL'ye dönüşümünden klinik olarak daha az agresiftir ancak de novo Hodgkin Lenfomadan daha kötü prognoz ile ilişkilidir. Hodgkin Lenfomaya Richter Dönüşümü, Hodgkin lenfoma gibi yönetilmelidir. ABVD (doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin), %68'lik ORR ile sonuçlanan en yaygın kullanılan rejimdir ve ABVD rejimi ile tam yanıtın sağlanması, Hodgkin Lenfomaya Richter dönüşümü olan hastaların sağkalımını öngören en önemli faktördür.

KLL-PLL veya Akselere KLL

Optimal yönetim belirlenmediği için klinik çalışma önerilen tedavi seçeneğidir. Uygun bir klinik araştırmanın yokluğunda, CLL-PLL, del(17p) veya *TP53* mutasyonunun varlığına veya yokluğuna dayalı olarak CLL/SLL için özetlenen tedavi seçenekleriyle yönetilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:7-33.
2. Tsimberidou AM, Wen S, O'Brien S, et al. Assessment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma by absolute lymphocyte counts in 2,126 patients: 20 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol* 2007; 25:4648-4656.
3. U.S. National library of medicine key medline® indicators Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html.
4. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46:219-234.
5. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48:198-206.
6. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32:3059-3068.
7. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94:1840-1847.
8. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94:1848-1854.
9. Tobin G, Thunberg U, Johnson A, et al. Somatically mutated Ig V(H)3-21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 99:2262-2264.
10. Oscier DG, Gardiner AC, Mould SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors. *Blood* 2002; 100:1177-1184.
11. Krober A, Seiler T, Benner A, et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 100:1410-1416.
12. Krober A, Bloehdorn J, Hafner S, et al. Additional genetic high-risk features such as 11q deletion, 17p deletion, and V3-21 usage characterize discordance of ZAP-70 and VH mutation status in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2006; 24:969-975.
13. Oscier D, Wade R, Davis Z, et al. Prognostic factors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation. *Haematologica* 2010; 95:1705-1712.
14. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016;127:208-215.
15. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016;127:303-309.
16. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016;17:928-942.
17. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1910-1916.

18. Tsimberidou AM, Tam C, Abruzzo LV, et al. Chemoimmunotherapy may overcome the adverse prognostic significance of 11q deletion in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2009;115:373-380.
19. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, et al. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clin Cancer Res* 2009;15:995-1004.
20. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:4473-4479.
21. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* 2014;123:3247-3254.
22. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 2018;379:2517-2528.
23. Stilgenbauer S, Sander S, Bullinger L, et al. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia: acquisition of high-risk genomic aberrations associated with unmutated VH, resistance to therapy, and short survival. *Haematologica* 2007;92:1242-1245.
24. Tam CS, Shanafelt TD, Wierda WG, et al. De novo deletion 17p13.1 chronic lymphocytic leukemia shows significant clinical heterogeneity: The M. D. Anderson and Mayo Clinic experience. *Blood* 2009;114:957-964.
25. Van Dyke DL, Werner L, Rassenti LZ, et al. The Dohner fluorescence in situ hybridization prognostic classification of chronic lymphocytic leukaemia (CLL): the CLL Research Consortium experience. *Br J Haematol* 2016;173:105-113.
26. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab produces extended overall survival and progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of CALGB study 9712. *J Clin Oncol* 2011;29:1349-1355.
27. Bulian P, Shanafelt TD, Fegan C, et al. CD49d is the strongest flow cytometry-based predictor of overall survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32:897-904.
28. Baumann T, Delgado J, Santacruz R, et al. CD49d (ITGA4) expression is a predictor of time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukaemia and mutated IGHV status. *Br J Haematol* 2016;172:48-55.
29. Dal Bo M, Bulian P, Bomben R, et al. CD49d prevails over the novel recurrent mutations as independent prognosticator of overall survival in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2016;30:2011-2018.
30. Strati P, Parikh SA, Chaffee KG, et al. CD49d associates with nodal presentation and subsequent development of lymphadenopathy in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2017;178:99-105.
31. Gooden CE, Jones P, Bates R, et al. CD49d shows superior performance characteristics for flow cytometric prognostic testing in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Cytometry B Clin Cytom* 2018;94:129-135.
32. Del Poeta G, Maurillo L, Venditti A, et al. Clinical significance of CD38 expression in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001;98:2633-2639.
33. Ibrahim S, Keating M, Do KA, et al. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001;98:181-186.

34. Gentile M, Mauro FR, Calabrese E, et al. The prognostic value of CD38 expression in chronic lymphocytic leukaemia patients studied prospectively at diagnosis: a single institute experience. *Br J Haematol* 2005;130:549-557.
35. Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:1764-1775.
36. Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood* 2003;101:4944-4951.
37. Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, et al. ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2004;363:105-111.
38. Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, et al. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:893-901.
39. Del Principe MI, Del Poeta G, Buccisano F, et al. Clinical significance of ZAP-70 protein expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006;108:853-861.
40. Rassenti LZ, Jain S, Keating MJ, et al. Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;112:1923-1930.
41. Corcoran M, Parker A, Orchard J, et al. ZAP-70 methylation status is associated with ZAP-70 expression status in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2005;90:1078-1088.
42. Claus R, Lucas DM, Stilgenbauer S, et al. Quantitative DNA methylation analysis identifies a single CpG dinucleotide important for ZAP-70 expression and predictive of prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:2483-2491.
43. Claus R, Lucas DM, Ruppert AS, et al. Validation of ZAP-70 methylation and its relative significance in predicting outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014;124:42-48.
44. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, et al. Characteristics associated with important clinical end points in patients with chronic lymphocytic leukemia at initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27:1637-1643.
45. Thompson PA, O'Brien SM, Xiao L, et al. beta2 –microglobulin normalization within 6 months of ibrutinib-based treatment is associated with superior progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2016;122:565-573.
46. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007;109:4679-4685.
47. Shanafelt TD, Jenkins G, Call TG, et al. Validation of a new prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2009;115:363-372.
48. Molica S, Mauro FR, Callea V, et al. The utility of a prognostic index for predicting time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia: the GIMEMA experience. *Haematologica* 2010;95:464-469.
49. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, et al. Multivariable model for time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:4088-4095.
50. Visentin A, Facco M, Frezzato F, et al. Integrated CLL Scoring System, a New and Simple Index to Predict Time to Treatment and Overall Survival in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:612-620 e611-615.

51. International CLLIPIwg. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2016;17:779-790.
52. Gentile M, Shanafelt TD, Mauro FR, et al. Predictive value of the CLL-IPI in CLL patients receiving chemo-immunotherapy as first-line treatment. *Eur J Haematol* 2018.
53. Condoluci A, Terzi di Bergamo L, Langerbeins P, et al. International prognostic score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2020;135:1859-1869.
54. Dreger P, Schnaiter A, Zenz T, et al. TP53, SF3B1, and NOTCH1 mutations and outcome of allotransplantation for chronic lymphocytic leukemia: six-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood* 2013;121:3284-3288.
55. Schnaiter A, Paschka P, Rossi M, et al. NOTCH1, SF3B1, and TP53 mutations in fludarabine-refractory CLL patients treated with alemtuzumab: results from the CLL2H trial of the GCLLSG. *Blood* 2013;122:1266-1270.
56. Messina M, Del Giudice I, Khiabanian H, et al. Genetic lesions associated with chronic lymphocytic leukemia chemo-refractoriness. *Blood* 2014;123:2378-2388.
57. Nadeu F, Delgado J, Royo C, et al. Clinical impact of clonal and subclonal TP53, SF3B1, BIRC3, NOTCH1, and ATM mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016;127:2122-2130.
58. Blakemore SJ, Clifford R, Parker H, et al. Clinical significance of TP53, BIRC3, ATM and MAPK-ERK genes in chronic lymphocytic leukaemia: data from the randomised UK LRF CLL4 trial. *Leukemia* 2020;34:1760-1774.
59. Tausch E, Beck P, Schlenk RF, et al. Prognostic and predictive role of gene mutations in chronic lymphocytic leukemia: results from the pivotal phase III study COMPLEMENT1. *Haematologica* 2020.
60. Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2013;121:1403-1412.
61. Ahn IE, Farber CM, Davids MS, et al. Early progression of disease as a predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 2017;1:2433-2443.
62. Ahn IE, Tian X, Ipe D, 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;39:576-585.
63. Soumerai JD, Ni A, Darif M, et al. Prognostic risk score for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia treated with targeted therapies or chemoimmunotherapy: a retrospective, pooled cohort study with external validations. *Lancet Haematol* 2019;6:e366-e374.
64. Thompson PA, O'Brien SM, Wierda WG, 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;121:3612-3621.
65. Le Bris Y, Struski S, Guieze R, et al. Major prognostic value of complex karyotype in addition to TP53 and IGHV mutational status in first-line chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol* 2017;35:664-670.
66. Puiggros A, Collado R, Calasanz MJ, et al. Patients with chronic lymphocytic leukemia and complex karyotype show an adverse outcome even in absence of TP53/ATM FISH deletions. *Oncotarget* 2017;8:54297-54303.
67. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood* 2019;133:1205-1216.
68. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, et al. BTK(C481S)-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2017;35:1437-1443.
69. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018;131:2745-2760.

70. Chanan-Khan A, Miller KC, Lawrence D, et al. Tumor flare reaction associated with lenalidomide treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia predicts clinical response. *Cancer* 2011;117:2127-2135.
71. Woyach JA, Smucker K, Smith LL, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood* 2014;123:1810-1817.
72. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:2820-2822.
73. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, 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;34:3758-3765.
74. Thompson PA, Peterson CB, Strati P, et al. Serial minimal residual disease (MRD) monitoring during first-line FCR treatment for CLL may direct individualized therapeutic strategies. *Leukemia* 2018;32:2388-2398.
75. Molica S, Giannarelli D, Montserrat E. Minimal Residual Disease and Survival Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19:423-430.
76. Langerak AW, Ritgen M, Goede V, et al. Prognostic value of MRD in CLL patients with comorbidities receiving chlorambucil plus obinutuzumab or rituximab. *Blood* 2019;133:494-497.
77. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1188-1200.
78. Al-Sawaf O, Zhang C, Robrecht S, et al. Clonal Dynamics after Venetoclax Obinutuzumab Therapy: Novel Insights from the Randomized, Phase 3 CLL14 Trial [abstract]. *Blood* 2020;136:22-23.
79. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, 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;37:269-277.
80. Kater AP, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Five-Year Analysis of Murano Study Demonstrates Enduring Undetectable Minimal Residual Disease (uMRD) in a Subset of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R CLL) Patients (Pts) Following Fixed-Duration Venetoclax-Rituximab (VenR) Therapy (Tx) [abstract]. *Blood* 2020;136:19-21.
81. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol* 2020;38:4042-4054.
82. Rawstron AC, Bottcher S, Letestu R, et al. Improving efficiency and sensitivity: European Research Initiative in CLL (ERIC) update on the international harmonised approach for flow cytometric residual disease monitoring in CLL. *Leukemia* 2013;27:142-149.
83. Rawstron AC, Fazi C, Agathangelidis A, et al. A complementary role of multiparameter flow cytometry and high-throughput sequencing for minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study. *Leukemia* 2016;30:929-936.

84. Logan AC, Gao H, Wang C, et al. High-throughput VDJ sequencing for quantification of minimal residual disease in chronic lymphocytic leukemia and immune reconstitution assessment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:21194-21199.
85. Aw A, Kim HT, Fernandes SM, et al. Minimal residual disease detected by immunoglobulin sequencing predicts CLL relapse more effectively than flow cytometry. *Leuk Lymphoma* 2018;59:1986-1989.
86. Thompson PA, Srivastava J, Peterson C, et al. Minimal residual disease undetectable by next-generation sequencing predicts improved outcome in CLL after chemoimmunotherapy. *Blood* 2019;134:1951-1959.
87. Gutierrez A, Jr., Tschumper RC, Wu X, et al. LEF-1 is a prosurvival factor in chronic lymphocytic leukemia and is expressed in the preleukemic state of monoclonal B-cell lymphocytosis. *Blood* 2010;116:2975-2983.
88. Palumbo GA, Parrinello N, Fargione G, et al. CD200 expression may help in differential diagnosis between mantle cell lymphoma and B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2009;33:1212-1216.
89. Sandes AF, de Lourdes Chauffaille M, Oliveira CR, et al. CD200 has an important role in the differential diagnosis of mature B-cell neoplasms by multiparameter flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2014;86:98-105.
90. Menter T, Dirnhofer S, Tzankov A. LEF1: a highly specific marker for the diagnosis of chronic lymphocytic B cell leukaemia/small lymphocytic B cell lymphoma. *J Clin Pathol* 2015;68:473-478.
91. Dicker F, Schnittger S, Haferlach T, et al. Immunostimulatory oligonucleotide-induced metaphase cytogenetics detect chromosomal aberrations in 80% of CLL patients: A study of 132 CLL cases with correlation to FISH, IgVH status, and CD38 expression. *Blood* 2006;108:3152-3160.
92. Heerema NA, Byrd JC, Dal Cin PS, et al. Stimulation of chronic lymphocytic leukemia cells with CpG oligodeoxynucleotide gives consistent karyotypic results among laboratories: a CLL Research Consortium (CRC) Study. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;203:134-140.
93. Davis Z, Forconi F, Parker A, et al. The outcome of Chronic lymphocytic leukaemia patients with 97% IGHV gene identity to germline is distinct from cases with <97% identity and similar to those with 98% identity. *Br J Haematol* 2016;173:127-136.
94. Jain P, Nogueras Gonzalez GM, Kanagal-Shamanna R, et al. The absolute percent deviation of IGHV mutation rather than a 98% cut-off predicts survival of chronic lymphocytic leukaemia patients treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab. *Br J Haematol* 2018;180:33-40.
95. Tobin G, Thunberg U, Laurell A, et al. Patients with chronic lymphocytic leukemia with mutated VH genes presenting with Binet stage B or C form a subgroup with a poor outcome. *Haematologica* 2005;90:465-469.
96. Morabito F, Shanafelt TD, Gentile M, et al. Immunoglobulin heavy chain variable region gene and prediction of time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia: Mutational load or mutational status? Analysis of 1003 cases. *Am J Hematol* 2018;93:E216-E219.
97. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood* 2002;99:1023-1029.
98. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2008;359:575-583.

99. Rossi D, Sozzi E, Puma A, 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;146:64-75.
100. Marti GE, Rawstron AC, Ghia P, et al. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. *Br J Haematol* 2005;130:325-332.
101. Rawstron AC, Shanafelt T, Lanasa MC, 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:S19-23.
102. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-2390.
103. Shanafelt TD, Kay NE, Rabe KG, 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;27:3959-3963.
104. Gibson SE, Swerdlow SH, Ferry JA, et al. Reassessment of small lymphocytic lymphoma in the era of monoclonal B-cell lymphocytosis. *Haematologica* 2011;96:1144-1152.
105. Conte MJ, Bowen DA, Wiseman GA, et al. Use of positron emission tomography computed tomography in the management of patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2014;55:2079-2084.
106. Falchi L, Keating MJ, Marom EM, et al. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia. *Blood* 2014;123:2783-2790.
107. U.S. Food and Drug Administration: Biosimilar and Interchangeable Products. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580419.htm>.
108. U.S. Food and Drug Administration: Biosimilar Development, Review, and Approval. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580429.htm>.
109. Herling CD, Cymbalista F, Gross-Ophoff-Muller C, 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32071431>.
110. Woyach JA, Ruppert AS, Rai K, et al. Impact of age on outcomes after initial therapy with chemotherapy and different chemoimmunotherapy regimens in patients with chronic lymphocytic leukemia: results of sequential cancer and leukemia group B studies. *J Clin Oncol* 2013;31:440-447.
111. Goede V, Cramer P, Busch R, et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica* 2014;99:1095-1100.
112. Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1926-1931.
113. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 2019;380:2225-2236.

114. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:1278-1291.
115. Burger JA, Barr PM, Robak T, 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;34:787-798.
116. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2019;381:432-443.
117. Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, et al. Long Term Follow-up Data and Health-Related Quality of Life in Frontline Therapy of Fit Patients Treated With FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG). *Hemasphere* 2020;4:e336.
118. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica* 2018;103:698-706.
119. Flinn IW, Panayiotidis P, Afanasyev B, et al. A phase 2, multicenter study investigating ofatumumab and bendamustine combination in patients with untreated or relapsed CLL. *Am J Hematol* 2016;91:900-906.
120. Stilgenbauer S, Leblond V, Foa R, et al. Obinutuzumab plus bendamustine in previously untreated patients with CLL: a subgroup analysis of the GREEN study. *Leukemia* 2018;32:1778-1786.
121. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 2015;29:1602-1604.
122. Moreno C, Greil R, Demirkan F, 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;20:43-56.
123. Cazin B, Divine M, Lepretre S, et al. High efficacy with five days schedule of oral fludarabine phosphate and cyclophosphamide in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2008;143:54-59.
124. Dearden CE, Richards S, Else M, et al. A comparison of the efficacy and safety of oral and intravenous fludarabine in chronic lymphocytic leukemia in the LRF CLL4 trial. *Cancer* 2011;117:2452-2460.
125. Rossi JF, van Hoof A, de Boeck K, et al. Efficacy and safety of oral fludarabine phosphate in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2004;22:1260-1267.
126. Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009;23:1779-1789.
127. Burger JA, Sivina M, Jain N, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2019;133:1011-1019.
128. Kay NE, Geyer SM, Call TG, et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated b chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007;109:405-411.
129. Kay NE, Wu W, Kabat B, et al. Pentostatin and rituximab therapy for previously untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2010;116:2180-2187.

130. Reynolds C, Di Bella N, Lyons RM, et al. A Phase III trial of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab vs. pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Invest New Drugs* 2012;30:1232-1240.
131. Byrd JC, Flynn JM, Kipps TJ, et al. Randomized phase 2 study of obinutuzumab monotherapy in symptomatic, previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016;127:79-86.
132. Hainsworth JD, Litchy S, Barton JH, et al. Single-agent rituximab as first-line and maintenance treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2003;21:1746-1751.
133. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009;114:3382-3391.
134. Fink AM, Bahlo J, Robrecht S, et al. Lenalidomide maintenance after first-line therapy for high-risk chronic lymphocytic leukaemia (CLLM1): final results from a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Haematol* 2017;4:e475-e486.
135. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2020;38:2849-2861.
136. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2019;94:1353-1363.
137. Awan FT, Schuh A, Brown JR, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv* 2019;3:1553-1562.
138. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997-1007.
139. Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. *Blood* 2018;132:2446-2455.
140. Flinn IW, Miller CB, Ardeshtna KM, et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:912-922.
141. Davids MS, Kuss BJ, Hillmen P, et al. Efficacy and Safety of Duvelisib Following Disease Progression on Ofatumumab in Patients with Relapsed/Refractory CLL or SLL in the DUO Crossover Extension Study. *Clin Cancer Res* 2020;26:2096-2103.
142. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1756-1765.
143. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 2011;117:3016-3024.
144. Lamanna N, Kalaycio M, Maslak P, et al. Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab is an active, well-tolerated regimen for patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24:1575-1581.

145. Robak T, Warzocha K, Govind Babu K, et al. Ofatumumab plus fludarabine and cyclophosphamide in relapsed chronic lymphocytic leukemia: results from the COMPLEMENT 2 trial. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1084-1093.
146. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554-3561.
147. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3994-4001.
148. Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Alemtuzumab by continuous intravenous infusion followed by subcutaneous injection plus rituximab in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia recurrence. *Cancer* 2010;116:2360-2365.
149. Fiegl M, Stauder R, Steurer M, et al. Alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia: final results of a large observational multicenter study in mostly pretreated patients. *Ann Hematol* 2014;93:267-277.
150. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:3559-3566.
151. Fraser G, Cramer P, Demirkan F, et al. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia* 2019;33:969-980.
152. Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2017;18:297-311.
153. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2008;22:2048-2053.
154. Dungarwalla M, Evans SO, Riley U, et al. High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy. *Haematologica* 2008;93:475-476.
155. Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110delta, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014;123:3390-3397.
156. Gopal AK, Davies AJ, Flinn IW, et al. Idelalisib monotherapy and durable responses in patients with relapsed or refractory small lymphocytic lymphoma (SLL) [abstract]. *Blood* 2015;126:Abstract 2743.
157. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, 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;31:584-591.
158. Buhler A, Wendtner CM, Kipps TJ, et al. Lenalidomide treatment and prognostic markers in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: data from the prospective, multicenter phase-II CLL-009 trial. *Blood Cancer J* 2016;6:e404.
159. Chavez JC, Piris-Villaespesa M, Dalia S, et al. Results of a phase II study of lenalidomide and rituximab for refractory/relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2016;47:78-83.
160. Cartron G, de Guibert S, Dilhuydy MS, et al. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study. *Blood* 2014;124:2196-2202.

161. Miklos U, Strugov V, Lewerin C, et al. Five-year survival follow-up of a phase III randomised trial comparing ofatumumab versus physicians' choice for bulky fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukaemia: a short report. *Br J Haematol* 2020.
162. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:65-75.
163. Coutre S, Choi M, Furman RR, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood* 2018;131:1704-1711.
164. Eyre TA, Kirkwood AA, Gohill S, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the post-BCR inhibitor setting: a UK wide analysis. *Br J Haematol* 2019;185:656-669.
165. Innocenti I, Morelli F, Autore F, et al. Venetoclax in CLL patients who progress after B-cell Receptor inhibitor treatment: a retrospective multi-centre Italian experience. *Br J Haematol* 2019;187:e8-e11.
166. Tam CS, Trotman J, Opat S, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood* 2019;134:851-859.
167. Xu W, Yang S, Zhou K, et al. Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with the BTK inhibitor zanubrutinib: phase 2, single-arm, multicenter study. *J Hematol Oncol* 2020;13:48.
168. Wierda WG, Padmanabhan S, Chan GW, et al. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase 2 international study. *Blood* 2011;118:5126-5129.
169. Osterborg A, Jewell RC, Padmanabhan-Iyer S, et al. Ofatumumab monotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: final results from a pivotal study. *Haematologica* 2015;100:e311-314.
170. van Oers M, Smolej L, Petrini M, et al. Ofatumumab maintenance prolongs progression-free survival in relapsed chronic lymphocytic leukemia: final analysis of the PROLONG study. *Blood Cancer J* 2019;9:98.
171. Chanan-Khan AA, Zaritskey A, Egyed M, et al. Lenalidomide maintenance therapy in previously treated chronic lymphocytic leukaemia (CONTINUUM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e534-e543.
172. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, 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;16:169-176.
173. Ahn IE, Farooqui MZH, Tian X, et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. *Blood* 2018;131:2357-2366.
174. Tam CS, Robak T, Ghia P, et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment naive chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. *Haematologica* 2020;Online ahead of print.
175. Lundin J, Kimby E, Bjorkholm M, et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood* 2002;100:768-773.
176. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:5616-5623.
177. Frankfurt O, Ma S, Gordon L, et al. Phase II study of alemtuzumab-rituximab therapy in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: short- and long-term outcomes. *Leuk Lymphoma* 2015;56:315-323.

178. Zent CS, Victoria Wang X, Ketterling RP, et al. A phase II randomized trial comparing standard and low dose rituximab combined with alemtuzumab as initial treatment of progressive chronic lymphocytic leukemia in older patients: a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E1908). *Am J Hematol* 2016;91:308-312.
179. Byrd JC, Wierda WG, Schuh A, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood* 2020;135:1204-1213.
180. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:1409-1418.
181. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:1107-1120.
182. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1973-1980.
183. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, 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;37:1391-1402.
184. Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, 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;48:2412-2417.
185. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1749-1755.
186. Shadman M, Sharman JP, Levy MY, et al. Phase 2 Study of Zanubrutinib in Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies Intolerant to Ibrutinib/Acalabrutinib [abstract]. *Blood* 2020;136:51-52.
187. Byrd JC, Jones D, Lozanski G, et al. Resistance to Acalabrutinib in CLL Is Mediated Primarily By BTK Mutations [abstract]. *Blood* 2019;134:Abstract 504.
188. Ahn IE, Underbayev C, Albitar A, et al. Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2017;129:1469-1479.
189. Roberts AW, Ma S, Kipps TJ, et al. Efficacy of venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia is influenced by disease and response variables. *Blood* 2019;134:111-122.
190. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol* 2017;28:1050-1056.
191. Wierda WG, Byrd JC, Davids MS, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia patients who progress after more than one B-cell receptor pathway inhibitor. *Br J Haematol* 2019;185:961-966.
192. Blombery P, Anderson MA, Gong JN, et al. Acquisition of the Recurrent Gly101Val Mutation in BCL2 Confers Resistance to Venetoclax in Patients with Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Discov* 2019;9:342-353.
193. Tausch E, Close W, Dolnik A, et al. Venetoclax resistance and acquired BCL2 mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2019;104:e434-e437.
194. Brown JR, Davids MS, Chang JE, et al. Outcomes of Ibrutinib (Ibr) Therapy in Ibr-Naïve Patients (pts) with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Progressing after Venetoclax (Ven) [abstract]. *Blood* 2019;134:Abstract 4320.

195. Lin VS, Lew TE, Handunnetti SM, et al. BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax. *Blood* 2020;135:2266-2270.
196. Mato AR, Roeker LE, Jacobs R, et al. Assessment of the Efficacy of Therapies Following Venetoclax Discontinuation in CLL Reveals BTK Inhibition as an Effective Strategy. *Clin Cancer Res* 2020;26:3589-3596.
197. Harrup RA, Owen C, D'Rozario J, et al. Efficacy of Subsequent Novel Targeted Therapies, Including Repeated Venetoclax-Rituximab (VenR), in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R CLL) Previously Treated with Fixed-Duration Venr in the Murano Study [abstract]. *Blood* 2020;136:44-45.
198. Thompson MC, Allan JN, Sail K, et al. Venetoclax Re-Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients after a Previous Venetoclax-Based Regimen [abstract]. *Blood* 2020;136:39-41.
199. Hammond SP, Chen K, Pandit A, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients treated with ibrutinib. *Blood* 2018;131:1987-1989.
200. Ghez D, Calleja A, Protin C, et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood* 2018;131:1955-1959.
201. Lampson BL, Kasar SN, Matos TR, et al. Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity. *Blood* 2016;128:195-203.
202. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:311-322.
203. Davids M, Jones J, Eradat H, et al. Modified Venetoclax Dose Ramp-Up in Select High-Risk Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) with Progression after B-Cell Receptor Pathway Inhibitors (BCRi). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2017;17:S302.
204. Koenig K, Konstantinou D, Rogers A, et al. Rapid dose escalation of venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia previously treated with B-cell receptor inhibitor therapy [abstract]. *EHA Congress* 2018:Abstract PF357.
205. Moreno C, Villamor N, Colomer D, et al. Allogeneic stem-cell transplantation may overcome the adverse prognosis of unmutated VH gene in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:3433-3438.
206. Schetelig J, van Biezen A, Brand R, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a retrospective European Group for Blood and Marrow Transplantation analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:5094-5100.
207. Sorrow ML, Storer BE, Sandmaier BM, et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2008;26:4912-4920.
208. Khouri IF, Bassett R, Poindexter N, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up, prognostic factors, and effect of human leukocyte histocompatibility antigen subtype on outcome. *Cancer* 2011;117:4679-4688.
209. Brown JR, Kim HT, Armand P, et al. Long-term follow-up of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: prognostic model to predict outcome. *Leukemia* 2013;27:362-369.

210. Herth I, Dietrich S, Benner A, et al. The impact of allogeneic stem cell transplantation on the natural course of poor-risk chronic lymphocytic leukemia as defined by the EBMT consensus criteria: a retrospective donor versus no donor comparison. *Ann Oncol* 2014;25:200-206.
211. Poon ML, Fox PS, Samuels BI, et al. Allogeneic stem cell transplant in patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: consult-transplant versus consult- no-transplant analysis. *Leuk Lymphoma* 2015;56:711-715.
212. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, et al. Clinical Practice Recommendations for Use of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Chronic Lymphocytic Leukemia on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:2117-2125.
213. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106:2912-2919.
214. ElSawy M, Storer BE, Pulsipher MA, et al. Multi-centre validation of the prognostic value of the haematopoietic cell transplantation- specific comorbidity index among recipient of allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2015;170:574-583.
215. Jaglowski SM, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Complex karyotype predicts for inferior outcomes following reduced-intensity conditioning allogeneic transplant for chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2012;159:82-87.
216. Kim HT, Ahn KW, Hu ZH, et al. Prognostic Score and Cytogenetic Risk Classification for Chronic Lymphocytic Leukemia Patients: Center for International Blood and Marrow Transplant Research Report. *Clin Cancer Res* 2019;25:5143-5155.
217. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer* 2005;103:216-228.
218. Tsimberidou AM, O'Brien S, Kantarjian HM, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2006;107:1294-1302.
219. Bockorny B, Codreanu I, Dasanu CA. Hodgkin lymphoma as Richter transformation in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective analysis of world literature. *Br J Haematol* 2012;156:50-66.
220. Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2006;24:2343-2351.
221. Al-Sawaf O, Robrecht S, Bahlo J, et al. Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia (CLL)-a pooled analysis of German CLL Study Group (GCLLSG) front line treatment trials. *Leukemia* 2021;35:169-176.
222. Wang Y, Tschautscher MA, Rabe KG, et al. Clinical characteristics and outcomes of Richter transformation: experience of 204 patients from a single center. *Haematologica* 2020;105:765-773.
223. Scandurra M, Rossi D, Deambrogi C, et al. Genomic profiling of Richter's syndrome: recurrent lesions and differences with de novo diffuse large B-cell lymphomas. *Hematol Oncol* 2010;28:62-67.
224. Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Different impact of NOTCH1 and SF3B1 mutations on the risk of chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. *Br J Haematol* 2012;158:426-429.
225. Villamor N, Conde L, Martinez-Trillos A, et al. NOTCH1 mutations identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome. *Leukemia* 2013;27:1100-1106.

226. Chigrinova E, Rinaldi A, Kwee I, et al. Two main genetic pathways lead to the transformation of chronic lymphocytic leukemia to Richter syndrome. *Blood* 2013;122:2673-2682.
227. Fabbri G, Khiabanian H, Holmes AB, et al. Genetic lesions associated with chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. *J Exp Med* 2013;210:2273-2288.
228. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood* 2011;117:3391-3401.
229. Parikh SA, Rabe KG, Call TG, 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;162:774-782.
230. Kadri S, Lee J, Fitzpatrick C, et al. Clonal evolution underlying leukemia progression and Richter transformation in patients with ibrutinib-relapsed CLL. *Blood Adv* 2017;1:715-727.
231. Innocenti I, Rossi D, Trape G, et al. Clinical, pathological, and biological characterization of Richter syndrome developing after ibrutinib treatment for relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol* 2018.
232. Anderson MA, Tam C, Lew TE, et al. Clinicopathological features and outcomes of progression of CLL on the BCL2 inhibitor venetoclax. *Blood* 2017;129:3362-3370.
233. Gine E, Martinez A, Villamor N, et al. Expanded and highly active proliferation centers identify a histological subtype of chronic lymphocytic leukemia ("accelerated" chronic lymphocytic leukemia) with aggressive clinical behavior. *Haematologica* 2010;95:1526-1533.
234. Bruzzi JF, Macapinlac H, Tsimberidou AM, et al. Detection of Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia by PET/CT. *J Nucl Med* 2006;47:1267-1273.
235. Noy A, Schoder H, Gonen M, et al. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Ann Oncol* 2009;20:508-512.
236. Papajik T, Myslivecek M, Urbanova R, et al. 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography examination in patients with chronic lymphocytic leukemia may reveal Richter transformation. *Leuk Lymphoma* 2014;55:314-319.
237. Michallet AS, Sesques P, Rabe KG, et al. An 18F-FDG-PET maximum standardized uptake value > 10 represents a novel valid marker for discerning Richter's Syndrome. *Leuk Lymphoma* 2016;57:1474-1477.
238. Mato AR, Wierda WG, Davids MS, et al. Utility of positron emission tomography-computed tomography in patients with chronic lymphocytic leukemia following B-cell receptor pathway inhibitor therapy. *Haematologica* 2019;104:2258-2264.
239. Wang Y, Rabe KG, Bold MS, et al. The role of 18F-FDG-PET in detecting Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia in patients receiving therapy with a B-cell receptor inhibitor. *Haematologica* 2020;105:240564.
240. Ansell SM, Li CY, Lloyd RV, Phyliky RL. Epstein-Barr virus infection in Richter's transformation. *Am J Hematol* 1999;60:99-104.
241. Xiao W, Chen WW, Sorbara L, et al. Hodgkin lymphoma variant of Richter transformation: morphology, Epstein-Barr virus status, clonality, and survival analysis-with comparison to Hodgkin-like lesion. *Hum Pathol* 2016;55:108-116.

242. Mao Z, Quintanilla-Martinez L, Raffeld M, et al. IgVH mutational status and clonality analysis of Richter's transformation: diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma in association with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) represent 2 different pathways of disease evolution. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1605-1614.
243. Langerbeins P, Busch R, Anheier N, et al. Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. *Am J Hematol* 2014;89:E239-243.
244. Rogers KA, Huang Y, Ruppert AS, et al. A single-institution retrospective cohort study of first-line R-EPOCH chemoimmunotherapy for Richter syndrome demonstrating complex chronic lymphocytic leukaemia karyotype as an adverse prognostic factor. *Br J Haematol* 2018;180:259-266.
245. Dabaja BS, O'Brien SM, Kantarjian HM, et al. Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin (daunoXome), and dexamethasone (hyperCVXD) regimen in Richter's syndrome. *Leuk Lymphoma* 2001;42:329-337.
246. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin, and dexamethasone plus rituximab and granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) alternating with methotrexate and cytarabine plus rituximab and GM-CSF in patients with Richter syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2003;97:1711-1720.
247. Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, et al. Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:196-203.
248. Tsimberidou AM, Wierda WG, Wen S, 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;13:568-574.
249. Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): A retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30:2211-2217.
250. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Stingo FE, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Richter Syndrome: A Single-Center Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18:e35-e39.
251. Jain N, Ferrajoli A, Basu S, et al. A Phase II Trial of Nivolumab Combined with Ibrutinib for Patients with Richter Transformation. *Blood* 2018;132:296-296.
252. Younes A, Brody J, Carpio C, et al. Safety and activity of ibrutinib in combination with nivolumab in patients with relapsed non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1/2a study. *Lancet Haematol* 2019;6:e67-e78.
253. Ding W, LaPlant BR, Call TG, et al. Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL. *Blood* 2017;129:3419-3427.
254. Rogers KA, Huang Y, Dotson E, et al. Use of PD-1 (PDCD1) inhibitors for the treatment of Richter syndrome: experience at a single academic centre. *Br J Haematol* 2019;185:363-366.

255. Tadmor T, Shvidel L, Goldschmidt N, et al. Hodgkin's variant of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia; a retrospective study from the Israeli CLL study group. *Anticancer Res* 2014;34:785-790.
256. Parikh SA, Habermann TM, Chaffee KG, et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: Incidence, outcomes, and comparison to de novo Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2015;90:334-338.
257. Mauro FR, Galieni P, Tedeschi A, et al. Factors predicting survival in chronic lymphocytic leukemia patients developing Richter syndrome transformation into Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2017;92:529-535.
258. Tsai HT, Caporaso NE, Kyle RA, et al. Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. *Blood* 2009;114:4928-4932.
259. Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010;23:145-153.
260. Perkins JG, Flynn JM, Howard RS, Byrd JC. Frequency and type of serious infections in fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: implications for clinical trials in this patient population. *Cancer* 2002;94:2033-2039.
261. Chapel H, Dicato M, Gamm H, et al. Immunoglobulin replacement inpatients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes. *Br J Haematol* 1994;88:209-212.
262. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic L, Gale RP, Chapel HM, et al. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1988;319:902-907.
263. 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;17:75-80.
264. Molica S, Musto P, Chiurazzi F, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica* 1996;81:121-126.
265. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2009;50:764-772.
266. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH, et al. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older--United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:91-92.
267. Sinisalo M, Vilpo J, Itala M, et al. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine* 2007;26:82-87.
268. Sinisalo M, Aittoniemi J, Kayhty H, Vilpo J. Vaccination against infections in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003;44:649-652.
269. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62:299-307.
270. Lau GK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. *Hepatol Int* 2008;2:152-162.

271. FDA drug safety communication: Boxed warning and new recommendations to decrease risk of Hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anti-cancer drugs arzerra (ofatumumab) and rituxan (rituximab); September 25, 2013. Available at:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM369436.pdf>.
272. Arnold DM, Crowther MA, Meyer RM, et al. Misleading hepatitis B test results due to intravenous immunoglobulin administration: implications for a clinical trial of rituximab in immune thrombocytopenia. *Transfusion* 2010;50:2577-2581.
273. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol* 2013;31:2765-2772.
274. Kim SJ, Hsu C, Song YQ, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer* 2013;49:3486-3496.
275. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009;113:3147-3153.
276. O'Brien SM, Keating MJ, Mocarski ES. Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;7:125-130.
277. Laurenti L, Piccioni P, Cattani P, et al. Cytomegalovirus reactivation during alemtuzumab therapy for chronic lymphocytic leukemia: incidence and treatment with oral ganciclovir. *Haematologica* 2004;89:1248-1252.
278. Visani G, Mele A, Guiducci B, et al. An observational study of once weekly intravenous ganciclovir as CMV prophylaxis in heavily pre-treated chronic lymphocytic leukemia patients receiving subcutaneous alemtuzumab. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2542-2546.
279. Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;2008:450-456.
280. Zent CS, Kay NE. Autoimmune complications in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Best Pract Res Clin Haematol* 2010;23:47-59.
281. Borthakur G, O'Brien S, Wierda WG, et al. Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab--incidence and predictors. *Br J Haematol* 2007;136:800-805.
282. Barcellini W, Capalbo S, Agostinelli R, et al. Relationship between autoimmune phenomena and disease stage and therapy in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2006;91:1689-1692.
283. Zanotti R, Frattini F, Ghia P, et al. ZAP-70 expression is associated with increased risk of autoimmune cytopenias in CLL patients. *Am J Hematol* 2010;85:494-498.
284. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. *Blood* 2010;116:4771-4776.
285. Dearden C, Wade R, Else M, et al. The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood* 2008;111:1820-1826.
286. Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:1110-1116.

287. Cortes J, O'Brien S, Loscertales J, et al. Cyclosporin A for the treatment of cytopenia associated with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2001;92:2016-2022.
288. Hegde UP, Wilson WH, White T, Cheson BD. Rituximab treatment of refractory fludarabine-associated immune thrombocytopenia in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;100:2260-2262.
289. Ghazal H. Successful treatment of pure red cell aplasia with rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;99:1092-1094.
290. Gupta N, Kavuru S, Patel D, et al. Rituximab-based chemotherapy for steroid-refractory autoimmune hemolytic anemia of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002;16:2092-2095.
291. D'Arena G, Laurenti L, Capalbo S, et al. Rituximab therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2006;81:598-602.
292. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008;112:999-1004.
293. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:641-648.
294. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010;363:1889-1899.
295. D'Arena G, Cascavilla N. Romiplostim for chronic lymphocytic leukemia-associated immune thrombocytopenia. *Leuk Lymphoma* 2011;52:701-704.
296. Sinisalo M, Sankelo M, Itala-Remes M. Thrombopoietin receptor agonists can be used temporarily with patients suffering from refractory chronic lymphocytic leukemia-associated immunologic thrombocytopenia. *Leuk Lymphoma* 2011;52:724-725.
297. Paul S, Jain N, Ferrajoli A, et al. A phase II trial of eltrombopag for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2019;185:606-608.
298. Andritsos LA, Johnson AJ, Lozanski G, et al. Higher doses of lenalidomide are associated with unacceptable toxicity including life-threatening tumor flare in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:2519-2525.
299. Wendtner CM, Hallek M, Fraser GA, et al. Safety and efficacy of different lenalidomide starting doses in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of an international multicenter double-blinded randomized phase II trial. *Leuk Lymphoma* 2016;57:1291-1299.
300. Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:5291-5297.
301. Aue G, Nelson Lozier J, Tian X, et al. Inflammation, TNFalpha and endothelial dysfunction link lenalidomide to venous thrombosis in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2011;86:835-840.
302. Castillo JJ, Kanan S, Meid K, et al. Rituximab intolerance in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2016;174:645-648.
303. Chen LY, Shah R, Cwynarski K, et al. Ofatumumab is a feasible alternative anti-CD20 therapy in patients intolerant of rituximab. *Br J Haematol* 2019;184:462-465.

304. Assouline S, Bucchieri V, Delmer A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of subcutaneous versus intravenous rituximab plus chemotherapy as treatment for chronic lymphocytic leukaemia (SAWYER): a phase 1b, open-label, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e128-138.
305. Yang S, Huang X, Gale RP. Cell therapy of chronic lymphocytic leukaemia: Transplants and chimeric antigen receptor (CAR)-T cells. *Blood Reviews* 51 (2022) 100884.
306. Altuntaş F, Aydoğdu I, İlhan O. Kronik lenfositik lösemi. Sistem Ofset matbacılık, 2008, Ankara.
307. Anil Tombak, Naci Tiftik, Mehmet Hilmi Dogu, Ismail Sari, Meltem Olga Akay, Mustafa Karagulle, Emin Kaya, Serdal Korkmaz, Mehmet Sencan, Gulsah Akyol, Leylagul Kaynar, Melda Comert, Guray Saydam, Sinan Mehmet Dal, Orhan M. Ayyildiz, Rahsan Yildirim, İlhami Kiki, Erdal Kara, Ramazan Esen, Mehmet Ali Sungur, Mehmet Ali Erkurt, Fevzi Altuntas, Ali Unal, Osman İlhan. The Clinical Characteristics and Therapeutic Outcomes of Elderly Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Retrospective Multicenter Study. *Blood* December 6, 2014;124 (21):5644-5644. DOI: <http://dx.doi.org/>
308. F. Altuntaş, B. Eser, Ö. Canöz, Ö. Er, M. Özkan, B. Kaplan, Ali Sahin, M. Cetin, A. Ünal. Fludarabine and fludarabine based combination chemotherapy in chronic lymphocytic leukemia/lymphoma. 8th Annual Congress of the European Hematology Association, 12-15 June 2003, Lyon, France. *The Hematology Journal*, 4 (suppl 4), p0623, (2003).
309. Hoehstetter MA, Busch R, Eichhorst B, 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; 31:2833.
309. Herling CD, Cymbalista F, Groß-Ophoff-Müller C, 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.
310. Barrientos JC, O'Brien S, Brown JR, et al. Improvement in Parameters of Hematologic and Immunologic Function and Patient Well-being in the Phase III RESONATE Study of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 18:803.
311. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016; 17:1409.
312. Burger JA, Sivina M, Jain N, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2019; 133:1011.
313. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, et al. BTK(C481S)-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2017; 35:1437.
314. Woyach JA, Furman RR, Liu TM, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med* 2014; 370:2286.
315. Furman RR, Cheng S, Lu P, et al. Ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370:2352.

- 316.Ahn IE, Underbayev C, Albitar A, et al. Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2017; 129:1469.
- 317.Quinquenel A, Fornecker LM, Letestu R, et al. Prevalence of BTK and PLCG2 mutations in a real-life CLL cohort still on ibrutinib after 3 years: a FILO group study. *Blood* 2019; 134:641.
- 318.Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2020; :JCO1903355.
- 319.Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17:768.
- 320.Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19:65.
- 321.Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36:1973.
- 322.Coutre S, Choi M, Furman RR, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood* 2018; 131:1704.
- 323.Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 2019; 380:2225.
- 324.Mato AR, Roeker LE, Jacobs R, et al. Assessment of the Efficacy of Therapies Following Venetoclax Discontinuation in CLL Reveals BTK Inhibition as an Effective Strategy. *Clin Cancer Res* 2020.
- 325.Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370:997.
- 326.Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, 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; 37:1391.
- 327.Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:297.
- 328.Jones JA, Robak T, Brown JR, et al. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017; 4:e114.
- 329.Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. *Blood* 2018; 132:2446.
- 330.Davids MS, Kuss BJ, Hillmen P, et al. Efficacy and Safety of Duvelisib Following Disease Progression on Ofatumumab in Patients with Relapsed/Refractory CLL or SLL in the DUO Crossover Extension Study. *Clin*

Cancer Res 2020; 26:2096.

331.Dreger P, Schetelig J, Andersen N, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood* 2014; 124:3841.

332.Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378:1107.

333.Tam CS, O'Brien S, Plunkett W, et al. Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab). *Blood* 2014; 124:3059.

334.Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 2011; 117:3016.

335.Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:928.

336.Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29:3559.

337.Cortelezzi A, Sciumè M, Liberati AM, et al. Bendamustine in combination with ofatumumab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: a GIMEMA Multicenter Phase II Trial. *Leukemia* 2014; 28:642.

338.Lamanna N, Kalaycio M, Maslak P, et al. Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab is an active, well-tolerated regimen for patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2006; 24:1575.

339.Coiffier B, Lefebvre S, Pedersen LM, et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. *Blood* 2008; 111:1094.

340.Coiffier B, Losic N, Rønn BB, et al. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic associations of ofatumumab, a human monoclonal CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1-2 study. *Br J Haematol* 2010; 150:58.

341.Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28:1749.

342.Wierda WG, Padmanabhan S, Chan GW, et al. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase 2 international study. *Blood* 2011; 118:5126.

343.<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm369846.htm> (Accessed on September 26, 2013).

344.Al-Sawaf O, Esfahani MS, Zhang C, Tausch E, Schilhabel A, Eichhorst B, Stilgenbauer S, Hallek M, Alizadeh AA, Kurtz DM, Fischer K. A continuous individualized risk index for refined outcome prediction after targeted therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia (CIRI-CLL). *Hematological oncology* Volume 39, Issue

S2, 18-22 June, 2021. https://doi.org/10.1002/hon.51_2880.

345. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, et al. Gene mutations and treatment outcome in CLL: results from the CLL8 trial. *Blood* 2014; 123:3247.

KISALTMALAR

- allo-HHT:** Allojenik hematopoetik hücre nakli
- BCR:** B hücre reseptörü
- BCL-2:** B hücreli lenfoma-2
- BR:** Bendamustin ve rituksimab
- CAR:** kimerik antijen reseptör
- CIRI:** Sürekli Bireyselleştirilmiş Risk İndeksi
- CIRS:** Kümülatif hastalık derecelendirme ölçeği
- CMV:** sitomegalovirüs
- IgHV:** immunglobulin ağır zincir değişken bölgesi
- FL:** Folliküler lenfoma
- HDMP:** Yüksek doz metilprednizolon
- HSV:** herpes simpleks virüsü
- KLL:** Kronik lenfositik lösemi
- KLL-IPI:** KLL Uluslararası Prognostik İndeks
- MBL:** monoklonal B hücreli lenfositoz
- MHL:** Mantle hücreli lenfoma
- MRD:** Minimal kalıntı hastalığı
- MZL:** Marjinal zon lenfoma
- NHL:** non Hodgkin lenfoma
- NK:** doğal öldürücü
- ORR:** toplam yanıt oranı
- OS:** genel sağkalım
- PFS:** progresyonsuz sağkalımı
- PJP:** pneumocystis jirovecii pnömonisi
- PI3K:** Fosfatidilinositol 3-kinaz
- PLL:** prolifositik lösemi
- SLL:** küçük lenfositik lenfoma
- SSS:** santral sinir sistemi
- WHO:** Dünya Sağlık Örgütü