

Kronik Lenfositik Lösemi: Güncel Yaklaşımlar

Teoman SOYSAL

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Kronik lenfositik lösemi (KLL) hakkındaki bilgilerimizde son yıllarda bazı gelişmeler olmuştur. Bunlar özellikle hastalığın patogenezi hakkındaki yeni bilgiler, prognoza etkili olduğu anlaşılan yeni parametreler ve yeni tedavi yaklaşımları olarak özetlenebilir. Bu yazıda KLL hakkındaki bilgilerimizin son durumu gözden geçirilmektedir.

Epidemiyoloji

Batı ülkelerinde en sık görülen lösemi tipidir ve tüm lösemilerin %20-30'unu oluşturur. Buna karşılık uzak doğu ülkelerinde daha seyrekdir. Batı ülkelerindeki olguların çoğu (%95) B-KLL tipindedir (1). Türkiye'de de B-hücre fenotipi hakimdir. Hastaların önemli bir kısmı semptomsuzdur ve bu nedenle gerçek sıklığını saptamak çok zordur. Batı yarım kürede insidensinin 3/100.000 olduğu ileri sürülür (2). Batıda son yıllarda asemptomatik olguların eski yıllara göre çok arttığı ve %60 düzeyinde olduğu bildirilmektedir (1). KLL ileri yaş hastalığıdır ve 70 yaşın üzerindeki popülasyondaki insidensinin 50/100.000'e kadar yükseldiği belirtilmektedir (2). Görüldüğü ortalama yaş 60'ın biraz üzerindedir. Buna karşılık daha genç yaşlarda görülme olasılığı da artmaktadır ve olguların %7-24'ünün 55 yaşın altında olduğu bildirilmektedir (3-5). Kadınlarda erkeklere göre daha az görülür. Ailevi KLL olgularında sonraki jenerasyonlarda ortaya çıkan olgular önceki jenerasyona göre daha genç yaşta hastalığa yakalanmaktadır.

Etyoloji ve Patogenez

KLL çeşitli yönleriyle diğer lösemilerden ayrılmaktadır. Atom bombası saldırısından sağ kalanlar arasında sıklığı artmayan tek hematolojik malign hastalık KLL'dir ve toksik ilaç veya kimyasallara bağlı olduğunu kanıtlayan bir veri yoktur (6). Bazı ailelerde birden fazla KLL olgusu görülmesi genetik bir eğilim olabileceğini düşündürmüştür.

KLL'de hastalıklı lenfositlerin apoptoza dirençli oldukları ileri sürülmektedir. KLL lenfositlerinin genetik bazı özellikleri apoptoz dirençlerine zemin hazırlar nitelikte olduğu gibi dış etkenlere bir çeşit duyarsızlıkları vardır. Bu sayede yaşamları da uzun sürmektedir. Ayrıca KLL olgularında diğer lösemilere göre çok daha sık oranda görülen otoimmün sitopeniler yanında hastalık evresindeki ilerleme ile daha belirgin hale gelebilen hipogamaglobulinemiler de görülmektedir.

KLL B-Lenfositlerinin Özellikleri

KLL'nin habis hücresi olgun görünümlü, küçük ve proliferasyon hızı düşük olan bir lenfositir. Olguların çoğunluğunda (%95) B-lenfosit özellikleri taşırlar ve Ig hafif zincirleri bakımından klonaldır. Bu hücreler sekonder lenfoid foliküllerin mantle zone olarak adlandırılan bölgesindeki lenfositlere benzerler ve B-lenfositlere özgü yüzey işaretlerinin çoğuna sahiptirler. Farklılıkları ise yüzeylerindeki CD5 antijeni varlığı ve soluk veya bazen yok denecek düzeyde az olan yüzey immunglobulin (sIg) miktarlarıdır. Yüzey immunglobulinleri genellikle sIgM +/- sIgD veya nadiren sIgG veya sIgA ti-

pindedir. Bunlar sıklıkla polireaktif otoantikör aktivitesine sahip ve romatoid faktör gibi davranan immünglobulinlerdir. Bir diğer anlatımla oto-antijenlere (sıklıkla IgG'ye) reaktiftirler. Somatik Ig gen mutasyonları (IgVH) antijenle karşılaşmayı izleyerek sekonder foliküllerin germinal merkezlerinde gerçekleşir. Lösemik hücrelerin %50'sinde bu türden IgVH mutasyonları saptanabilmektedir (7). Bu hücrelerin postgerminal merkez kaynaklı hafıza hücreleri oldukları düşünülmektedir ve bunların CD38 ekspresyonları düşüktür. Buna karşılık mutant olmayan ve pregerminal merkez kaynaklı naiv lenfositler olarak da adlandırılan lösemik hücrelerin CD38 antijen ekspresyonu yüksektir ve bu hücrelerde olumsuz prognoz değeri olan kromozom bozuklukları daha fazla görülür. Hücre yüzeyindeki immünglobulin düzeyinin soluk oluşu ve CD5 pozitifliği KLL lenfositini diğer lenfoproliferatif hastalıklarda görülen lenfositlerden ayırdığı gibi bu hücrelerin kaynağı hakkında da ipuçları vermektedir. Genellikle organizmanın kendisine ait antijenlerle anerjik hale gelmiş lenfositlerin yüzeylerindeki sIgM böyle düşük düzeylerde (8). Mantle zonu sınırında yerleşik germinal merkezlerde bulunan normal CD5+ B lenfositler polireaktif, düşük afiniteli doğal antikörler salgırlar. Bu antikörler da B-KLL'de olduğu gibi aynı IgV gen bölgesi tarafından kodlanmaktadır. Bu benzerliklerden yola çıkarak KLL B-lenfositlerinin mantle zon yerleşimli, doğal polireaktif otoantikörler sentezleyen anerjik CD5+ hücreler oldukları düşünülmüştür (9). KLL lenfositleri ayrıca düşük afiniteli bir IgE reseptörü olan CD23'ü de yüzeylerinde taşırlar. CD22 miktarı düşük, FMC7 antijeni ise yoktur. Fare eritrositleri ile de rozet oluşturabilirler. Bazı olgular ise immunfenotipik özellikleri bakımından atipik olgular olarak adlandırılacak değişiklikler taşıyabilirler.

KLL'de lösemik B-lenfositlerin %99'undan fazlası hücre siklusunun G0 fazındadır. Bu durumun B hücre antijen reseptör (BCR) kompleksindeki değişikliklerden kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Bu değişikliklerin hücre proliferasyonu için gerekli sinyallerin yetersiz algılanmasına yol açtığı düşünülmektedir. BCR yapısında sIg, Ig α /Ig β (CD79a/CD79b) heterodimerleri bulunur. B-KLL lenfositlerinde CD79b'nin hücre dışı bölümü eksiktir. Bu eksiklik ilgili genlerde oluşması muhtemel somatik mutasyonlarla açıklanmaya çalışılır (10). B-lenfositlere sinyal iletiminde etkili bir diğer molekül olan CD22'nin de KLL lenfositlerinin sitoplazma-

sındaki mevcudiyetine karşılık hücre yüzeyinde yetersiz olduğu bilinmektedir (11).

B-KLL lenfositlerinin yüzeyinde TNF reseptör ailesinden olan CD40 mevcuttur. CD40'ın doğal ligandı (CD40L) aktive T-lenfositlerde bulunur. CD40'ın çapraz bağlanma şeklinde uyarılması apoptozu engeller ve KLL hücresine yaşam avantajı sağlar. Bu mekanizmanın Fludarabin gibi ilaçlarla oluşabilecek apoptozu da önlediği düşünülmektedir (12). Hasta plazmalarında CD40L düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (13). Habis hücrelerin yüzeyinde bulunan CD40 ayrıca T-lenfositlerde bulunan CD40L miktarının azalmasına da yol açabilmektedir. Özellikle hastalığın ileri evrelerinde CD4+ T-lenfositlerin malign B-lenfositlere göre daha az bir orana düştükleri dönemde edinsel bir CD40L eksikliği ortaya çıkmakta ve bu durum immün sistemi olumsuz etkilemektedir.

BCL-2 geninde herhangi bir mutasyon gösterilememekle birlikte KLL'de BCL-2 protein ekspresyonunda artma belirlenmektedir. Apoptozu direnç nedeni olarak gösterilen bu durumun BCL-2 geninin hipometilasyonu sonucu ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (2). BCL-2 agonisti olarak apoptoz önleyici etkisi olan Bcl-xL miktarı normalin üzerinde, buna karşılık BCL-2 antagonisti olan Bcl-xS ise düşük miktarlarda bulunmuştur (2).

KLL hücrelerinin pek çok sitokini salgılayabildiği gösterilmiştir. Hasta serumlarında özellikle TGF- β ve interferon- γ düzeylerinde artış gözlenmiştir (7). TGF- β 'nin hücre proliferasyonunu inhibe ettiği düşünülebilir. Buna karşılık aynı hücreler yine TGF- β 'nin bir başka etkisi olan apoptozu direnç göstermektedirler (7). İnterferon- γ etkisi ile de KLL hücrelerinin apoptozu önlenerek yaşam sürelerinin uzadığı düşünülmektedir (7). Ayrıca kemik iliği mikroçevresinin de KLL lenfositlerinin yaşam süreleri üzerinde etkileri vardır. Bunlar arasında CD4+ T-lenfositler ve stromal hücreler sayılabilir. Stromal hücrelerin KLL lenfositleri bağlayıcı proteinler olarak kullandıkları β 1 ve β 2 integrinlerden sonuncusu KLL olgularında ileri evrelerde yüksek oranda gözlenebilmektedir (2). Kemik iliğine yerleşebilmelerinde etkili olan reseptörleri ise C-X-C kemokin reseptörü olarak bilinmektedir (2).

Diğer hematolojik malign hastalıklardan farklı olarak KLL'de rastlanan kromozom anomalileri translokasyonlardan ziyade kromozom kaybı veya

Tablo 1. KLL'de kromozom bozuklukları

| Kromozom anomalisi | Sıklık | İlgili genler | Klinik özellikler |
|--------------------|-----------|-----------------|--|
| Del 13q14.3 | %36 - %50 | RB1'e telomerik | <ul style="list-style-type: none"> ● Düşük CD38 ● IgVH mutasyonları + ● İyi prognoz |
| Del 11q22-q23 | %17 - %19 | ATM geni | <ul style="list-style-type: none"> ● Belirgin lenfadenomegali ● Kısa sağkalım (özellikle <55 yaş olgularda) |
| Trisomi 12 | %15 - %20 | MDM-2 geni | <ul style="list-style-type: none"> ● Yüksek CD38 oranı ● IgVH mutasyonları (-) ● Agresif hastalık , atipik morfoloji |
| Del 17p13.3 | % 7- %15 | p53 | <ul style="list-style-type: none"> ● KLL/PL ● Richter dönüşümü ● Kısa sağkalım ● Purin analoglarına yanıtızlık |
| Del 6 q | % 6 - %10 | TLX geni | <ul style="list-style-type: none"> ● Yüksek lenfosit sayısı ● Belirgin lenfadenomegali |

genetik materyal eklentisi şeklindedir. KLL'de sıkça rastlanan bazı kromozom anomalileri tablo 1'de özetlenmektedir (2,14).

KLL hücrelerinin yavaş çoğalan ve uzun yaşama avantajı elde etmiş bir hücre olduğu önceden beri bilinmekte iken bugün için artık bunun mekanizmaları üzerinde durulmaktadır. Uzun yaşama sırnının apoptoza direnç mekanizmalarında yattığı düşünülmektedir. Gerek KLL hücrelerinin gerekse T-lenfositler ve kemik iliği mikroçevresinin hücrenin sağkalımına katkıda bulunduğu, BCR yapısında bozukluğun ise proliferasyon uyarımını azalttığı ifade edilmektedir.

Son zamanlarda iki tip KLL hücresinden söz edilir durumdadır. Bu iki tip hücreden kaynaklanan iki farklı hastalık tablosu olabileceğini ileri sürerler de vardır. Genel olarak olguların yaklaşık yarısında IgVH mutasyonları saptanmakta ve bu hücrelerin daha az sıklıkla CD38 taşıdıkları, daha sıklıkla olumlu prognoza eşlik eden kromozom anomalileri gösterdikleri ve gerçekten de bu tip hücreleri olan hastalarda prognozun daha iyi olduğu düşünülmektedir. IgVH mutasyonsuz hücrelerin hakim olduğu olgularda ise olumsuz tipte kromozom anomalileri daha sık görülür .

TANI VE AYIRICI TANI

Tanı Kriterleri

KLL'nin diğer lenfoproliferatif hastalıklardan daha farklı sıklıklarda görülebilecek komplikasyonları olmakla birlikte tanı için tipik klinik özelliklerinden söz etmek zordur. Buna karşılık KLL'de

tanı kriterlerini standardize eden değişik rehberler vardır. Bunlar arasından NCIWG tarafından hazırlanan ve yaygın kabul gören kriterler tablo 2'de verilmiştir (15). IWCLL tarafından ileri sürülmüş olan tanı kriterlerinde ise farklı olarak KLL için tipik morfolojili lenfosit sayısının 10.000/mm³'ün üzerinde olması veya daha düşük rakamlar için lenfositozun kalıcı olduğunun kanıtlanması gerekliliği üzerinde durulur (16). Lenfositoz ek olarak kemik iliğinde %30'u aşan oranda infiltrasyon ve KLL tanısı ile uyumlu "B" hücre immunfenotipik özellikleri de tanı kriterleri arasında sayılmaktadır.

Ayırıcı Tanı

KLL'nin karışabileceği diğer lenfoproliferatif hastalıklar ve bunlardan ayrımında yararlanılan immunfenotipik işaretler aşağıda özetlenmektedir(1) (Tablo 3). Ayrıca sitogenetik değişiklikler de tanıda yararlı olabilmektedir.

EVRELEME VE PROGNOZ

Kronik lenfositik lösemi olgularının geneli için medyan yaşam süresi 10 yıl civarında olmasına rağmen birey hasta için yaşam süresi bir hayli de

Tablo 2. KLL Tanı Kriterleri (NCI destekli KLL çalışma grubu-1996) (15)

| Parametre | Kriter |
|--------------------------------------|---|
| Lenfositoz | > 5 x 10 ⁹ / L |
| İmmunfenotipik bulgular | En az 1 adet "B" hücre işareti(CD19, CD20,CD23)+CD5 |
| Atipik hücre oranı (ör: prolenfosit) | < %55 |
| Kemik iliği lenfosit oranı | %30 veya üzerinde |

Tablo 3. KLL ile karışabilecek lenfoproliferatif hastalıklarda immunfenotipik ayırıcı tanı

| Hastalık | sIg | CD5 | CD23 | CD10 | CD11c | CD43 | CD103 | FMC7 | CD25 |
|----------------------------|-----|-----|------|------|-------|------|-------|------|------|
| KLL | -/+ | + | + | - | -/+ | + | - | - | - |
| Prolenfositik L | ++ | -/+ | -/+ | - | +/- | -/+ | - | + | - |
| Tüylü H. L.(varyant) | ++ | - | - | - | + | +/- | + | + | ++ |
| Marginal Zone L | + | - | +/- | - | + | + | - | + | -/+ |
| Mantle Cell L(lösemik faz) | + | + | - | -/+ | - | + | - | +/- | - |
| Foliküler L (lösemik faz) | + | - | - | -/+ | - | - | - | + | - |
| Lenfoplasmositik L | + | - | - | -/+ | + | -/+ | - | + | -/+ |
| Splenik Villöz L | + | -/+ | +/- | -/+ | +/- | + | -/+ | + | -/+ |

ğişken olabilir(17). Bugün için KLL'de kullanılan güncel iki farklı evreleme sistemi mevcuttur. Rai ve Binet evreleme sistemleri olarak adlandırılan bu evreler tablo 4'de verilmektedir (18,19). Her iki sistemde de evre ile sağ kalım süresi arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. Buna rağmen her iki evreleme sisteminin bazı eksik tarafları da mevcuttur. Herhangi bir evrede bulunan hastalar arasından hastalığı progresif olabilecek hastaların yavaş seyrecek olgulardan ayırımında yararlı olmazlar. Ayrıca bu evre sistemlerinde sitopenilerin nedenleri üzerinde durulmamaktadır. Örneğin immün sitopeniler ayrı bir kategoride değerlendirilmezler. Rai ve Binet evreleme sistemleri bir dönem birbirlerine entegre edilerek kullanılmak istenmiş ise de bu yöntem de geniş kullanım alanı kazanmamıştır (IWCLL) (16). Bunun dışında çoğu klinik parametrelere dayalı daha farklı evreleme sistemleri de (total tümör kitlesi vd) önerilmiş olmasına rağmen bunlar da aynı akibete uğramışlardır. Evreleme sistemleri yanında KLL'de prognozu belirlemeye yönelik pek çok çalışma vardır. Evre dışında prognoz açısından önemi gösterilmiş bağımsız parametreler arasında lenfosit sayısı, kemik iliği tutulum paterni, perifer kandaki atipik lenfosit oranı ve lenfosit sayısının iki katına çıkış süresi (LDT) yanında LDH, beta-2 mikroglobulin, timidin kinaz, sCD23 ve sCD 44 , sitogenetik değişiklikler sayılabilir (Tablo 5) (17).

Erken evre olarak başvuran olguların yaklaşık %30-40'ı ileri evrelere geçebilmekte ve hastalık nedeniyle yaşamlarını yitirebilmektedirler. Bu olguların erken dönemde belirlenebilmesi tedavinin bu veri doğrultusunda seçilmesini sağlayabilir. Buna karşılık tanı sırasında ileri evrede olmalarına karşılık bir grup hasta yavaş bir seyir ve uzun yaşam süresine sahip olabilir. Oysa güncel evreleme sistemleri bu olguların ayırımında yetersizdirler ve

farklı veriler aracılığı ile bu eksiklik giderilmeye çalışılmıştır. Erken evre olgular arasında (Rai 0) progresyon süresini belirlemeye dönük risk faktörlerinin incelendiği iki çalışmada LDT (lenfosit doubling time), lenfosit sayısı, yüzey immünglobulin fenotipi ve kompleks karyotip varlığı gibi değişkenlerin önemi üzerinde durulmuştur (20). Bir başka çalışmada ise Binet A evresinde olan ve hemoglobin düzeyleri >13g/dL, lenfosit sayısı < 30.000/mm³, kemik iliği tutulumu diffüz olmayan ve LDT>12 ay olan olguların (için için yanan KLL) aynı yaş ve cinsiyetteki normal populasyon ile aynı yaşam süresine sahip oldukları gösterildi (21).

KLL bir ileri yaş hastalığı olmasına rağmen farklı serilerde olguların %7-24'ünün 55 yaşın altında oldukları bildirilmektedir (3-5). Bu olguların klinik özellikleri daha yaşlı hastalardan farklı olmamakla birlikte KLL ile ilişkili ölümler bu olgularda daha fazla görülmektedir. Genç olgularda yaşam süresi daha uzun olmasına rağmen KLL dışı ölümler karşılaştırma dışına alınırca bu fark ortadan kalkmaktadır (3-5).

Kemik iliği tutulum şekli önemli bir parametre olarak ileri sürülmüş ve diffüz infiltrasyonun sağ kalım için kötü prognoz verisi olduğu belirtilmiştir (22). Diffüz tutulumun hastalık progresyonu açısından da önemli bir risk faktörü olduğunu belirten çalışmalara karşılık kemik iliği tutulum şeklinin evreye ek olarak farklı bir prognoz değeri taşımadığını ileri sürenler de olmuştur (23).

Lenfosit morfolojisi de üzerinde durulan bir başka parametredir. Periferik kanda %10 -55 arasında prolenfosit varlığında olgular KLL/PL olarak adlandırılırlar. Çentikli lenfositlerin %15'in üzerinde, prolenfositlerin ise %10'un altında olduğu olgular ise mikst tip olarak adlandırılırlar (24). Genel

Tablo 4. KLL'de Evreleme

| Rai | Evre | Klinik Özellikler | Medyan Sağkalım(yıl) |
|-----|------|--|----------------------|
| | 0 | Lenfositoz (kan veya K. iliği) | > 10 |
| | I | Lenfositoz + lenfadenomegali | 7 |
| | II | Lenfositoz + Splenomegali veya +hepatomegali , +/- LAP | 7 |
| | III | Lenfositoz + Anemi (Hb < 11 g /dL) | 1,5 |
| | IV | Lenfositoz + Trombositopeni (< 100.000 / mm ³) +/- anemi | 1,5 |

Modifiye Rai Evreleri : Evre 0:Düşük risk, Evre I-II: Orta risk, Evre III-IV: Yüksek risk

| Binet | Evre | Kan Sayımları | Tutulan Alan Sayısı | Medyan Sağkalım (yıl) |
|-------|------|---|---------------------|-----------------------|
| A | | Hb > 10g/dL, Plt > 100 x 10 ⁹ / L | < 3 | >10 |
| B | | Hb > 10g/dL, Plt > 100 x 10 ⁹ / L | ≥3 | 5 |
| C | | Hb < 10g/dL, veya Plt < 100 x 10 ⁹ / L | önemsiz | 2 |

Tablo 5. KLL'de Prognoz Faktörleri

| Parametre | İyi | Kötü |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Binet Evresi | A | B ve C |
| Rai Evresi | 0 | I,II,III,IV |
| Kemik iliği tutulumu | Non-diffuz | Diffuz |
| Kemik iliği Aspirasyonu | ≤ 80 lenfosit | > %80 lenfosit |
| Periferik kanda prolenfosit | ≤ %10 | > %10 |
| Lökosit sayısı | ≤ 50 x 10 ⁹ / L | > 50 x 10 ⁹ / L |
| LDT | ≤ 12 ay | > 12 ay |
| LDH / β2 M / sCD44 | | |
| Timidin kinaz ve sCD23 | Normal | Artmış |
| Sitogenetik | Normal ,ve izole del 13q | del 11q,del 17p, trisomi12 |
| CD38 | ≤ %30 | > %30 |
| IgVH mutasyon durumu | mutant | non-mutant |
| p53 mutasyonu durumu | non-mutant | mutant |

olarak atipik KLL olarak da adlandırılan bu olguların daha progresif, ileri evrelerde ve yaşam sürelerinin daha kısa olduğu ileri sürülmüştür. İlginç olan atipik KLL olgularında trisomi12'nin ve p53 anomalilerinin daha sık görülmesidir (25).

Ayrıca son zamanlarda sitogenetik değişiklikler prognoz belirleyici olarak önem kazanmıştır. Sitogenetik analizler için önceden kullanılan konvansiyonel yöntemlerin yerine moleküler yöntemler kullanılması önerilmektedir. KLL'de konvansiyonel kromozom analizi ile olguların %40-50 kadarında bulgu elde edilebilmektedir (26). Buna karşılık FISH ile olguların %80'inde genomik bozuklukların ortaya konabildiği ifade edilmektedir (14,26). Ancak kompleks sitogenetik anomalilerin belirlenebilmesi için konvansiyonel sitogenetik analizlerin yapılması şarttır. Konvansiyonel yöntemlerle yapılan çalışmalarda tedavisiz yaşam süresi ve toplam yaşam süresi üzerinde etkili olduğu gösterilen ilk bozukluk 12 trisomisidir. Trisomi 12 atipik morfoloji ile korelasyonu olan bir kromozom bozukluğu olarak da bilinmektedir (25). Kromozom analizinde

FISH kullanılan bir çalışmada en sık görülen anomalili del 13q (%36) olarak tanımlanırken bunu del 11q (%17), trizomi 12 (%14) ve del 17p (%7) 'nin izlediği bildirilmiştir. Olguların %18'inde ise normal karyotip bulunmuştur (14). Ancak farklı serilerde muhtemelen tetkik yöntemindeki farklılıklar nedeniyle bu dağılımlar değişebilmektedir. Kromozom bozuklukları ile sağ kalım süreleri arasındaki ilişki incelendiğinde; 17p: 36 ay, 11q: 79 ay, trisomi 12: 114 ay, normal karyotip:111 ay ve 13q: 133 aylık sağkalım süreleri ortaya koymuşlardır (14). Sağkalım süreleri yanında tedavisiz izlem süreleri için de benzer bir ilişki bildirilmektedir. Özetle; del 17p, 11q ve trizomi 12 kötü, del13q ve normal karyotip ise iyi prognoz verileri olarak tanımlanmaktadır. Erken evre olguların %15'inde kötü prognoz değeri taşıyan kromozom bozuklukları görülebilmektedir.

KLL olguları IgVH mutasyonları açısından incelendiğinde olguların yaklaşık yarısında IgVH somatik mutasyonları bulunduğu ortaya konmaktadır (17,26,27). IgVH mutasyonları olmayan olguların pregerminal lenfositlerden kaynaklandıkları ve bu

tip olguların trisomi 12 anomalisi olan , atipik morfolojili ve daha ilerleyici bir seyri olduğunu ileri sürülen çalışmalar vardır(26,27). Buna karşılık mutasyonlu olgularda hastalığın postgerminal lenfositlerden kaynaklandığı ve bu olgularda daha tipik morfoloji yanında hastalık seyrinin de daha yavaş ve sağkalımın daha uzun olduğu düşünülmektedir. Bilindiği gibi, bu tür gen mutasyonlarının saptanması rutin incelemeler için henüz mümkün değildir. Ancak yakın zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda IgVH mutasyonsuz olgularda daha yüksek oranda CD38 pozitifliği görüldüğü ileri sürülmektedir (28). Dahası hem IgVH mutasyonu bulunmaması , hem de CD38 pozitiflik oranının yüksek olması prognoz değişkeni olarak ele alındıklarında aynı yönde bulgu veriyorlardı. IgVH mutant olmayan veya CD38 pozitiflik oranı yüksek olan olguların tedavi gereksinimi daha fazla olurken yaşam süreleri daha kısaydı (28).Hamblin tarafından yapılan bir çalışmada ise evre (Binet), CD38 ekspresyonu ve IgVH mutasyonunun birbirinden bağımsız prognoz parametreleri oldukları,CD38 ekspresyonu ile IgVH mutasyonu bulunmaması arasında korelasyon olmasına rağmen iki bulgunun aynı hasta grubunu yansıtmayabileceği ileri sürüldü. Ayrıca hastalık seyri süresince CD38 ekspresyon düzeyinde değişiklik olabileceği de ileri sürüldü (29). Kromozom bozuklukları ile IgVH mutasyonları arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada ise del 17p ve 11q gibi kötü prognoz göstergesi olan kromozom bozukluklarının IgVH mutasyonu olmayan olgularda daha fazla görülmesi yanında IgVH mutasyonlu olgularda iyi prognoz işareti olan del 13q anomalisinin daha fazla rastlandığı ortaya kondu (30). IgVH mutant olgularda yaşam süresinin 310 ay bulunduğu bir çalışmada mutant olmayan olgularda bu süre 119 ay buna karşılık IgVH mutasyon durumundan bağımsız olarak p53 mutant olgulardaki yaşam süresi ise 47 ay olarak bildirildi (31).

Bunlara ek olarak adezyon molekülleri, CD79b, angiogenez (ör: serum VEGF), bcl-2 gibi çeşitli laboratuvar parametreleri ile prognoz arasındaki ilişkilere atıfta bulunan çok sayıda yayın mevcut olmakla birlikte bunların daha fazla araştırılması gerekecektir.

Halen klinik evreleme rutin olarak kullanılmaktadır. Çoğu anlamlılığı gösterilmiş, bir kısmı ayrıntılı birtakım laboratuvar incelemelerine dayalı çeşit-

li parametreler ise muhtemelen yakın gelecekte klinik evreye ek olarak , evre ile birlikte veya ondan bağımsız olarak kullanılır hale geleceklerdir. Çünkü KLL olgularının hastalık seyrinin öngörülmesinde ve tedavinin belki de buna göre başlangıçta belirlenmesinde evre tek başına yeterli olmamaktadır.

KOMPLİKASYONLAR

KLL'de otoimmün sitopeniler ve diğer otoimmün patolojilerin sıklığında artış bilinmektedir. En sık karşılaşılan immün sitopeni otoimmün hemolitik anemidir. Olguların %20-30'unda direkt Coombs testi pozitif bulunmasına karşılık immün sitopeni olasılığı muhtemelen daha düşüktür (1). İtalya'da yapılan bir çalışmada 1203 KLL olgusunda %4,3 oranında otoimmün hemolitik anemi bildirildi (32). Olguların %87'sinde otoantikörün IgG, %13'ünde ise IgM tipinde olduğu saptanan bu çalışmada immün hemolitik anemi için ileri yaş (> 65), yüksek lenfosit sayısı (60.000'in üzerinde) ve cinsiyet (erkeklerde fazla) önemli risk faktörleri olarak tanımlandı (32). Önceden CLB uygulanan olgularda %1,8, FLD alanlarda ise %2,5 sıklıkta görüldüğü ancak farkın anlamlı olmadığı ve kortikosteroid tedavi ile olguların %70'inde yanıt alındığı ve otoimmün hemolitik aneminin yaşam süresine olumsuz etkisi olmadığı aynı çalışmada belirtildi. Buna karşılık fludarabin kullanımı ile otoimmün hemolitik aneminin sıklığında artış olduğuna işaret eden çalışmalar da mevcuttur. Bunlarda fludarabin ile ilgili bölümde ayrıca söz edilmektedir. KLL'de daha seyrek olarak otoimmün trombositopeni ve saf eritroid dizi aplazisi ve paraneoplastik pemfigus bildirilmektedir (2).

Kronik lenfositik lösemi'de normal toplumda görülenden daha fazla sıklıkla diğer kanser tipleri ortaya çıktığı bilinmektedir. Farklı serilerde değişik oranlarda bildirilmektedirler. İkincil kanserlerin araştırıldığı ve NCI tarafından yapılan bir çalışmada 16367 olgunun ortalama 5,2 yıllık takibinde 1820 olguda ikincil kanserler belirlenmiştir(33). Bu bulgu toplumdan beklenene göre hafifçe daha fazla olarak yorumlanmıştır (Bulunan/Beklenen: 1.20) . Bu çalışmada KLL tanısından sonraki izlem süresine göre kanser oluşma riski; < 1 yılda 1.25, 1-4 yılda 1.25, 5 – 9 yılda 1.14,> 10 yılda 1.16 olarak bildirilmiştir. Başlangıçta tedavi amacıyla kemoterapi alan olgularla tedavi edilmeyen olgular

Tablo 6. Tedavi endikasyonları**A) IWCLL(16)**

| Evre | Endikasyon |
|--------------|--|
| Binet A | Olumsuz prognoz parametreleri varlığı <ul style="list-style-type: none"> ● Lenfosit sayısı > 50 x10⁹ /L ● LDT < 12 ay ● Diffüz kemik iliği tutulumu ● Diğer ? |
| Binet B ve C | Tüm olgular |

B) NCIWG (15)

Protokol tedavisi için aktif hastalık dokümanite edilmelidir. Aşağıdaki kriterler aranır:

1. Aşağıdaki hastalık semptomlarından en az birisinin varlığı
 - > %10 kilo kaybı (6 ayda)
 - Günlük, olağan aktiviteyi engelleyecek düzeyde halsizlik (ECOG II veya daha kötü)
 - İki hafta veya daha fazla süren , enfeksiyonla ilişkisi gösterilemeyen ateş
 - Enfeksiyonla ilişkisiz gece terlemesi
2. Anemi / trombositopeni oluşması veya derinleşmesi şeklinde ilerleyici kemik iliği yetersizliği bulgusu
3. Kortikosteroid tedaviye yanıtı iyi olmayan otoimmün hemolitik anemi ve/veya trombositopeni
4. Kosta kenarını >6 cm geçen, masif veya ilerleyici splenomegali
5. En uzun çapı >11 cm olan masif veya gruplar oluşturan veya ilerleyici lenfadenomegali
6. İki ay içinde %50 artan ilerleyici lenfositoz veya tahmini LDT < 6 ay
7. Yukarıdaki kriterler mevcut değilse belirgin hipogamaglobulinemi veya monoklonal protein oluşumu protokol tedavileri için yeterli değildir.

Not: Lenfosit sayısı tek başına tedavi gerekçesi olarak alınmamalı genel klinik tablo içinde değerlendirilmelidir.

arasında risk açısından fark görülmeyen bu çalışmada en sık karşılaşılan tümörler Kaposi sarkomu, malign melanom, larinks ve akciğer kanserleri, beyin tümörleri, mide ve mesane tümörleri olarak sıralanmıştır.

KLL olgularında diğer lenfoproliferatif hastalıklara dönüşümler de bildirilmektedir. Bunlar arasında Richter sedromu büyük hücreli lenfomaya transformasyondur (%5-15) ve oldukça kötü bir seyir ve tedaviye direnç gösterir. Bir diğer dönüşüm de prolenfositik lösemi şeklindedir. Bu olgularda periferik kanda prolenfosit oranı %55 (veya 15000/mm³)'in üzerindedir (1). Tedaviye yanıt iyi değildir ve yaşam süresi kısadır (T-PLL için 7.5 ay).

KLL'de en sık morbidite ve mortalite nedeni ise enfeksiyonlardır ve hastalığa ait nedenler yanında bazı tedavi türleri de buna zemin hazırlar. İvlg uygulamanın enfeksiyon sıklığını azaltmada rolü olabileceği düşünülmüş ise de maliyeti yararına göre çok fazladır ve sağkalıma etkisi bulunmadığı bilinmektedir. Ayrıca bazı protokollerde ortaya çıkan T-lenfopeniler sırasında önerilen dışında düzenli antibiyotik profilaksisinin de yararı olmadığı belirtilmektedir (1).

TEDAVİ**A) Tedavi Endikasyonları**

Erken evredeki olguların önemli bir kısmında tedaviden bağımsız olarak uzun bir yaşam sözü konusu olabilir. Binet A evresinde bulunan ve olguların %30'unu oluşturan bir grup hasta (için-için yanan/smoldering KLL, indolent KLL) aynı yaştaki normal hemcinsleri ile aynı yaşam sürelerine sahiptir ve çok azında hastalığa ait ilerleme görülür (21). Ayrıca çalışmalar erken evrede uygulanan tedavilerin yaşam süresi üzerinde olumlu bir etki yaptığını kanıtlayabilmiş değildir. Bu nedenle genellikle erken evrelerde tedavi için acele edilmez. Buna karşılık bazı hastalar tanıdan sonraki 1-2 yıl içinde kaybedilirler. Bu nedenle hangi hastanın ne zaman tedavi edileceği çok önemli bir sorudur. KLL'de tedavi başlama endikasyonlarını standart hale getirmeye çalışan öneriler NCIWG rehberinde IWCLL rehberine göre daha iyi tanımlanmıştır. Tablo 6'da NCIWG ve IWCLL tarafından tanımlanan tedavi endikasyonları verilmektedir. Bu kriterler bu güne dek uygulanmakta olmakla birlikte ortaya atılan yeni prognoz parametreleri doğrultusunda değiştirilmeleri muhtemeldir.

Tablo 7. KLL'de tedaviye yanıt kriterleri

| Parametre | NCI(8) | IWCLL (7) |
|---|---|---|
| <i>Tam yanıt</i> | | |
| Fizik Muayene | Normal | Normal |
| Semptom | Yok | Yok |
| Lenfositler (x10 ⁹ /L) | ≤ 4 | <4 |
| Nötrofiller (x10 ⁹ /L) | ≥1.5 | >1.5 |
| Trombosit (x10 ⁹ /L) | >100 | > 100 |
| Hb (g/dL) | > 11 | ? |
| Kemik iliği lenfosit % | < 30, nodül - | Normal(nodül veya fokal tutulum olabilir) |
| <i>Nodüler kısmi remisyon</i> | | |
| | Kemik iliğinde nodül veya fokal tutulum var. Diğer veriler tam yanıt kriterlerine uygun | Tanımlanmamış |
| <i>Kısmi remisyon</i> | | |
| Fizik muayene (LAP veya karaciğer /dalak) | ≥ %50 azalma | Evrede azalma |
| Ayrıca aşağıdakilerden en az birisi | | |
| Nötrofil(x10 ⁹ /L) | ≥ 1.5 | |
| Hemoglobün (g/dL) | > 11 veya %50 artış | |
| Trombosit(x10 ⁹ /L) | >100 | |
| Yanıt süresi | ≥ 2 ay | ? |
| <i>İlerleyici hastalık</i> | | |
| Fizik muayene (KC,dalak, LAP) | ≥ %50 artış veya yenilerinin oluşması | Evrede ilerleme |
| Lenfosit sayısı | ≥ %50 artış | |
| Veya | Richter sendromu | |
| <i>Dengeli (stabil)hastalık</i> | | |
| | Diğer tümü | Evrede değişme yok |

B) Tedaviye yanıt kriterleri

1950'li yıllarda tedavi sonuçları klinik veriler olan lenf adenomegaliler, splenomegali, hepatomegali boyutlarında gerileme, lenfosit sayısında azalma ve diğer kan sayımlarında düzelmelerle değerlendirilirdi. 1970'lerde ise çoğunluğu Chlorambucil ile diğer tedavi araçlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda bunlara ek olarak kemik iliği aspirasyonunda lenfosit oranının %30'un altında olması tam yanıt kriteri olarak kabul edildi.1980 sonlarına doğru ise NCIWG ve IWCLL grupları yanıt kriterleri tanımladılar (tablo 7). IWCLL tarafından ileri sürülen yanıt kriterleri Binet evresindeki değişiklikleri esas alır. Tam yanıt için normal kemik iliği lenfosit yüzdesi aranırken nodüler ya da fokal lenfoid infiltrasyon tam yanıt ile uyumsuz görülmemektedir. NCI grubunun ilk ileri sürdüğü yanıt kriterleri periferik kan ve kemik iliği yanıtlarını tanımlarken kemik iliği nodüler infiltratları tam yanıt için uyumsuz görülmemiştir. Buna karşılık 1996 yılında yeniden düzenlenen NCI kriterleri ise nodüler tipte kemik iliği tutulumlarını nodüler kısmi remisyon olarak tanımladı. Zaman içinde ortaya çıkan bu değişik-

likler eski ve yeni çalışmaların birbirleriyle karşılaştırılmalarını güçleştirmektedir. Buna rağmen çalışmaların çoğunda farklı kriterlerle değerlendirilse de tam yanıt elde edilen olgularda sağkalım parametrelerinin daha iyi olabileceği bildirilmektedir.

C) KLL Tedavisinde Seçenekler

1- Tedavisiz İzleme

Hem NCIWG hem de IWCLL rehberleri erken evredeki olgularda tedavi için hastalığın ilerleyici olduğunu gösteren belirli kriterler bulunması gerektiğine işaret etmektedirler. Fransa'da yapılan iki çalışmada Binet A evresinde bulunan olgular tedavisiz veya tedavi alan iki kola ayrılarak tedavinin prognoza etkisi araştırıldı. Bu çalışmalardan ilkinde 609 olgu mevcuttu ve olgular tedavisiz takip ya da günlük chlorambucil (CLB) olmak üzere iki kola randomize edildiler. On yıllık sağ kalım tedavisiz kolda %54 bulunurken CLB kolunda bu oran %47 olarak bildirildi (p 0,23) (34). Buna karşılık CLB alan grupta hastalık progresyonunun yavaşladığı ve takip süresi içinde tedavi almayan gruptaki has-

taların %51'inin tedavi gereksinimleri ortaya çıktığı bildirildi. Olguların %27'sinin KLL nedeniyle kaybedildiği ve CLB alan grupta bu oranın daha belirgin olduğu anlaşıldı. Ayrıca ikincil kanserler CLB kolunda daha fazlaydı. Diğer çalışmada ise 926 olgu CLB + prednisolon veya tedavisiz izlem olmak üzere iki kola randomize edildiğinde her iki kolda da 7 yıllık sağkalım %69 bulundu (34). Tek başına veya prednisolon ile birlikte CLB tedavisi ile tedavisiz izlemenin karşılaştırıldığı 6 çalışmanın meta analizinde de (toplam 2048 olguda) erken tedavi uygulamanın 10 yıllık yaşam süresi açısından bir farka neden olmadığı anlaşıldı (35). Nukleozid analoglarının ise erken tedavi olarak uygulanması sonucunda sağkalıma etkilerinin nasıl olabileceğini araştıran randomize çalışma yoktur.

Yukarıda özetlenen çalışmalardan da anlaşıldığı gibi başlangıçta erken evrede bulunan ve tüm KLL olgularının yaklaşık %60'ını oluşturan bir grup hasta en azından CLB ile tedaviden sağ kalım avantajı sağlamamaktadır. Rai 0 veya I ya da Binet A evresinde bulunan olgulara bu nedenle hastalık progresyonu veya aktivite belirtileri olmadan tedavi başlanmamaktadır. Fakat aynı hasta grubunun yaklaşık %25'i ise başlangıçta erken evrede bulunmakla birlikte daha sonra KLL nedeniyle yaşamlarını yitirebilmektedirler. Önemli olan bu gruba dahil olabilecek olguların tam sırasında belirlenebilmesidir. Bu nedenle hastalık evresi yanında hastalığın ilerleyici olduğunu gösteren diğer belirtiler veya prognoz parametrelerinin üzerinde durulmalıdır.

2- Kortikosteroidler

Kortikosteroidler tek başlarına veya alkilleyicilere ek olarak kombine tedavilerde kullanılmışlarsa da hastalık sonucuna olumlu katkı yaptıklarına dair bir kanıt yoktur. Genellikle olguların %30 – 50'sinde iyi kriterize edilmemiş yanıtlar sağladıklarını bildirilmiştir(36). İnfeksiyonların daha fazla görülmesine yol açabilirler. Daha çok immun sitopenilerin tedavisinde kullanılırlar.

3- Alkilleyici Ajanlar

En sık kullanılan ajan CLB'dir ve bunu siklofosfamid izlemektedir. Siklofosfamid daha ziyade CLB'i iyi tolere edemeyen hastalarda kullanılır ve CLB'e göre myelotoksitesininin daha az olduğu öne sürülmektedir. Ayrıca kombine kemoterapi proto-

kollerinde yer alır. CLB sürekli düşük doz (0.08 – 0.1 mg/kg/gün) veya aralıklı yüksek doz (0.7 mg/kg/gün – ayda 4 gün, veya 20-40 mg/m² /ayda bir gün) veya düzenli yüksek doz (10mg/ m² /gün) gibi değişik şekillerde kullanılmaktadır. Prednisolon ilave etmenin yararı kanıtlanabilmiş değildir (36). Düşük doz uygulamalar daha çok palyatif amaçlıdır. Özellikle yaşlı hastalar tarafından iyi tolere edilebilmektedir. Hastaların %30 – 70'inde yanıt elde edilebilmekle birlikte, tam yanıt oranı oldukça düşüktür. Farklı CLB uygulama şemalarının hangisinin daha iyi olduğu konusunda henüz karar verilebilmiş gibi gözükmemekle birlikte daha yüksek doz CLB uygulaması ile ilgili çarpıcı sonuçlar mevcuttur. Aralıklı yüksek doz uygulamanın FLD ile karşılaştırıldığı bir çalışmada tam yanıt oranı ve toplam yanıt ve yanıt süresi FLD ile daha iyi bulunurken toplam sağ kalım süreleri arasında bir fark bulunmadığı görülmüştür (37). Bir diğer çalışmada tam yanıt veya grade III toksisite oluşana kadar en çok altı ay süreyle tek başına düzenli 10 mg/m² /gün CLB (15 mg/gün), altı hafta ara ile haftada 75 mg dozundaki CLB (prednisolon ilaveli) ile karşılaştırıldığında düzenli yüksek doz uygulamanın daha yüksek tam yanıt (%70'e karşılık %30) ve sağkalım avantajı sağladığı bildirildi (medyan sağ kalım: 6 yıla karşılık 3 yıl; p<0.01) (38). Daha sonra aynı rejim modifiye CHOP (ChOP) kombinasyonu ile karşılaştırıldı ve daha yüksek yanıt oranı (%89.5'a karşılık %75, p<0.001) ile daha uzun sağkalım (68 aya karşılık 47 ay, p:0.005) elde edildiği bildirildi (39). Aynı grubun yaptıkları çalışmalarda devamlı yüksek doz CLB ile standart doz FLD karşılaştırıldığında yanıt oranları ve yaşam süreleri açısından iki grup arasında fark olmadığı bildirilmektedir (40). Düzenli yüksek doz CLB uygulanan bu protokolda 1.7 m² vücut yüzeyi olan bir olgunun bir ayda alacağı toplam doz 2142 mg olarak hesaplanmaktadır ve aralıklı yüksek doz uygulamalara göre çok daha fazladır ve daha fazla hematolojik toksisite bildirilmektedir. İnfeksiyon sıklığı ise FLD ile karşılaştırıldığı çalışmada FLD'den daha düşük bulunmuştur. Summerfield ve arkadaşları 30 mg/gün-haftada 4 gün (ilk 4 uygulama her hafta daha sonra 15 gün ara ile, toplam 8 uygulama) verilen CLB ile daha önceden FLD almış olan hastalarda %78 oranında yanıt bildirdiler (tam yanıt %11) (41). Özetlemek gerekirse düşük doz CLB ile tam yanıt veya kür şansı oldukça düşüktür. Buna karşılık yüksek doz CLB'in özellikle yeni ve ekonomik maliyeti yüksek ajanlarla ileri-

ye dönük randomize çalışmalarla karşılaştırılmasının uygun olduğunu düşünmek mümkündür. En önemli sakıncası ise hematolojik toksisitesi ve tekrarlanan kullanımları ile kemik iliği ve kök hücre üzerindeki muhtemel zararlarıdır. Bu sakıncanın kök hücre nakli adayı olabilecek hastalarda göz ardı edilmemesi gerekir.

4- Kombine Kemoterapi

En sık kullanılan kombine kemoterapi protokolleri COP veya CHOP rejimleridir. Bu ve benzer kombinasyonların CLB ile veya birbirleri ile karşılaştırıldığı çeşitli randomize çalışmalar mevcuttur. Fransa'da yapılan bir çalışmada COP ile dozu değiştirilmiş CHOP (ChOP= siklofosfamid 300 mg/m² ve prednisolon 40 mg/m² 5'er gün süreyle oral, vincristin 1 mg/m² ve adriamycin 25 mg/ m² 1. gün) protokolleri Binet C evresinde bulunan 70 olguda karşılaştırılmış ve medyan sağkalım ChOP ile 62 ay bulunurken COP ile 22 ay olarak bildirilmiştir (42). Diğer CHOP protokollerine göre daha yüksek dozda siklofosfamid ve daha düşük dozda antirasiklin içeren ChOP lehine görünen ancak az sayıda olguyu kapsayan bu çalışma dışındaki diğer çalışmalar ise bu yönde bulgu vermemiştir. Binet B veya C evresinde bulunan olguların yer aldığı ve kombine kemoterapi rejimlerinin (COP, CHOP, CLB+Epirubicin) tek başına veya prednisolon ilaveli CLB ile karşılaştırıldığı ve toplam 2035 olguyu kapsayan 10 değişik çalışmanın meta analizlerinde CHOP ile bazı serilerde daha fazla yanıt elde edildiğinin görülmesine karşılık genel olarak bu kombinasyonların CLB'e göre daha fazla bir sağ kalım avantajı sağlamadıkları bildirilmiştir (35). Ayrıca ISCI tarafından yapılan bir karşılaştırmalı çalışmada yüksek doz CLB kolunda Fransızların ChOP protokolü uygulanan gruba göre daha yüksek yanıt ve yaşam süresi elde edilmiştir (40). Bu çalışmadan yukarıda da söz edilmektedir. MOPP, M2 protokolü, CAP ve POACH gibi kombinasyonlar da randomize olmayan çalışmalarda CLB ile elde edilenlere benzer sonuçlar vermişlerdir. Bunun dışında FLD ve diğer ajanların birlikte kullanıldığı protokoller de vardır. Bunlar ayrı bölümde değerlendirileceklerdir.

5- Nukleosid Analogları

Fludarabin

Genellikle günlük 25 mg/ m², 5 gün süreyle uygulanmaktadır. Yaşlı hastalar için önerilen üç gün-

lük bir uygulama da mevcuttur. 1995 yılına kadar 12 adet faz I ve II çalışmada toplam 1298 olguda kullanılmıştır. Bu çalışmalar gözden geçirildiğinde toplam yanıt oranı önceki tedavilere dirençli veya nüksetmiş olgularda %41, daha önce tedavi görmemiş olgularda ise %79 bulunmuştur (43). Daha önce tedavi görmüş olan olgularda yapılan bazı çalışmalarda FLD ile elde edilen sonuçlar Tablo 8'de özetlenmektedir. Genel olarak toplam yanıt oranı %13 ile %67 arasında , tam yanıt oranı ise %3 ile %37 arasında değişmektedir. Yanıt süreleri ise 6-22 ay arasındadır. Bu çalışmaların bir kısmında kemik iliğinde lenfoid nodüllerin bulunmaması gibi yeni sayılabilecek yanıt kriterleri üzerinde durulmamıştır. Çoğu yaşlı ve daha önce defalarca tedavi görmüş olan 703 olguyu kapsayan bir çalışmada NCI grubu FLD ile %3'ü tam yanıt olmak üzere %32 oranında yanıt elde ettiler. Bu sonuçlar FLD ile elde edilen en düşük değerleri oluşturmaktadır. En yüksek tam yanıt oranı ise Susan O'Brien ve ark tarafından yapılan bir çalışmada bildirilmektedir. Bu çalışmada FLD (30 mg/ m² /gün, 5 gün süreyle) ve prednisolon birlikte kullanılmışlardır. Sağ kalım süresi ise tek başına FLD ile bildirilenlerden farklı bulunmamıştır. Ancak FLD ve prednisolon kombinasyonunun enfeksiyon sıklığında artışa neden olduğu bilinmektedir. Daha önce tedavi görmüş olan hastalardan; hastalığın erken döneminde olan olgularda, daha az (<4) tedavi görmüş olanlarda, serum albumin düzeyi normal olanlarda, Hb>12g/dL olanlarda ve 70 yaşın altında olan olgularda FLD'e yanıtın daha fazla olduğu bildirilmektedir (44).

İlk tedavi olarak FLD kullanılan olgularda yanıt daha önce tedavi görmüş olan olgularda elde edilenin iki katına yakındır. Tam yanıt oranı %23 - 63, toplam yanıt oranı ise %70- 80 civarındadır. Yanıt süreleri de üç yıla yaklaşmaktadır (tablo 9). Yaş, Rai evresi, 11g/dL'nin altında hemoglobinin, diploid karyotip ve beta-2 mikroglobulin düzeyleri , renal fonksiyonlar primer tedavide FLD kullanımından sonraki prognoz (sürvi) için önemli görülmüştür (46). FLD kullanımından sonra nüks görülen olgularda tekrar FLD kullanıldığında yanıt elde etme olasılığının %67'ye ulaşabildiği, ancak ikinci yanıtın süresinin ilk yanıtın yarısına indiği bildirilmektedir (46).

Fludarabin ile yapılan randomize çalışmalar

Binet B/C evrelerinde bulunan ve daha önce te-

Tablo 8. Daha önce tedavi görmüş olgularda fludarabin ile elde edilen sonuçlar

| Referans | n | Toplam Yanıt (%) | Tam Yanıt (%) | Remisyon Süresi (ay) |
|----------------|-----|------------------|---------------|----------------------|
| Grever(45) | 32 | 13 | 3* | ? |
| O'Brien(47) | 169 | 52 | 37* | 22 |
| Bergman(48) | 18 | 67 | ? | 6 |
| Montserrat(49) | 68 | 28 | 4* | ? |
| Sorensen(50) | 703 | 32 | 3* | 13 |
| Keating (44) | 374 | 48 | 23 | ? |

*Tam yanıt kriterleri içinde kemik iliğinin normal olması koşulu aranan alışmalar.

Tablo 9. Daha önce tedavi almamış olgularda fludarabin ile elde edilen sonuçlar.

| Referans | n | Toplam Yanıt (%) | Tam Yanıt (%) | Remisyon Süresi (ay) |
|--------------------------------------|-----|------------------|---------------|----------------------|
| Keating (46)** | 174 | 78 | 29* | 31 |
| O'Brien (47) | 95 | 79 | 63* | 24+ |
| French Cooperative Group on CLL (51) | 52 | 71 | 23* | 34+ |

* Tam yanıt kriterleri içinde kemik iliğinin normal olması koşulu aranan çalışmalar.

** 103 olguda FLD + prednisolon uygulanmış ve sadece FLD alanlarda tam yanıt %38 bulunmuştur.

davi görmemiş 100, tedavi görmüş 96 olguda FLD standart dozu ile CAP (siklofosamid 750 mg/m², adriamycin 50 mg/m², prednisolon 40 mg/m²) karşılaştırıldığında tedavi görmemiş olgularda toplam yanıt oranı FLD ile %71 (%23 tam yanıt), CAP ile %60 (%17 tam yanıt) bulunmuştur. Önceden tedavi görmüş olgularda ise FLD ile %48, CAP ile %27 toplam yanıt bildirilmiştir (51). İlk tedavi olarak FLD alan olgularda remisyon süresinin CAP uygulananlara göre daha uzun sürdüğünün belirtilmesine rağmen toplam yaşam sürelerine yansayan bir fark gösterilememiştir.

Bir başka çalışmada FLD ile CAP ve ChOP kombinasyonları karşılaştırılmıştır (52). Daha önceden tedavi almamış ve Binet B veya C evrelerindeki toplam 938 olgunun katıldığı bu çalışmada bir kolda başarısız kalınan olgular diğer tedavi kollarına alınmıştır. CAP ile %58 oranında yanıt elde edilirken bu oran FLD ve ChOP kollarında %71 olarak bildirilmiştir. Klinik remisyon oranları (ve süreleri) CAP ile %15 (25 ay), ChOP ile %29 (32 ay), FLD ile %40 (45 ay) bulunmuştur. Sağkalım süreleri ise CAP, ChOP ve FLD ile sırasıyla 70 ay, 67 ay ve 69 ay olarak bildirilmiştir. Görüldüğü gibi FLD ile ChOP ve CAP'a göre daha yüksek tam yanıt oranları ve yanıt süreleri elde edilirken sağkalım sürelerine yansayan bir avantaj ortaya çıkmamıştır. Bu alışmada FLD ile daha seyrek oranda kusma ve alopesi oluşurken daha sık ve uzun süreli trombositopeni gözlenmiştir. Otoimmun hemolitik anemi

açısından ise gruplar arasında farklılık bildirilmemiştir.

Daha önce tedavi görmemiş , aktif hastalığı olan orta veya daha yüksek risk grubunda bulunan 509 olguda FLD ile CLB çok merkezli bir çalışma ile karşılaştırılmıştır (37). Olgular   kola ayrılarak bir kola klasik dozda FLD ,diğer kollardan birine CLB (40 mg/m² ayda 1 gün) , diğerine de her iki ajanın kombinasyonu (her ikisinin dozu 20 mg/m²) 12 k r olarak uygulanması planlanmış ancak toksisitesinin fazla olduğu gözlenen kombine kol erken sonlandırılmıştır.Bir kolda sonuç elde edilemeyen olguların diğer kollara kaydırıldığı çalışma sonucunda FLD hem tam yanıt (%20'ye karşılık %4), hem de toplam yanıt açısından (%63'e karşılık %37) CLB'den daha üstün bulunmuştur (p< 0.001). Yanıt süresi de FLD ile 25 ay, CLB ile 14 ay iken (p<0.001), toplam hayatta kalma süresi 66 ve 56 ay olarak saptanmış ve istatistiksel anlamda fark görülmediği bildirilmiştir. Bu çalışmada da bir koldan diğer kola geçişler sağ kalım analizlerini güçleştirmektedir. Ancak bu sayede anlaşılmıştır ki başlangıçta CLB'e yanıt vermeyen olguların yarısı daha sonra FLD'e yanıt verebilmektedir. Aynı çalışmada kullanılan ajanların infeksiyonlar üzerindeki etkileri de yayınlandığında, kombine tedavi kolunda diğer iki kola ve FLD kolunda da CLB koluna göre daha sık infeksiyon görüldüğü bildirildi. Ayrıca FLD kolunda ciddi infeksiyonlar ile Herpes virüs infeksiyonları sıklığı daha fazlaydı (53).

EORTC'nin bir çalışmasında da düzenli yüksek doz (10 mg/ m²) CLB ile FLD karşılaştırıldı ve yanıt oranları FLD ile %75 (%39 tam yanıt), CLB ile %86 (%36 tam yanıt) bulunarak yanıt ve yaşam sürelerinde de bir fark olmadığına işaret edildi (40).

Özetlemek gerekirse başlangıç çalışmalarında alkilleyicilere dirençli veya nüks eden olgularda FLD en iyi ikinci ajan olarak ortaya çıkmıştır. Daha sonra randomize çalışmalarda primer tedavi ajanı olarak değerlendirildiğinde ise KLL'deki en etkili ajanlardan biri olduğu yolunda bir izlenim doğmuştur. Genel olarak tedavi görmemiş olgularda %80 civarında yanıt elde edilmekte (daha önce tedavi gören olguların iki katı) ve bu yanıt oranı standart doz CLB veya kombine kemoterapilere göre daha yüksek ve/veya daha uzun süreli olabilmektedir. Ancak henüz FLD ile primer tedavinin sağ kalım üzerinde diğer ajanlardan daha olumlu etkileri olduğunu gösteren yeterli veri yoktur. Ayrıca yüksek doz CLB ile karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda FLD daha üstün bulunmamıştır.

Fludarabin kombinasyonları

Fludarabin ile doxorubicin ve prednisolon (FLAP), daha sonra da mitoxantron, prednisolon ve siklofosamid gibi ajanların birlikte kullanıldığı çalışmalar vardır. FLD+mitoxantron kombinasyonunun tek başına FLD'e üstünlüğü olmadığı bildirilmiştir (36). Prednisolon ile birlikte kullanıldığında ise tek başına FLD'e göre sağ kalım sürelerinde bir iyileşme olmadığı ve daha fazla enfeksiyon olduğu anlaşıldı (47). Buna karşılık FLD içeren kombinasyonlar arasında en iyisinin FLD ve siklofosamid kombinasyonu olduğu ileri sürülmektedir. Fludarabin (30 mg/m² x3 gün) ve siklofosamidin (300-500 mg/m²x3 gün) birlikte kullanımı ile daha önceden FLD'e refrakter olduğu bilinen olgularda %39 (%3 tam yanıt), FLD'e refrakter olmayan olgularda ise %80 yanıt (%12 tam yanıt) bildirilmiştir. Daha önce sadece alkilleyici almış olan olgularda ise %15 tam yanıt olmak üzere toplam %85 yanıt elde edilmiştir. Aynı çalışmada daha önce hiç tedavi görmemiş olgular %35 sıklıkla tam yanıt elde etmişlerdir ve bu oran tek başına FLD alan hastalarda elde edilen sonuçtan farklı bulunmamıştır (54). Medyan sağ kalım süreleri ise daha önce tedavi görmeyen olgularda 41 aylık izleme sonucunda henüz oluşmamış, önceden alkilleyici ajan kullanmış olanlarda 38 ay, FLD+ alkilleyici almış olanlarda 21 ay, FLD'e dirençli olgularda ise 12 ay bulunmuştur.

Oral Fludarabin

Fludarabinin oral uygulama şekli ile ilgili çalışmalar da sürmektedir. Seksenbir olguyu kapsayan bir çalışmada oral FLD 40 mg/m² /gün x 5 gün, ayda bir , 6 – 8 kez uygulanmış ve NCI kriterlerine uygun tam yanıt oranı %18, kısmi yanıt oranı ise %33 olarak bildirilmiştir. Hematolojik toksisite ise parenteral formdan farklı bulunmamıştır (55).

Cladribine (2-Chlorodeoxyadenosine)(2CDA)

Fludarabinden sonra en fazla uygulanmış olan purin analogu 2CDA olmakla birlikte, elde edilen deneyimin FLD ile elde edilene göre çok daha az olduğu bir gerçektir. Yedi gün süreyle devamlı infüzyonla 0,1 mg/kg/gün dozunda veya iki saatlik infüzyonlarla 0,12 mg/kg/gün dozlarında 5 gün süreyle uygulanmaktadır. Bu dozlar 28 gün aralarla tekrarlanır (56). Yaklaşık 450 olguyu kapsayan faz I ve faz II çalışmalarda %14'ü tam remisyona ulaşarak %48 oranında yanıt görüldüğü bildirilmektedir (56). Daha önce tedavi görmemiş olgularda (103 olguyu içeren 4 ayrı çalışma) %32–45 oranında tam yanıt ve %83 toplam yanıt elde edildiği bildirilmektedir. Remisyon süresi tam yanıtlarda 42 ay, kısmi yanıtlarda ise 18 ay bulunmuştur. Daha önceden bir purin analoguna refrakter kalan olgularda diğer purin analoglarının da etkili olmadığı görüşü hakimdir (56).

Cladribin (0,1 mg/kg/gün x 5 gün) + prednisolon (30 mg/ m²/gün x 5 gün), CLB(12 mg/ m² /gün x 7 gün) + prednisolon (30 mg/ m²/gün x 7 gün) ile 229 olguda primer tedavi aracı olarak karşılaştırılmıştır. Yirmisekiz gün ara ile üç kez uygulanan bu tedaviler sonucunda yanıt oranı CLB ile %57 (tam yanıt %12), 2CDA ile %87 (tam yanıt %47) olarak bildirilmiştir. Progresyonsuz sağ kalım 2CDA kolunda diğer gruba göre daha uzun olmasına rağmen iki yıllık yaşam oranları farklı bulunmamıştır (%78 , %82) (57). CLB'e dirençli olgulara 2CDA uygulandığında ise %23 tam, %44 kısmi yanıt elde edildiği bildirilmektedir(57). Geç nüks nedeniyle 12 ay sonra tekrar 2CDA alan olgularda yanıt oranı %50 olarak bildirilmiştir. Nötropeni ve enfeksiyonlar ise 2 CDA alan olgularda daha fazla görülmüştür. Bu çalışmalarda 2CDA ile elde edilen sonuçlar FLD'in sağladığı sonuçlardan pek farklı değildir, fakat bu ikisini karşılaştıran randomize çalışma yoktur.

Üç hafta ara ile oral 2CDA kullanılan bir çalışmada (10mg/ m² /gün x 3 gün) sonuçlar beş günlük parenteral uygulamaya ait önceki sonuçlarla karşılaştırıldığında ,primer olarak tedavi gören olgularda %81 yanıt (%15 tam yanıt) , daha önce tedavi görmüş olan olgularda ise %5'i tam yanıt olmak üzere %34 oranında yanıt bildirilmiştir(58). Bu oranlar ve sağ kalım süreleri de dikkate alındığında oral uygulamanın parenteral uygulamadan çok farklı olmadığı ileri sürüldü.

Pentostatin

Toplam 136 olguyu içeren 5 farklı çalışmada ortalama %26 oranında yanıt görülmektedir. Bu olguların sadece 4'ünde tam yanıt bildirilmektedir.(56).

Nukleosid Analoglarının İstenmeyen Etkileri

Olguların %30 – 80'inde nötropeni oluşur. Bu oran önceden tedavi görmüş olan olgularda daha belirgindir. Trombositopeni ise nötropeniye göre daha hafiftir. Myelosupresyon etkisi 3 hafta kadar sürer. Daha önemli ve kümülatif bir olumsuz etki ise CD4+ T-lenfosit sayılarında azalmadır. İki yılı aşabilen bu etki nedeniyle fırsatçı infeksiyonlarda artış görülmektedir.Bazı merkezler CD4 lenfopeni süresince P.carinii profilaksisi amacıyla ko-trimoksazol önermektedir(56).Aynı nedenle transfüzyona bağlı GVHH riski de arttığından buna karşı önlemler (kan ışınlama) de önerilmektedir(56).

Nukleosid analogları tedavisi altında otoimmün hemolitik anemi sıklığında artış olduğu da belirtilmektedir. İlk kez FLD alanlarda %2, ikinci kez kullanılanlarda %5, daha önce yoğun tedavi görmüş hastalarda ise %20 sıklıkta bildirilmektedir(56). İmmün trombositopenide de artış olabileceği iddia edilmektedir (56). Otoimmün komplikasyonlar otoreaktif T-lenfositlerin üzerindeki kontrol mekanizmalarının ortadan kalkması ile açıklanmaktadır. Bu komplikasyonların tedavisi de immün supresyona olumsuz katkıda bulunmaktadır.Bazılarına göre immün sitopenisi olan olgularda önce kortikosteroidlerle sitopeni kontrol altına alınmalı eğer uygulanması gerekiyorsa FLD daha sonra verilmelidir (56).FLD etkisi ile ortaya çıkan immün hemolitik anemilerin tedavisinde siklosporin kullanmak gerekebilir. İkincil kanserlerin araştırıldığı bir çalışmada NCI, FLD kullanan 2014 olguda 111 adet

ikincil kanser belirdi Bu oran genel popülasyonun üzerinde olmakla birlikte KLL'de beklenin üzerinde bulunmadı(59).

6- Monoklonal Antikorlar

Alemtuzumab (Campath-1H)

Anti-CD52 monoklonal antikordur (humanize). Klinik araştırmalarda farklı hasta gruplarında çalışılmış olmakla birlikte halen yurt dışında ruhsatlı endikasyonu alkilleyiciler ve FLD'e yanıtız olgularla sınırlıdır (60). Gelecekte kombine tedavilerde yer alma olasılığı yüksektir ve kök hücre nakli uygulananlarda in vivo purging amacıyla kullanılmaya adaydır.Günlük 3 mg (2 saatlik iv infüzyon) ile başlanır ve hasta tolere ederse 10 mg'a çıkarılması ve bu doz tolere edilirse gūnaşırı olmak üzere haftada üç gün 30'ar mg'a çıkılması ve tedavinin bu dozda 12 hafta sürdürülmesi önerilir (60). Daha önce tedavi görmüş olan olgularda Campath-1 ile alınan sonuçlar tablo 10'da, primer tedavi olarak elde edilen sonuçlar ise tablo 11'de özetlenmektedir.

Yanıtlar yoğun kitlesel hastalığı olan olgularda daha kötü, genel olarak da periferik kan ve kemik iliğinde düzelme bulgularının lenf dūğūmlerindeki gerilemeye göre daha iyi olduğu bildirilmektedir. Yanıtlılık süresi 9 ay, sağ kalım ise 16 ay civarındadır (61). Olguların %25'inde infeksiyon ve %90'ında piretik reaksiyonlar gözlenebilmektedir. Hematolojik toksisite ise çoğunlukla hafif ve orta düzeyde olmakla birlikte, olguların %21'inde ağır nötropeni bildirilmiştir (61-67).Ciddi infeksiyon ise %25 sıklıkta olabilir.

Rituximab (anti-CD20)

Lenfomaya göre KLL'de daha düşük sonuçlara neden olmuştur. KLL'de hem CD20 antijen ekspresyonunun foliküler lenfomaya göre daha düşük düzeyde oluşu hem de solubl CD20 varlığı nedeniyle etkinliği azalmaktadır. Lenfoma olgularında kullanılan dozlarda (375mg/m²) kullanıldığında KLL'de %13- 36 arasında yanıtlara yol açar(68). Daha yüksek dozlarla yanıt oranında artıştan söz edilmektedir(68-71). O'Brien ve ark. tarafından yapılan 40 olgulu bir çalışmada 500-825 mg/m² dozunda %21, 1000-1500mg/m² dozunda %42, 2250mg/m² dozunda ise %75 yanıt bildirildi (69). Yanıtlar lenfosit sayısında azalma, dalak boyutun-

Tablo 10. Daha önce tedavi görmüş olgularda Campath-1

| Referans | n | Tam yanıt % | Kısmi Yanıt % |
|---------------|----|-------------|---------------|
| Keating(61) | 93 | 2 | 31 |
| Rawstron(62) | 17 | 47 | 29 |
| Osterborg(63) | 29 | 4 | 38 |
| Kennedy(64) | 29 | 34 | 25 |

da ve lenf düğümlerinde gerileme şeklindeydi. Haf-tada 3 uygulamanın gerçekleştirildiği bir diğer çalışmada ise primer tedavi olarak uygulandığında %83, daha önce tedavi görmüş olgularda ise %30 yanıt belirlendi.Genel olarak %3 tam yanıt tanımlanan bu çalışmada FLD'e yanıtız olgulardaki yanıt oranı ise %41 olarak açıklandı (71).

Rituximab ile FLD ve siklofosamid'in kombine kullanıldığı çalışmalarda daha önce tedavi görmemiş olgularda %57 oranında tam yanıt, %20 nodüler kısmi yanıt (toplam yanıt %94) tanımlandı (72). Önceden tedavi görenlerde ise %14 tam, %56 kısmi yanıt bildirildi .

Rituximab kullanımı sırasında oluşabildiği bilinen sitokin salınım sendromu daha çok ilk kullanım sırasında ortaya çıkmaktadır (68,72).Hematolojik toksisitesi seyrek ve hafiftir.

Diğer Monoklonal Antikorlar

Radyoaktif element eklentili monoklonal antikorlar üzerinde çalışılmaktadır. Bunlardan Bexxar radyoaktif iyod eklentili anti-CD20 antikorlu, Lyme-1 ise radyoaktif iyod ve anti-HLA-DR , Zevalin ise Y-90-anti -CD20 bileşimidir. Bu ajanların kullanımı yoğun kemik iliği tutulumu olan KLL'de ileri derecede bir myelosupresyona yol açabilir. Ancak minimal rezidüel hastalığı eradike etmede yararlı olabilseler de bu düşünceler henüz yeterli deneyimden uzaktır.

7-Yüksek Doz Kemoterapi ve Kök Hücre Nakli

Hematolojik malignitelerin pek çoğunda olduğu gibi küratif potansiyeli olan tek tedavi girişimidir. Buna karşılık KLL olgularında henüz yeterince uygulanabildiği söylenemez ve bu nedenle karar verdirici düzeyde veri de azdır. Bazı kaynaklarda KLL'de kök hücre nakli henüz araştırma aşamasında kabul edilmekte ve sadece klinik araştırma protokolleri çerçevesinde uygulanması öngörülmektedir (73).

Tablo 11. Daha önce tedavi görmemiş olgularda Campath-1

| Referans | n | Alan | Tam Yanıt % | Kısmi Yanıt % |
|----------------|----|-------|-------------|---------------|
| Melistedt (65) | 11 | Kan | 91 | 9 |
| | | LAP | 38 | 25 |
| | | Dalak | | 83 |
| Osterberg(66) | 9 | K.I | | 67 |
| | | Kan | 100 | |
| | | LAP | 37 | 50 |
| Lundin (67) | 38 | Dalak | 67 | 33 |
| | | Kİ | 78 | 11 |
| | | Genel | 33 | 55 |
| Lundin (67) | 38 | Genel | 19 | 68 |
| | | Kan | 95 | 2 |
| | | Kİ | 45 | 34 |
| | | LAP | 29 | 58 |
| | | Dalak | 36 | 54 |

KLL'nin bir ileri yaş hastalığı olması nedeniyle hastaların çoğunun bu tedavi biçimini tolere edemeyecek olmaları ,bir kısmının da potansiyel olarak uzun yaşam beklentisi olmasına karşılık yüksek doz kemoterapi toksisitesi sonucunda yaşam süresinin kısaltılabileceği olasılığı kök hücre transplantasyonunun uygulanabilirliğini sınırlayan en önemli nedenlerdir. Ayrıca hastaların tümünün uygun donörü bulunmaması ve otolog periferik kök hücre ya da kemik iliğinin yoğun lösemik infiltrasyon nedeniyle lösemik hücrelerle kontamine olma olasılığı da transplantasyon seçeneklerinin zorlaştırıcı faktörlerdir. Transplantasyon olasılığı gündeme geldiğinde hastaların daha önceden yoğun tedavi görmüş olmaları sonucunda hem kök hücre rezervleri azalmış hem de bir kısım hasta artık kemorezistan hale gelmiş durumda olabilir.

Ancak bilindiği kadarıyla bazı serilerde olguların %40'ının 60 yaşın altında olması ve KLL'nin standart tedavi yöntemleri ile kür potansiyeli olmasına karşılık hastalığın erken dönemlerinde henüz kemosenitif olabileceği de dikkate alındığında kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi uygun bir alternatif olarak önem kazanmaktadır. Bu durumda kötü prognoz verileri taşıyan ve prosedürü tolere edebilecek durumdaki hastalar için kök hücre transplantasyonu üzerinde durulması gereken bir tedavi seçeneğidir.

KLL'de kök hücre nakli seçenekleri

I- Allojenik Kök Hücre Nakli

Uygun donörü bulunan, genç fakat yüksek risk

Tablo 12. KLL'de Allojenik Kök Hücre Nakli Sonuçları

| Referans | n | Transplanta Bağlı Mortalite(%) | Ağır GVHD (%) | Toplam Sağkalım |
|--------------------------------|------|--------------------------------|---------------|-----------------|
| Doney (76) | 25 | 17-57* | 56 | %56 (5 yıllık) |
| Çok Merkezli Veriler EBMT (77) | 135 | 40 | 40 | %54 (3 yıllık) |
| Pavletic(NMDP)(75) | 40** | 39 | 35 | %41 (3 yıllık) |

*CY/TBI ile %17, BU/CY ile %57

** Akriba olmayan donörler

faktörlerine sahip olgular için düşünülebilecek bir yöntemdir. EBMT önerilerine göre 55 yaşın altındaki olgularda sadece klinik araştırma protokolleri çerçevesinde uygulanmalıdır (73). Genellikle bu yöntemde hastaların %70-90'ında yanıt elde edilmektedir. Purin analoglarına yanıtı olmayan olgularda bile olumlu sonuçlar elde edilebilir. Uzun süreli sağ kalım ise %40-50 civarındadır (36). Transplantasyona bağlı mortalite %25-50 arasında değişmektedir (74). Bazı serilerdeki sağ kalım eğrilerinde olguların %40-60'ı için plato oluştuğu gözlenir. Bu nedenle otolog nakillerden farklı olarak bir graft-versus-lösemi (GVL) etkisinden ve kür potansiyelinden söz edilmektedir. Buna karşılık en azından ilk üç-dört yıl dikkate alındığında transplantasyondan sonraki prognoz otolog kök hücre nakline göre daha düşük görünmektedir (74). Fakat bu veriler farklı çalışmalarda elde edilen verilerin karşılaştırılmasından elde edilmektedir ve bu iki girişimi karşılaştıran çalışma yoktur.

Akraba olmayan donörlerden yapılan transplantasyon sonuçlarının değerlendirildiği, medyan yaşları 44 (26-57) olan 40 olgulu bir çalışmada Pavletic ve ark. 100. gün için %67 oranında sağ kalım, 3 yılda ise %44 hastalısız ve %41 toplam sağ kalım oranları bildirdiler. Tam yanıt %64, kısmi yanıt ise %15 olarak bildirildi. Bu çalışmadaki olguların %50'si kemoterapiye duyarlı ve %80'i ise daha önce FLD kullanmış olgulardı(75).

Allojenik kök hücre naklinin sonucuna etki edebilecek faktörler arasında; kemosensitivite, pretransplant hastalık evresi, yaş, performans, kök hücre kaynağı, normal sitogenetik, daha önce FLD kullanımı gibi faktörler üzerinde durulmaktadır. Fakat bunlar farklı serilerden, farklı hasta seçim kriterlerine göre yapılan çalışmalardan elde edilen verilerdir. Tablo 12'de bazı serilerdeki allojenik kök hücre nakli sonuçları özetlenmektedir.

Hastaların çoğunluğunun ileri yaşlarda olmaları ve standart hazırlık rejimlerinin bu yaş grubundaki uygulama gücünden yola çıkılarak non-myeloablative transplant alternatifleri denenmiştir. Bu amaçla hazırlık rejimlerinde FLD+melfalan, düşük doz tüm vücut ışınlama, ATG veya Campath-1H kullanılır. Hem transplant mortalitesinin azaltılması hem de GVL etkisi sağlamak amaçlanan bu uygulamalarla hasta yaşı 70'lere çekilebilmektedir. Gerçekten de mortalite %10-20'nin altında olup olguların %60-80'i ilk yıl sonunda hayatta kalabilmektedirler. EBMT tarafından açıklanan verilere göre non-myeloablative hazırlık rejimi olarak %70'inde FLD+alkilleyici kullanılan 63 olguda mortalite %19, yanıt (tam ve iyi kısmi yanıt) %60, bir yılda progresyon veya nüks riski %16, 12. ay sağ kalım oranı ise %80 olarak gözlenmiştir (78). Khoori ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada standart nakillerde sağ kalım %48 iken non-myeloablative nakillerde bu oran %53 olarak bildirilmiştir (79). Erken sonuçlar umut verici olmakla birlikte uzun vadeli sonuçlar henüz belli değildir.

Özetlemek gerekirse allojenik kök hücre nakli için halen çok iyi tanımlanmış prognoz kriterleri yoktur. Yüksek transplant mortalitesi dikkate alınarak sadece ileri evrede, nüks veya refrakter, hızlı lenfosit artışı olan, IgVH mutant olmayan, kötü sitogenetik (ör del 11q vd) gibi biyolojik risk faktörleri olan ve işlemi tolere edebilecek hastalarda onaylanmış klinik çalışmalar çerçevesinde uygulanmalıdır.

II- Otolog Kök Hücre Nakli

Uygulamada yaş sınırı giderek artmakta olmakla birlikte EBMT önerilerine göre 65 yaşın altında ve klinik araştırma protokolleri çerçevesinde uygulanmalıdır. Bu yöntemde transplantasyona bağlı mortalite genel olarak %10'un altındadır ve giderek

Tablo 13. KLL'de Otolog Kök Hücre Nakli Sonuçları

| Referans | n | Mortalite | Sağ kalım %(ay) |
|-----------------|-----|-----------|--------------------------|
| EBMT (83) | 370 | %10 | 82 (24 ay) 69 (48 ay) |
| Montserrat (84) | 107 | % 7 | 84 (24 ay) 59 (60 ay) |
| Dreger (87) | 105 | % 4 | 94 (48 ay) |

daha da azalmaya adaydır. Transplantasyonu izleyen yaşam eğrilerinde plato görülmektedir. Bu nedenle küratif olmadığı düşünülmektedir. En iyi hazırlık rejiminin hangisi olduğu bilinmemektedir. Standart tedavilerle karşılaştırıldığı randomize bir çalışma olmadığından prognoza olumlu katkısını değerlendirebilmek de zordur. Nüks sıklığını azaltmak amacıyla purging yöntemleri denenmiş ancak başarısı kanıtlanamamıştır. Dana-Farber kanser merkezinden yapılan bir yayında B-hücre purging yapılan 81 olguda otolog transplantasyon sonucunda mortalite 6/81, medyan 30 aylık takipte nüks eden olgu sayısı 14, dört yıllık hastaliksız yaşam ise %63 olarak açıklanmıştır (80). Bu olgular arasında ikinci dizi olarak transplantasyona alınanlarda (n :19), transplantasyon sonrası hastaliksız yaşamın (takip süresince medyan elde edilememiştir) transplant öncesindeki hastaliksız yaşam süresine (medyan 10 ay) göre anlamlı olarak daha uzun olduğu anlaşılmıştır (p=0.0002). Otolog kök hücre naklini izleyen nükslerin en aza indirilmesi için hastaların kemoterapiye duyarlı ve komplet remisyonunda olmaları gerekir. Tümör kitlesi fazla olan olgularda daha fazla nüks görüldüğü bilinmektedir. Post transplant minimal rezidüel hastalığın negatif durumda olduğu olgularda nüks olasılığının azaldığı belirtilmiştir (81). Son zamanlarda in-vivo purging amacıyla monoklonal antikor içeren kombinasyonların klinik çalışmalarda denenmesi gerekliliğinden söz edilmektedir (74). Daha önceden uygulanmış olan tedavilerin sayısı da periferik kök hücre mobilizasyonunu etkilemektedir. Bu nedenle özellikle otolog nakil için hastalığın erken dönemleri daha elverişli gözükmektedir. Daha önce sadece FLD alan olgularda kemoterapi ile kök hücre mobilizasyonu arasında en az iki ay olması koşulu ile mobilizasyonun daha başarılı olduğu ileri sürülmüştür (82). Otolog kök hücre nakli için transplantasyon sonucuna olumlu etki eden faktörler; nakil sırasındaki evre, tam remisyon durumu, tanıdan nakle kadar 36 aydan kısa sürenin bulunması, 2 veya daha az tedavi almış olmak, flu-

darabine yanıtlılık, IgVH mutant olmak, ve del 11q dışındaki karyotipler olarak tanımlanmıştır (83-86). Tablo 13'de otolog kök hücre nakli ile ilgili bazı çalışmalar özetlenmektedir.

Richter Sendromunda Tedavi

Prognoz genellikle kötüdür ve kombine kemoterapi protokolleri ile düşük oranda (< %30) ve birkaç ay süren remisyonlar elde edilmektedir. Sekiz olguda uygulanan allojenik kök hücre nakli sonuçlarını yayınlayan Rodriguez ve ark. bu olgulardan üçünün (%38) 14+, 47+ ve 67+ aylık izlemde hayatta kaldığını bildirdiler (88).

Daha önce tedavi görmemiş hastalarda tedavi seçenekleri

Halen erken evredeki olgularda (Binet A) progresyon belirtileri dışında tedavi önerilmemektedir. Bu olguların grup olarak geneli için erken uygulanan tedavinin yaşamı uzattığını gösteren yeterli veri yoktur ve bireysel prognoz parametrelerine göre belirli aralıklarla izlenmesi önerilmektedir. Yeni tanımlanan prognoz parametreleri erken evre olgulardan hastalığı kötü seyretme potansiyeli olanları ayırmada yararlı olabilir. Ancak bu doğrultuda yapılacak tedavi planlarının da ileriye dönük olarak araştırılması gerekebilir.

Tedavi gereksinimi olan olgularda uygulanabilecek çeşitli alternatifler vardır. CLB bu güne dek en çok kullanılan standart tedavi olmuştur. Antrasiklinli kombinasyonların CLB'e üstünlüğü gösterilememiştir. FLD primer tedavide kullanıldığında daha aktif bir alternatif olarak dikkati çekmektedir. Standart CLB vd kemoterapi seçeneklerine göre FLD ile daha yüksek remisyon oranı ve progresyonsuz sağkalım süreleri sağlanabilir. Buna karşılık kür sağlamadığı bilinir ve toplam sağkalım sürelerinde uzamaya neden olduğu gösterilememiştir. Nüks eden veya alkilleyicilere yanıtızsız olgularda ikinci dizi tedavi amacıyla kullanımı konusunda pek tartışma yoktur. Ancak ilk tedavi aracı olarak kullanımı konusunda fikir birliği olmadığı söylenebilir (56). Bazılarına göre en etkili ajan olarak görülen FLD en önce kullanılmalıdır (89). Ayrıca FLD'in en fazla etkili olduğu olgular FLD'in primer tedavi olarak uygulandığı olgulardır. Daha önce tedavi gören olgularda daha sıklıkla otoimmün komplikasyonlar ve infeksiyon nedeni olabilir. İlk tedavi aracı olarak kullanımının aleyhine olabile-

cek görüşler ise CLB'e göre yüksek ekonomik maliyeti, komplikasyonları ve toplam sağkalım süresinde uzamaya neden olduğunun kanıtlanamamış olmasıdır. Ayrıca yüksek doz veya aralıklı CLB ile yüksek yanıt oranları ve uzun sağkalım süreleri bildiren çalışmalar da mevcuttur. Tedavi kararı verirken hastanın yaşı, genel performans durumu ve eşlik eden diğer hastalıklar ve prognoz faktörleri dikkate alınmalıdır. Hastaların önemli bir kısmı için ileri yaş ve kötü performans veya tedaviyi tolere edemeyecek durumda olmaları nedeniyle sadece palyatif amaçlı girişimler seçilmektedir. Özellikle bu hasta grubunda CLB halen en sık kullanılan ajandır. Ancak bu tür sınırlayıcı özellikleri olmayan hastaların ilk tedavisinde FLD giderek daha sık kullanılır hale gelmiştir.

Genç olgularda da tedavi endikasyonları farklı değildir. Ancak bu olgularda tedavi endikasyonu doğduğunda özellikle kötü prognoz göstergeleri (ör: IgVH mutant olmama, olumsuz tipte kromozom anomalisi, p53 mutasyonu, vd) mevcutsa çalışma protokolleri çerçevesinde küratif potansiyeli olan girişimleri tercih etmek gerekebilir. Ayrıca bu olguların başlangıç tedavileri daha sonra uygulanabilme olasılığı olan otolog transplantasyon seçeneğini güçleştirmeyecek nitelikte olmalıdır. Halen KLL'de erken transplantasyon seçeneğini irdeleyen çalışmalar sürmektedir (80).

Nüks eden veya refrakter olgularda tedavi

Nüks sırasında hastanın yaşı, risk faktörleri, performans durumu ve eşlik eden diğer medikal problemleri yanında daha önce uygulanan tedaviler ve bu tedavilerle elde edilen yanıtlar gözden geçirilerek tedavi kararı verilmelidir. Bazı olgularda sadece palyatif tedavi ile yetinilmesi gerekebilir. Başlangıçta alkilye ajanlarla veya kombine kemoterapi rejimleri ile tedavi gören olgularda ilk düşünülecek ajanlardan birisi FLD'dir. Bu olgu grubunda FLD ile %70'e yakın oranda yanıt elde edilebilir. Primer tedavide FLD almış olan olgularda nüks sırasında FLD ile %67 ,buna karşılık benzer olgularda diğer tedavi yöntemleri ile %25 oranında yanıt bildirilmiştir (46). Nüks etmiş olgularda tekrar elde edilecek yanıtların kalitesi başlangıç tedaviye verdikleri yanıtla ilgili fakat süreleri öncekilerden daha kısadır. İkinci dizi tedavi için bir diğer seçenek ise FLD ve siklofosamid kombinasyonudur ve bu alternatif ile elde edilen sonuçlar da yukarı-

da özetlenmektedir (54).Bu kombinasyonda da yanıtlar önceki tedaviler ve bunlarla alınan yanıtlarla ilişkilidir.Bir diğer seçenek ise FLD, Endoxan ve rituximab kombinasyonudur. Daha önceden FLD almış ve yanıt vermemiş olgularda FLD vd purin analoglarının tekrar kullanımından yarar beklenmemelidir. Bu olgularda hastanın yaşı, performansı, uygun donörü bulunup bulunmaması gibi özellikler dikkate alınarak , monoklonal antikorlara ve bunların kombinasyonlarına , transplant seçeneklerine veya CD154 gen tedavisi gibi ileriye dönük araştırma protokollerine yönlenmek gerekebilir. Otolog kök hücre naklinin kür potansiyeli olduğu gösterilememiş olmakla birlikte belirli risk gruplarında sonuçların olumlu olabileceği öngörülebilmektedir. En azından randomize çalışmalarda konvansiyonel tedavilerle karşılaştırılması gerektiğine inanılmaktadır (56). Purging yöntemlerinin de yararı yeterince gösterilememiştir. Otolog transplantasyondan sonra rezidüel hastalığı bulunmayan olgularda daha az nüks oluştuğuna işaret eden çalışmalar vardır(81).Haln rezidüel hastalığı eradike etmek amacıyla monoklonal antikorların rolünü araştıran çalışmalar devam etmektedir. En yüksek küratif potansiyeli olan allojenik kök hücre naklinde ise yaş, yüksek mortalite ve her olguya donör bulunmaması gibi sınırlayıcı nedenler vardır. Erken dönem sonuçları umut verici olan mini-transplant seçeneğinin ise uzun vadeli sonuçlarını beklemekte yarar vardır.

KAYNAKLAR

1. Kalil N, Cheson BD. Chronic Lymphocytic Leukemia. *The Oncologist*.1999; 4:352-369.
2. Hallek M. New Concepts in The Pathogenesis, Diagnosis, Prognostic Factors and Clinical Presentation of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Rew Clin Exp Hematol*.2000 ; 4:103-117.
3. Molica S, Brugiatelli M, Callea V, Morabito F, Levato D, Nobile F,et al.. Comparison of younger versus older B-cell chronic lymphocytic leukemia patients for clinical presentation and prognosis. A retrospective study of 53 cases. *Eur J Haematol*. 1994; 52:216-221.
4. Montserrat E, Gomis F, Vallespi T, et al. Presenting features and prognosis of chronic lymphocytic leukemia in younger adults. *Blood*. 1991; 15:78 (6):1545-1551.
5. Pamuk on, Pamuk GE, Soysal T,et al. An overview of young CLL patients: A single center experience from Turkey. *Haematologia* 2002; 31:303-311.
6. Hamblin TJ, Oscier DG: Chronic lymphocytic leukemia, in Whittaker JA, Holmes J (eds): *Leukemia and associated diseases*. Oxford, UK, Blackwell Scien-

- ce,1998;105-135.
7. Cappio C F , Hamblin T. B-cell chronic lymphocytic leukemia: A bird of a different feather. *J Clin Oncol* 1999; 17:399-408.
 8. Goodnow CG, Crosbie J, Adelstein S, et al. Altered immunoglobulin expression and functional silences of self -reactive B lymphocytes in transgenic mice. *Nature* 1998;334:676- 682.
 9. Caligaris-Cappio F. B- chronic lymphocytic leukemia: A malignancy of anti- self B cells. *Blood* 1996; 87: 2615-2620.
 10. Thompson AA,Talley JA, Do HN , et al. Aberrations of the B-cell receptor B29 (CD79b) gene in chronic lymphocytic leukemia.*Blood* 1997; 90:1387-1394.
 11. Matutes E, Owusu-Ankomah K,Morilla R,et al. The immunologic profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia* 1994; 8:1640-1645.
 12. RomanoMF, Lamberti A, Turco MC,et al. Triggering of CD40 antigen inhibits fludarabin induced apoptosis in B chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood* 1998; 92:990-995.
 13. Younes A, Snell V, Consoli U, et al. Elevated levels of biologically active soluble CD40 ligand in the serum of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 1998; 100:135-141.
 14. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N engl J Med* . 2000; 343:1910-1916.
 15. Cheson D,Bennet JM, Michael G, et al.National Cancer Institute –Sponsored Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia . Revised Guidelines for Diagnosis and Treatment . *Blood* 1996; 87: 4990-4997.
 16. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia . *Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations for Diagnosis , Staging and Response Criteria*. *Annals of Internal Medicine*1989; 110:236-238.
 17. Montserrat E. Classical and new prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia: Where to now? *The Hematology Journal* 2002; 3:7-9.
 18. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219-234.
 19. Binet JL, Auguier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 198-206.
 20. Oscier DG, Stevens J, Hamblin TJ, Pickering RM,Fitchett M. Prognostic factors in stage A B-cell chronic lymphocytic leukemia.*Br J Haematol* 1990; 76:348-351.
 21. Montserrat E, Vinolas N, Reverter JC, Rozman C. Natural history of chronic lymphocytic leukemia: On the progression and prognosis of early stages. *Nouv Rev Fr Hematol* 1998; 30:459-361.
 22. Rozman C, Montserrat E, Rodriguez JM, et al. Bone marrow pattern. The best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis of 329 cases.*Blood* 1984; 64:642-648.
 23. Geisler CH, Hou-Jensen K, Jensen OM, et al. The bone marrow infiltration pattern in B-cell chronic lymphocytic leukemia is not an important prognostic factor. Danish CLL Study Group.*Eur J Haematol* 1996; 57:292-300.
 24. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. The French –American- British (FAB) Cooperative Group, proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukemias. *J Clin Pathol* 1989; 42:567.
 25. Catovsky D. Morphology, atypical chronic lymphocytic leukemia and prognostic features affecting the choice of therapy. *Haematologica* 1999; 84:92-93.
 26. Döhner H. Prognostic implications of findings from cytogenetics and molecular genetics.*Hematology, ASH Education Book*, 2001; 141-145.
 27. Naylor M, Capra D. Mutational status of IgVh genes provides clinically valuable information on B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94:1937-1939.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Kröber A, Seiler T, Benner A, et al. VH Mutation status , CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 100:1410-1416.
 31. Oscier D, 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.
 32. Mauro FR, Foa R, Ceretti R, et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic and prognostic features.*Blood* 2000; 95:2786-2792.
 33. Hisada M, Biggar JR, Greene MH, Fraumeni JH, Travis LB.Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001; 98:1979-1981.
 34. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al, For the French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 1998; 338:1506-1514.
 35. CLL Trialists Collaborative Group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta analysis of the randomized trails. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:861-868.
 36. Keating MJ, O'Brien S. Conventional Management of chronic lymphocytic leukemia. *Rew Clin Exp Hematol* 2000; 42:118-133.
 37. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343:1750-1757.

38. Jaksic B, Brugiatelli M. High dose continuous chlorambucil vs intermittent chlorambucil plus prednisolone for treatment of B-CLL: IGCI CLL-01 Trial. *Nouv Rev Fr Hematol* 1998; 30:437-442.
39. Jaksic B, Brugiatelli M. Et al. High dose chlorambucil vs Binet's modified cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine and prednisolone regimen in the treatment of patients with advanced B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1997; 79:2107-2114.
40. Jaksic B, Delmer A, Brugiatelli M, et al. Interim analysis of a randomised EORTC study comparing high dose chlorambucil vs fludarabine in untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Cell Therap* 1997; 39:S87.
41. Summerfield GP, Taylor PRA, Mounter PJ, Stephen J. High dose chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and low grade non - Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 116:781-786.
42. French Co-operative Group On Chronic Lymphocytic Leukemia. Benefit of the CHOP regimen in advanced untreated chronic lymphocytic leukemia. Results of a randomized clinical trial. *Lancet* 1986; I:346- 349.
43. Pott - Hoeck J, Hidderman W. Purine analogs in the treatment of low grade lymphomas and chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol* 1995; 6:421-433.
44. Keating MJ, Smith TL, Lerner S, et al. Prediction of prognosis following fludarabine used as secondary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2000; 37:71.
45. Grever MR, Kopecky KJ, Coltman CA, et al. Fludarabine monophosphate: a potentially useful agent in chronic lymphocytic leukemia. *Neuv Rev Fr Hematol*. 1998; 30:457-459.
46. Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, et al. Long term follow up of patients with chronic lymphocytic leukemia receiving fludarabine regimen as initial therapy. *Blood* 1998; 92:1165-1171.
47. O'Brien S, Kantarjian H, Talpaz M, et al. Results of fludarabine and prednisolone therapy in 264 patients with chronic lymphocytic leukemia with multivariate analysis derived prognostic model for response to treatment. *Blood* 1993; 82:1695-1700.
48. Bergmann I, Fenchel K, Jahn B, et al. Immunosuppressive effects and clinical response of fludarabine in refractory chronic lymphocytic leukemia. *Ann Oncol* 1993, 4:371-375.
49. Montserrat E, Lopez JL, Manso F, et al. Fludarabine in resistant or relapsing B-cell chronic lymphocytic leukemia. The Spanish Group experience. *Leuk Lymphoma* 1996; 21:467-472.
50. Sorensen JM, Vena DA, Fallavollita A, et al. Treatment of refractory chronic lymphocytic leukemia with fludarabine phosphate via group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: Five year follow -up report. *J Clin Oncol* 1997; 15:458-465.
51. The French Cooperative Group on CLL. Multicentre prospective randomized trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicine, and prednisolone (CAP) for treatment of advanced -stage chronic lymphocytic leukemia. *Lancet* 1996; 347:1432-1438.
52. Leporrier M, Chevret S, Cazin B, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 98: 2319-2325.
53. Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, et al. Impact of therapy with Chlorambucil, Fludarabine, or Fludarabine plus Chlorambucil on Infections in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Intergroup Study Cancer and Leukemia Group B 9011. *J Clin Oncol* 2001; 19:3611-3621.
54. O'Brien S, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Results of Fludarabine and Cyclophosphamide Combination Regimen in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19:1414-1420.
55. Boogaerts MA, Hoof VA, Catovsky D, et al. Activity of oral fludarabine phosphate in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4252-4258.
56. Hamblin TJ. Achieving optimal outcomes in chronic lymphocytic leukemia. *Drugs* 2001; 6:593-611.
57. Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, et al. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective randomized, multicenter trial. *Blood* 2000; 96:2723-2729.
58. Karlsson K, Strömberg M, Liliemark J, et al. Oral cladribine for B-cell chronic lymphocytic leukemia: Report of a phase II trial with a 3-d, 3-weekly schedule in untreated and pretreated patients, and a long-term follow up of 126 previously treated patients. *Br J Haematol* 2002; 116:538-548.
59. Cheson BD, Vena DA, Barrett J, et al. Second malignancies as a cosequence of nucleoside analog therapy for chronic lymphocytic leukemias. *J Clin Oncol* 1999; 17:2454-2460.
60. Monoclonal antibody licenced for third-line treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 58:1174.
61. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath -1H) in patients who failed fludarabine: Results of a large international study. *Blood* 2002; 99:3554-3561.
62. Rawstron AC, Davies FE, Morgan GJ, et al. Monitoring of residual disease after Campath -1H of refractory CLL. *Blood* 1998; suppl.1:105a.
63. Osterberg A, Dyer MJS, Bunjes J, et al. Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated CLL. *J Clin Oncol* 1997; 15:1567-1574.
64. Kennedy B, Rawstron AC, Evans P, et al. Campath-1H therapy in 29 patients with refractory CLL "True" complete remission is attainable goal. *Blood* 1999; 94: suppl 1:603a.
65. Mellstedt H, Osterberg A, Lundin J, et al. Campath-1H therapy of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1998; 92: suppl 1: 490a.
66. Osterberg A, Fassas AS, Anagnostopulos A, et al. Humanised anti CD52 monoclonal antibody, Campath-1H, as first line treatment in CLL. *Br J Haematol* 1996; 93:151-153.

67. Lundin J, Kimbly 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.
68. Wierda WG, O'Brien S. Immunotherapy of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001; 1:73-83.
69. O'Brien S, Kantarjian H, Thomas DA, et al. Rituximab Dose -Escalation Trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19:2165-2170.
70. Huhn D, Schilling VC, Wilhelm M, et al. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001; 98:1326-1331.
71. Byrd JC, Murphy T, Howard RS, et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2001; 19:2153-2164.
72. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M. Emerging information on the use of rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Seminars in Oncology* 2002; 29:suppl 2, 70-74.
73. Blood and marrow transplantation. The EBMT Handbook. Apperley JF, Gluckman E, Gratwohl A. Eds. Revised Edition 2000.
74. Dreger P, Montserrat E. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002; 16:985-992.
75. Pavletic S, Khouri I, King R, et al. HLA-matched unrelated donor (MUD) bone marrow transplantation for B-cell chronic lymphocytic leukemia (results from the CLL working group , national marrow donor program) *Proc ASCO* 2000; 19:4a.
76. Doney KC, Chauncey T, Appelbaum FR. Allogeneic related donor hematopoietic stem cell transplantation for treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplantation* 2002; 29:817-823.
77. Michallet M, Brand R, Dreger P, et al. Prognostic factors for survival after autologous and allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia (CLL) : The EBMT experience. *Bone Marrow Transplantation* 2001; 27: suppl 1: WP117a.
78. Dreger P, van Biazan A, Brand R, et al. Allogeneic stem cell transplantation (SCT) for chronic lymphocytic leukemia. Using intensity-reduced conditioning. An EBMT survey. *Blood* 2001; 98:743a.
79. Khouri I, Munsell M, Zajsi S, et al. Comparable survival of nonablative and ablative allogeneic transplantation for chronic lymphocytic leukemia. (CLL): The case for early intervention. *Blood* 2000; 96 suppl 1:205a.
80. Dreger P, Döhner H, Emmerich B, et al. A prospective multicenter study on early autologous stem cell transplantation in CLL (CLL3-study): first interim analysis. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25 suppl 1: S9.
81. Provan D, Barlett-Pandite L, Zwicky C, et al. Eradication of polymerase chain reaction - detectable chronic lymphocytic leukemia cells is associated with improved outcome after bone marrow transplantation. *Blood* 88: 2228-2235.
82. Michallet M, Thiebaut A, Dreger P, et al. Peripheral blood stem cell (PBSCT) mobilization and transplantation after fludarabine therapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL): a report of the European Blood and Marrow Transplantation (EBMT) CLL subcommittee on behalf of the EBMT chronic leukemia Working Party (CLWP). *Br J Haematol* 2000; 108:595-601.
83. Dreger P, van Biezen A, Brand R, et al. Prognostic factors for survival after autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia (CLL): The EBMT experience. *Blood* 2000; 96: suppl 1: 482a.
84. Montserrat E, Esteve J, Schimitz N, et al. Autologous stem cell transplantation for CLL: analysis of the impact on overall survival in 107 patients from The International Project for CLL/Transplants. *Blood* 1999; 94:suppl1:197a.
85. Stilgenbauer S, Ritgen M, Bullinger L, et al. Genomic aberrations in the CLL3 trial of the German CLL study group: deletion 11q23 identifies patients with molecular disease persistence after autologous high dose therapy. *Blood* 2001; 98:763a-764a.
86. Lange A, Ritgen M, Brüggemann M, et al. Unmutated VH gene status retains its adverse prognostic influence after autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001; 98:861a.
87. Dreger P, von Neuhoff N, Sonnen R, et al. Feasibility and efficacy of early autologous stem cell transplantation for poor risk CLL. *Blood* 2000; 96:483a.
88. Rodriguez J, Keating JM, O'Brien S, et al. Allogeneic haematopoietic transplantation for Richter's syndrome. *Br J Haematol* 2000; 110:897-899.
89. Cheson BD. Therapy for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: a re-evaluation. *Semin Hematol* 1998; 35:14-21.