



Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı®

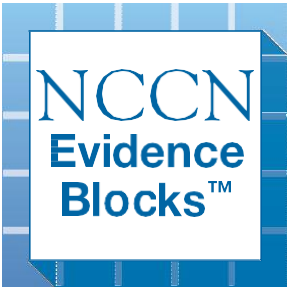
Onkolojide NCCN Klinik Uygulama Kılavuzları (NCCN Kılavuzları®)

Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

Sürüm 4.2020 —2 Ocak 2020

[NCCN.org](https://www.nccn.org)



Devam



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2020

Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma

NCCN Evidence Blocks™

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

*** William G. Wierda, MD, PhD/Chair † ‡**
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

*** John C. Byrd, MD/Vice-Chair ‡ † §**
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Jeremy S. Abramson, MD † ‡
Massachusetts General
Hospital Cancer Center

Syed F. Bilgrami, MD ‡
Yale Cancer Center/
Smilow Cancer Hospital

Greg Bociek, MD, MSc † ‡
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Danielle Brander, MD ‡
Duke Cancer Institute

Jennifer Brown, MD, PhD ‡
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Asher A. Chanan-Khan, MD † ‡
Mayo Clinic Cancer Center

Julio C. Chavez, MD ‡ †
Moffitt Cancer Center

Steve E. Coutre, MD ‡
Stanford Cancer Institute

Randall S. Davis, MD ‡
O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB

Christopher D. Fletcher, MD ‡
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Brian Hill, MD, PhD ‡
Case Comprehensive Cancer Center/University
Hospitals Seidman Cancer Center and
Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Brad S. Kahl, MD ‡
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Manali Kamdar, MD ‡
University of Colorado Cancer Center

Lawrence D. Kaplan, MD ‡
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Nadia Khan, MD †
Fox Chase Cancer Center

Thomas J. Kipps, MD, PhD ‡
UC San Diego Moores Cancer Center

Megan S. Lim, MD, PhD ‡
Abramson Cancer Center
at the University of Pennsylvania

Shuo Ma, MD, PhD †
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Sami Malek, MD ‡
University of Michigan
Rogel Cancer Center

Anthony Mato, MD ‡
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Claudio Mosse, MD, PhD ‡
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Mazyar Shadman, MD, MPH † ‡
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Tanya Siddiqi, MD ‡
City of Hope National Medical Center

Deborah Stephens, DO ‡
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Suchitra Sundaram, MD † ‡
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

Nina Wagner, MD †
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

NCCN
Mary Dwyer, MS
Hema Sundar, PhD

[NCCN Guidelines Panel Disclosures](#)

Continue

§ Bone marrow transplantation
‡ Hematology/Hematology oncology
† Internal medicine
† Medical oncology
‡ Pathology/Hematopathology
* Discussion Writing Committee Member



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2020

Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma

NCCN Evidence Blocks™

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

[NCCN Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Panel Members](#) [NCCN Evidence Blocks Definitions \(EB-1\)](#)

[CLL/SLL Diagnosis \(CSLL-1\)](#)

[CLL/SLL Workup \(CSLL-2\)](#)

[SLL/Localized \(Lugano Stage I\) \(CSLL-3\)](#)

[CLL \(Rai Stages 0–IV\) or SLL \(Lugano Stage II–IV\) \(CSLL-3\)](#)

[CLL/SLL Without Deletion of 17p/TP53 Mutation \(CSLL-4\)](#)

[CLL/SLL With Deletion of 17p/TP53 Mutation \(CSLL-5\)](#)

[Prognostic Information for CLL/SLL \(CSLL-A\)](#)

[CLL/SLL Staging Systems \(CSLL-B\)](#)

[Supportive Care for Patients with CLL/SLL \(CSLL-C\)](#)

[Suggested Treatment Regimens \(CSLL-D\)](#)

[Response Definition After Treatment for CLL/SLL \(CSLL-E\)](#)

[Special Considerations for the Use of Small-Molecule Inhibitors \(CSLL-F\)](#)

[Venetoclax: Recommended TLS Prophylaxis and Monitoring Based on Tumor Burden \(CSLL-G\)](#)

[Histologic Transformation \(Richter's\) and Progression \(HT-1\)](#)

[Use of Immunophenotyping/Genetic Testing in Differential Diagnosis of Mature B-Cell and NK/T-Cell Neoplasms \(See NCCN Guidelines for B-Cell Lymphomas\)](#)

Clinical Trials: NCCN believes that the best management for any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

To find clinical trials online at NCCN Member Institutions, [click here: nccn.org/clinical_trials/member_institutions.aspx](#).

NCCN Categories of Evidence and Consensus: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

See [NCCN Categories of Evidence and Consensus](#).

NCCN Categories of Preference: All recommendations are considered appropriate.

See [NCCN Categories of Preference](#).

NCCN Guidelines for Patients®
available at www.nccn.org/patients

The NCCN Guidelines® are a statement of evidence and consensus of the authors regarding their views of currently accepted approaches to treatment. Any clinician seeking to apply or consult the NCCN Guidelines is expected to use independent medical judgment in the context of individual clinical circumstances to determine any patient's care or treatment. The National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) makes no representations or warranties of any kind regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way. The NCCN Evidence Blocks™ and NCCN Guidelines are copyrighted by National Comprehensive Cancer Network®. All rights reserved. The NCCN Evidence Blocks™, NCCN Guidelines, and the illustrations herein may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN. ©2020.



Ulusal
Kapsamlı
Kanser
Ağı

NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

[NCCN Kılavuzları İndeksi](#)
[İçindekiler](#)
[Tartışma](#)

NCCN KANIT BLOKLARI KATEGORİLERİ VE TANIMLARI

5					
4					
3					
2					
1					

E = Rejimin/Ajanın Etkinliği
S = Rejimin/Ajanın Güvenliği
Q = Kanıt Kalitesi
C = Kanıt Tutarlılığı
A = Rejimin/Ajanın Karşılanabilirliği

5					
4					
3					
2					
1					

Örnek Kanıt Bloğu

5

E = 4
S = 4
Q = 3
C = 4
A = 3

Rejimin/Ajanın Etkinliği

5	Son derece etkili: İyileşme olasılığı vardır ve genellikle uzun süreli sağkalım avantajı sağlar
4	Çok etkili: İyileşme olasılığı vardır, ancak bazen uzun süreli sağkalım avantajı sağlar
3	Orta derecede etkili: Sağkalım üzerinde ılımlı etki, ancak genellikle hastalığın kontrolünü sağlar
2	Minimal etkili: Sağkalım üzerinde etkisi yoktur veya bilinmeyen bir etkisi vardır, ancak bazen hastalığın kontrolünü sağlar
1	Palyatif: Yalnızca semptomatik fayda sağlar

Rejimin/Ajanın Güvenliği

5	Genellikle belirgin toksisite yoktur: Yaygın olmayan veya minimal toksisite; günlük yaşam aktivitelerine (GYA) etki yok
4	Bazen toksik: Nadiren belirgin toksisiteler veya düşük dereceli toksisiteler; GYA'lara çok az etkisi var
3	Hafif toksik: GYA'ları etkileyen hafif toksisite
2	Orta derecede toksik: Belirgin toksisiteler sıklıkla görülür, ancak hayatı tehdit edici/ölümcül toksisite nadirdir; GYA'lara etkisi sıktır
1	Yüksek derecede toksik: Belirgin toksisiteler veya hayatı tehdit edici/ölümcül toksisite sıklıkla görülür; GYA'lara etkisi olağan ve şiddetlidir

Not: Belirgin kronik veya uzun süreli toksisiteler için skor 1 puan azalır

Kanıt Kalitesi

5	Yüksek kalite: Çok sayıda iyi tasarlanmış randomize çalışma ve/veya metaanaliz
4	İyi kalite: Bir veya daha fazla iyi tasarlanmış randomize çalışma
3	Orta kalite: Düşük kaliteli randomize çalışma(lar) veya iyi tasarlanmış randomize olmayan çalışma(lar)
2	Düşük kalite: Olgu sunumları veya kapsamlı klinik deneyim
1	Kalitesiz: Kanıt yok veya çok az

Kanıt Tutarlılığı

5	Son derece tutarlı: Benzer sonuçlara sahip çok sayıda çalışma
4	Temel olarak tutarlı: Sonuçta bazı değişkenlikleri olan çok sayıda çalışma
3	Tutarlı olabilir: Randomize olsun ya da olmasın, sonuçta bazı değişkenlikleri olan az sayıda çalışma veya yalnızca az sayıda hastayla yapılan çalışmalar
2	Tutarsız: Kalite çalışmaları arasındaki sonuç yönünden belirgin farklılıklar
1	Sadece anekdotsal kanıtlar: Anekdotsal deneyime dayalı insanlardaki kanıtlar

Rejimin/Ajanın Karşılanabilirliği (ilaç maliyeti, destek tedavisi, infüzyonlar, toksisite takibi, toksisitenin yönetimi dahil)

5	Çok ucuz
4	Ucuz
3	Orta derecede pahalı
2	Pahalı
1	Çok pahalı

EB 1



Ulusal
Kapsamlı
Kanser
Ağı

NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

[NCCN Kılavuzları İndeksi](#)

[İçindekiler](#)

[Tartışma](#)

TANI^a

TEMEL NOKTALAR:

Eğer tanı lenf nodu veya kemik iliği biyopsisi ile konulmuşsa, tümörü temsil eden en az bir parafin bloğu olan tüm kesitlerin hematoatolojik incelemesi.

• KLL/SLL tanısı için yeterli kanın akış sitometrisi (genellikle biyopsi gerekli değildir)

• KLL tanısı için periferik kanda $\geq 5 \times 10^9/L$ monoklonal B lenfositleri bulunması gerekir

• B hücrelerinin klonalitesi akış sitometrisi ile doğrulanmalıdır

• Hücre yüzey belirteçleri kullanılarak (^{b,c} kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10) akış sitometrisi ile tanı koymak için yeterli immünofenotipleme; eğer tanı koymak için akış kullanılıyorsa, siklin D1 için sitospin veya t(11;14); t(11q;v) için floresan in situ hibridizasyon (FISH). Mantle hücreli lenfomadan (MCL) ayırt etmek için CD200 yararlı olabilir.

• SLL tanısı için periferik kanda $\geq 5 \times 10^9/L$ monoklonal B lenfositleri ile birlikte lenfadenopati ve/veya splenomegali bulunması gerekir

• SLL tanısı, lenf nodu biyopsisinin histopatolojik değerlendirmesi ile doğrulanmalıdır

• Akış sitometrisi ile tanı konulamazsa, lenf nodu biyopsisi ile devam edin. Eğer konsültasyon materyali tanısız değilse, biyopsi ile kemik iliği aspire edilir. Tek başına ince iğne aspirasyonu veya çekirdek biyopsisi, lenfomanın ilk tanısı için genellikle uygun değildir. Bazı durumlarda, bir lenf nodu eksizyonel veya insizyonel biyopsi için kolayca erişilebilir olmadığında, ayırıcı tanı için uygun yardımcı tekniklerle (yani immünohistokimya [IHC], akış sitometrisi) birlikte çekirdek biyopsi ve ince iğne aspirasyonu biyopsilerinin bir kombinasyonu yeterli olabilir.

• IHC:^b CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, siklin D1 ile tanı koymak için yeterli immünofenotipleme. MCL'den ayırmada LEF1 faydalı olabilir.

• Mutlak monoklonal B lenfosit sayısı^c

PROGNOSTİK VE/VEYA TEDAVİ TAYİNİ İÇİN BİLGİLENDİRME AMAÇLI:^d

• +12; del(11q); del(13q); del(17p)'i saptamak için FISH

• TP53 dizileme

• Kompleks karyotip için CpG uyarımlı metafaz karyotipi

• IGHV mutasyon durumunu tespit etmek için moleküler analiz^e

^a KLL = kronik lenfositik lösemi; SLL = küçük lenfositik lenfoma

B-hücreli pro-lenfositik lösemi (B-PLL) tanısı konulan olgular bu kılavuzun dışında tutulmuştur.

^b Tipik immünofenotip: CD5+, CD23+, CD43+/-, CD10-, CD19+, CD20 soluk, slg soluk+, ve siklin D1-. Not: Bazı olgular slg parlak+, CD23- veya soluk, ve bazı MCL'ler CD23+ olabilir; t(11;14) için siklin D1 immünohistokimya veya FISH tüm olgularda düşünülmeli ve atipik immünofenotipli olgularda yapılmalıdır.

(örn., CD23 soluk veya negatif, CD20 parlak, slg parlak).

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlar hakkında daha fazla bilgi için bkz. sayfa EB-1.

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik deneme olduğuna inanmaktadır. Klinik denemelere katılım özellikle teşvik edilmektedir.

^c Adenopati veya lenfoproliferatif bozukluğun diğer klinik özelliklerinin yokluğunda 3 aydan fazla devam eden mutlak monoklonal B lenfosit sayısı $<5000/mm^3$ MBL'dir. Aynı fenotipteki hücreler reaktif lenf nodlarında görülebilir, bu nedenle SLL tanısı, sadece lenf nodu mimarisinin efasmanı (silinmesi) görüldüğünde konulmalıdır.

^d Bkz. KLL/SLL için Prognostik Bilgiler (KSLL-A).

^e Mevcut değilse, akış sitometrisi, metilasyon veya immünohistokimya yoluyla CD38, CD49d ve ZAP-70 ekspresyonunun belirlenmesi, IGHV mutasyon durumu için yedek belirteçler olarak elde edilebilir. Bu belirteçlerin değerlendirilmesi zor olabilir ve klinik araştırma ortamının dışında önerilmemektedir. IGHV mutasyon durumu akış sitometrisine tercih edilir.

KLL/SLL

[Bkz. Tetkik \(KSLL-2\)](#)

Monoklonal B hücreli lenfositoz (MBL)
Mutlak monoklonal B-
lenfosit sayısı $<5 \times 10^9/L$

- Tüm lenf nodları <1.5 cm
- Anemi yok
- Trombositopeni yok
- Organomegali yok
- Genel semptom yok

→ Gözlem

KSLL-1



NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

TETKİK

TEMEL NOKTALAR:

- Karaciğer ve dalak boyutunun ölçülmesi dahil öykü ve fizik muayene
- Performans durumu
- B semptomları
- Ayırıcı CBC (tam kan sayımı)
- Kapsamlı metabolik panel

BELİRLİ DURUMLARDA FAYDALI:

- Kantitatif immüoglobulinler
- Retikülosit sayısı, haptoglobin ve direkt Coombs testi
- Klinik olarak endike ise, tanı kalitesinde kontrastlı göğüs/abdomen/pelvik BT ^f
- Beta-2 mikroglobulin
- Laktat dehidrojenaz (LDH)
- Ürik asit
- Tek taraflı kemik iliği aspiratı + biyopsi^g
- Tedavi planlanmıyorsa hepatit B^h veya C testi
- Antrasiklin veya antrasenedion bazlı rejim endike ise, çoklu geçişli alım (MUGA) taraması/ekokardiyogram
- Sistemik tedavi veya RT planlanıyorsa, doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi
- Doğurganlık konularının ve sperm bankacılığının tartışılması
- Histolojik dönüşümden şüpheleniliyorsa, nodal biyopsiye yönlendirmek için PET/BT taraması..

[Bkz. HT-1.](#)

[SLL/Lokalize \(Lugano Evre I\)](#)
[\(Bkz. KSLL-3\)](#)

[KLL \(Rai Evreleri 0–IV\)](#)
[ve](#)
[SLL \(Lugano Evre II–IV\)](#)
[\(Bkz. KSLL-3\)](#)

^f Klinik deneylerin dışında, BT taramaları tanı, izlem, tedavi yanıtının veya progresyonun rutin izlemi için gerekli değildir. BT taramaları, kitlesel hastalık semptomlarının değerlendirilmesi veya venetoklaks başlamadan önce TLS riskinin değerlendirilmesi için gerekebilir.

^g Bağışıklık aracılı veya hastalık ilişkili sitopeni tanısı için bilgilendirici olabilir.

^h Hepatit B testi, tedavi sırasında reaktivasyon riski nedeniyle endikedir (örn., immünoterapi, kemoimmünoterapi, kemoterapi, hedefe yönelik tedavi). [Bkz. Tedavi ve Viral Reaktivasyon \(KSLL-C 1 of 4\)](#). Test, risk faktörü olmayan bir hasta için hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve çekirdek antikoru içerir. Risk faktörleri veya daha önce hepatit B öyküsü olan hastalar için e-antijen ekleyin. Pozitifse, viral yükü kontrol edin ve gastroenteroloğa danışın.

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlar hakkında daha fazla bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.



Ulusal
Kapsamlı
Kanser
Ağı

NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

[NCCN Kılavuzları İndeksi](#)

[İçindekiler](#)

[Tartışma](#)

PREZENTASYONİ

SLL/Lokalize
(Lugano^j Evre I)

Lokorejyonel RT
(24–30 Gy)^k
(endike ise)

Gözlemleyin

KLL
(Rai Evreleriⁱ
0–IV)
or
SLL

SLL

KLL
Rai Düşük (0)
ve Orta (I–II)
riski

(Lugano
Evreleri II–IV)

KLL
Rai Yüksek
(III–IV) riski

Tedavi endikasyonları için
değerlendirin:^l

- Klinik deney için uygun
- Belirgin hastalıkla ilişkili semptomlar:
 - Yorgunluk (şiddetli)
 - Gece terlemeleri
 - Kilo kaybı
 - Enfeksiyonsuz ateş
- Tehdit edici hedef organ fonksiyonu
- Progresif kitleli hastalık (kostal sınırın altında dalak > 6 cm, lenf nodları > 10 cm)

Endikasyon
yok

Endikasyon
var

- Progresif anemi
- Progresif trombositopeni^m
- Steroid refrakter otoimmün sitopeniler
- Progresif sitopeniⁿ

KLL'nin histolojik dönüşümü
veya histolojik progresyonu

Bkz. [HT-1](#)

Tümör lizis sendromu için
profilaksiyi düşünün ([Bkz. CSLI-C](#))
Bkz. monoklonal antikor ve viral
reaktivasyon ([CSLI-C](#))

- Yeniden değerlendirin
 - del(17p) için FISH
 - TP53 mutasyon durumu
 - Cpg uyarımı karyotip

- IGHV mutasyon durumu (daha önce yapılmadıysa)^o
- Uygun görülürse görüntüleme

[17p/TP53 Mutasyon
Delesyonsuz KLL/SLI](#)
(Bkz. [KSLL-4](#))

[17p/TP53 Mutasyon
Delesyonlu KLL/SLI](#) (Bkz. [KSLL-5](#))

^l Bkz. [KLL/SLL Hastaları için Destek Tedavisi \(KSLL-C\)](#).

^j Bkz. [Rai ve Binet Sınıflandırma Sistemleri \(KSLL-B 1 of 2\)](#) ve [Ann Arbor Evreleme Sistemi Lugano Modifikasyonu \(KSLL-B 2 of 2\)](#).

^k Doz 1.5–2.0 Gy/fraksiyonda verilir. Ek detaylar için bkz. [B-Hücreli Lenfomalar için NCCN Kılavuzları, Radyasyon Tedavisinin Prensipleri](#).

^l Tek başına mutlak lenfosit sayısı veya lökositlerle ilgili semptomlar tedavi için bir endikasyon değildir. Lökostaz, KLL hastalarında nadiren görülür.

^m >100.000 hücre/mm³ trombosit sayısı tipik olarak klinik riskle ilişkili değildir.

ⁿ Hafif, stabil sitopenili (ANC <1000/μL, Hgb <11 g/dL, veya trombosit <100,000/μL) seçilmiş bazı hastalar gözlemle takip edilmeye devam edilebilir.

^o Kemoimmünoterapi ile tedavi düşünülüğünde yeniden değerlendirin.

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.



Ulusal
Kapsamlı
Kanser
Ağı

NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

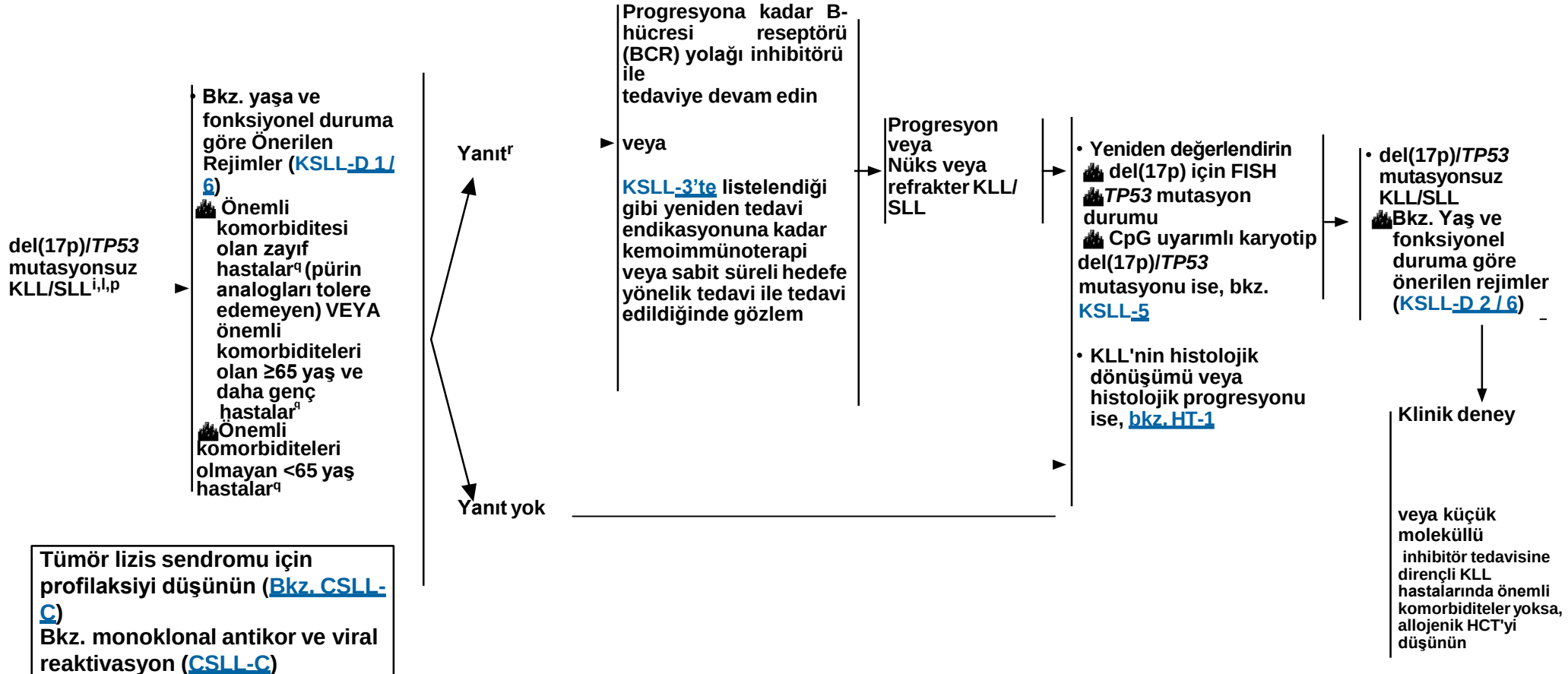
NCCN Kanıt Blokları™

[NCCN Kılavuzları İndeksi](#)
[İçindekiler](#)
[Tartışma](#)

17P/TP53 MUTASYON DELESYONSUZ KLL/SLL

BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ İ TEDAVİYE YANIT

NÜKS/REFRAKTE R TEDAVİⁱ



ⁱ [Bkz. KLL/SLL Hastaları için Destek Tedavisi \(KSLL-C\).](#)

^l Tek başına mutlak lenfosit sayısı veya lökostatla ilgili semptomlar tedavi için bir endikasyon değildir. Lökostaz, KLL hastalarında nadiren görülür.

^p Geleneksel tedavi ile tedavi edilemezlik göz önüne alındığında, birinci basamak tedavi olarak klinik deneye dahil etmeyi düşünün.

^q ElSawy M, Storer BE, Pulsipher MA, et al. Hematopoietik hücre transplantasyonuna özgü komorbidite indeksinin allojenik hematopoietik hücre transplantasyonu alıcıları arasındaki prognostik değerinin çok merkezli validasyonu. Br J Haematol 2015;170:574-583.

^r [Bkz. KLL/SLL Tedavisinden Sonraki Yanıt Tanımı \(KSLL-E\).](#)

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.



Ulusal
Kapsamlı
Kanser
Ağı

NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

[NCCN Kılavuzları İndeksi](#)
[İçindekiler](#)
[Tartışma](#)

17P/TP53 MUTASYON DELESYONLU KLL/SLL

BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ

TEDAVİYE YANIT

NÜKS/ REFRAKTER TEDAVİ

Tümör lizis sendromu için
profilaksiyi düşünün ([Bkz. CSLL-C](#))
Bkz. monoklonal antikor ve viral
reaktivasyon ([CSLL-C](#))

del(17p)/TP53
mutasyonlu
KLL/SLL^{i,k,t,u}

- Klinik deney
del (17p)/TP53 mutasyonu
kemoimmünoterapide
düşük yanıt oranları ile
ilişkilidir
- Bkz. Önerilen rejimler
([KSLL-D 3 of 6](#))

Yanıt^{r,s}

Yanıt yok

Progresyona kadar BCR
yolağı inhibitörü ile
tedaviye devam edin veya
Sabit süreli hedefe yönelik
tedavi ile tedavi edilmişse
gözlemleyin

Progresyon
veya Nüks/
refrakter
KLL/SLL

Klinik deney
veya
Küçük moleküllü inhibitör
tedavisine dirençli KLL
hastalarında önemli
komorbiditeler yoksa,
allojenik HCT'yi düşünün
veya
Bkz. Önerilen
Nüks/Refrakter Rejimler
([KSLL-D 3 / 6](#))
KLL'nin histolojik
dönüşümü veya histolojik
progresyonu
ise, [bkz. HT-1](#).

ⁱ Bkz. KLL/SLL Hastaları için Destek Tedavisi ([KSLL-C](#)).

^k Tek başına mutlak lenfosit sayısı veya lökostatla ilgili semptomlar tedavi için bir endikasyon değildir. Lökostaz, KLL hastalarında nadiren görülür.

^q ElSawy M, Storer BE, Pulsipher MA, ve diğ. Hematopoietik hücre transplantasyonuna özgü komorbidite indeksinin allojenik hematopoietik hücre transplantasyonu alıcıları arasındaki prognostik değerinin çok merkezli validasyonu. Br J Haematol 2015;170,574-583.

^r Bkz. CLL/SLL Tedavisinden Sonraki Yanıt Tanımı ([KSLL-E](#)).

^s BTK inhibitörü tedavisi ile veya sonrasında remisyon sağlanan kompleks karyotipi (≥3 anormallikleri) olan hastalar için, allojenik HCT'yi tartışmayı düşünün, ancak mevcut veriler bunu son derece etkili olarak desteklememektedir (Jaglowksi et al. Br J Haematol 2012;159:82-87).

^t CPG uyarımlı karyotip, özellikle Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitör tedavisi için yüksek riskli hastaları tanımlamada yararlıdır.

^u Düşük del17p-pozitif hücre yüzdesi olan hastalar, yanlış pozitif sonuç olasılığı nedeniyle tekrar test edilmelidir.

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.



NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

KLL/SLL'NİN PROGNOTİK BİLGİSİ ^a

Akış Sitometrisi ile TP53 ve İmmüoglobulin Ağır Zincir Değişken (IGHV) Bölgesi Gen Mutasyonu ve İkameler

	Uygun	Uygun değil
DNA dizileme^b		
TP53	Vahşi (yabani) tip	Mutasyona uğramış
IGHV	>%2 mutasyon	≤%2 mutasyon
Akış sitometrisi ^c		
CD38	<%30	≥%30
Zap70	<%20	≥%20
CD49d	<%30	≥%30

Fazlar Arası Sitogenetik (FISH)^d

Uygun değil	Nötr	Favorable
del(11q) del(17p)	Normal +12	del(13q) (tek bir anormallik olarak)

Kompleks Karyotip ^e

Uygun değil
karyotipte birden fazla hücrede ≥3 ilişkisiz kromozom anormallikleri

^a Bu tablo, tedavi gören hastalarda sağkalım ve progresyona kadar geçen süre için yararlı prognostik bilgiler sağlamaktadır.

^b VH3-21'i içeren IGHV yeniden düzenlemeleri mutasyona uğramış olsa bile kötü bir prognoz taşır. TP53 mutasyon durumu da FISH'e ek prognostik bilgi sağlar.

^c IGHV mutasyon durumu akış sitometrisine tercih edilir. Akış sitometrisi belirteçleri, IGHV mutasyon durumu için ikame belirteçler olabilir. Mevcut değilse, akış sitometrisi ile CD38, CD49d ve ZAP-70 ekspresyonunun belirlenmesi, IGHV mutasyon durumu için bir ikame olarak kullanılabilir. Bu belirteçlerin değerlendirilmesi zor olabilir ve klinik deney dışında önerilmemektedir.

^d FISH tarafından tanımlanan anormal hücrelerin yüzdesini tanımlayan resmi çalışmalar devam etmekle birlikte, %10'dan daha az popülasyonun tabloda da belirtildiği üzere klinik etkiye sahip olmadığı görülmektedir. del (11q) ve/veya del (17p) varlığı, kemoterapi ve kemoimmünoterapi yaklaşımlarıyla kısa progresyonsuz sağkalım [progression-free survival (PFS)] ile ilişkilidir.

^e Kompleks karyotip, uyarılmış KLL hücrelerinin geleneksel karyotipleme sonuçlarına dayanmaktadır.

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa EB-1.

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleştirileceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.



NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

KLL EVRELEME SİSTEMLERİ

Rai Sistemi^a

Evre	Tanım	Modifiye Risk Durumu
0	Lenfositoz, kanda lenfositler $>5 \times 10^9/L$ klonal B hücreleri ve kemik iliğinde $>\%40$ lenfosit	Düşük
I	Genişlemiş nod(lar) ile Evre 0	Orta
II	Splenomegali, hepatomegali veya her ikisi ile Evre 0–I	Orta
III ^c	Hemoglobin $<11,0$ g/dL veya hematokrit $<\%33$ ile Evre 0–II	Yüksek
IV ^c	Trombositler $<100.000/mcL$ ile Evre 0–III	Yüksek

Binet Sistemi^b

Evre	Tanım
A	Hemoglobin ≥ 10 g/dL ve Trombositler $\geq 100.000/mm^3$ ve <3 genişlemiş alan
B	Hemoglobin ≥ 10 g/dL ve Trombositler $\geq 100.000/mm^3$ ve ≥ 3 genişlemiş alan
C ^c	Hemoglobin <10 g/dL ve/veya Trombositler $<100.000/mm^3$ ve herhangi bir sayıda genişlemiş alan

^a Bu araştırma ilk olarak "Blood"da yayınlanmıştır. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP ve diğ. Kronik lenfositik löseminin klinik evrelemesi. Blood 1975; 46 (2): 219-234. (c) Amerikan Hematoloji Derneği.

^b Binet JL, Auquier A, Dighiero G, ve diğ.'den. Çok değişkenli sağkalım analizinden türetilen kronik lenfositik löseminin yeni bir prognostik sınıflandırması. Cancer 1981;48:198-206.

^c İmmün aracılı sitopeniler bu evre tanımlarının temelini oluşturmaz.

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleştirileceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.

[Devam](#)



NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

SLL EVRELEME SİSTEMİ

Ann Arbor Evreleme Sisteminin Lugano Modifikasyonu^d
(primer nodal lenfomalar için)

<u>Evre^e</u>	<u>Tutulum^g</u>	<u>Ekstranodal (E) Durum</u>
<i>Sınırlı</i>		
Evre I	Bir nod veya bitişik nodlar grubu	Nodal tutulumu olmayan tekli ekstranodal lezyonlar
Evre II	Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla nodal grup	Sınırlı komşuluklu ekstranodal tutulum ve nodal uzantı ile Evre I veya II
Evre II kitlesel^f	Yukarıdaki gibi evre II ile "Kitlesel" hastalık	Uygulanamaz
<i>İleri</i>		
Evre III^h	Diyaframın her iki yanında nodlar	Uygulanamaz
	Dalak tutulumu ile diyaframın üstünde nodlar	
Evre IV^h	Ek komşuluksuz ekstra lenfatik tutulum	Uygulanamaz

İzinle yeniden basılmıştır. © 2014 Amerikan Klinik Onkoloji Derneği. Tüm hakları Saklıdır. Cheson B, Fisher R, Barrington S, ve diğ. Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfoma'nın İlk Değerlendirmesi, Evrelemesi ve Yanıt Değerlendirmesi için Öneriler - Lugano Sınıflandırması. J Clin Oncol 2014;32:3059-3068.

^d Hastalığın kapsamı, tutan lenfomalar için PET/BT ve tutmayan histolojiler için BT ile belirlenir.

^e A'ya karşı B'nin kategorizasyonu Ann Arbor Evreleme Sisteminin Lugano Modifikasyonu'ndan kaldırılmıştır.

^f Kitlesel hastalıklı Evre II'nin sınırlı mı yoksa ileri hastalık olarak mı tedavi edileceği histoloji ve bir takım prognostik faktörlerle belirlenebilir.

^g Not: Bademcikler, Waldeyer halkası ve dalak nodal doku olarak kabul edilir.

^h İmmün aracılı sitopeniler bu evre tanımlarının temelini oluşturmaz.

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.



NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

KLL/SLL'Lİ HASTALAR İÇİN DESTEK TEDAVİSİ

Anti-enfektif Profilaksi

- Purin analogu veya bendamustin bazlı kemoimmünoterapi ve/veya alemtuzumab alan hastalar için tedavi sırasında ve sonrasında (tolere edilirse) önerilir.
- Asiklovir veya muadili ile herpes virüs profilaksisi
- Sülfametoksazol/trimetoprim veya muadili ile pnömosistis jiroveci pnömoni (PJP) profilaksisi
- Yüksek riskli hastalar için Hepatit B virüsü (HBV) ve sitomegalovirüs (CMV) profilaksisi ve izlem önerilir. Aşağıdaki Tedavi ve Viral Reaktivasyon'a bkz.

Tedavi ve Viral Reaktivasyon

Hepatit B virüsü (HBV):

- Anti-CD20 antikor tedavisi alan tüm hastalar için Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve Hepatit B çekirdek antikor (HBcAb) testi
- Yalnızca tarama testlerinden biri pozitifse PCR ve yüzey antikor ile kantitatif hepatit B viral yük
- Not: IV immünoglobulin (IVIG) alan hastalar, IVIG tedavisinin bir sonucu olarak HBcAb pozitif olabilir.
- HBsAg pozitif olan ve tedavi gören tüm hastalara entekavir ile profilaktik antiviral tedavi önerilir. Aktif hastalık (PCR+) varsa, profilaktik tedavi değil tedavi/yönetim olarak kabul edilir. HBcAb pozitifliği durumlarında, profilaktik antiviral tedavi tercih edilir, bununla birlikte, eşzamanlı bir yüksek seviye hepatit B yüzey antikor varsa, bu hastalar seri hepatit B viral yük ile izlenebilir.
- Entekavir tercih edilir (Huang YH, ve diğ. J Clin Oncol 2013;31:2765-2772; Huang H, ve diğ. JAMA 2014;312:2521-2530.)
- Direnç gelişimi risklerinden dolayı lamivudinden kaçının.
- Adefovir, telbivudin ve tenofovir de dahil olmak üzere diğer antiviraller, kanıtlanmış aktif tedavilerdir ve kabul edilebilir alternatiflerdir.

Tedavi ve Viral Reaktivasyon (devamı)

- Hepatit B viral yükünü tedavi boyunca ayda ve sonrasında her 3 ayda bir bir PCR ile takip edin.
- Viral yük sürekli olarak saptanamıyorsa, tedavi profilaktik olarak kabul edilir.
- Viral yük düşmezse veya daha önce tespit edilemeyen PCR pozitif hale gelirse, hepatoloğa danışın ve anti-CD20 antikor tedavisini kesin.
- Onkolojik tedavi bittikten sonra 12 ay kadar profilaksiye devam edin.
- Aktif HBV'li hastada tedavi süresi için hepatoloğa danışın.
- Hepatit C virüsü (HCV):
- Büyük epidemiyoloji çalışmalarından, moleküler biyoloji araştırmalarından ve klinik gözlemden elde edilen yeni kanıtlar, HCV ve B-hücresi NHL'nin ilişkili olduğunu desteklemektedir. Genotip 1 HCV'nin kronik taşıyıcıları için yakın zamanda onaylanmış doğrudan etkili antiviral (DAA) ajanlar, yüksek oranda sürekli viral yanıtlar göstermiştir.
- Düşük dereceli B hücreli NHL
- Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği'ne göre, DAA ile kombine tedavi, bu tedavi lenfoma gerilemesine neden olabileceğinden HCV genotipi 1'li asemptomatik hastalarda düşünülmelidir.
- CMV reaktivasyonu:
- Klinisyenler, fludarabin bazlı kemoimmünoterapi, idelalisib veya alemtuzumab alan hastalarda yüksek sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonu riskinin farkında olmalıdır. Uygun tarama için mevcut öneriler tartışmalıdır. CMV viremi, en az 2-3 haftada bir polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kantitasyonu ile ölçülmelidir. Bazı klinisyenler viremi varsa öncelikle gansiklovir (oral veya IV) kullanırken, diğerleri gansiklovir'i sadece viral yük yükseliyorsa kullanırlar. Bir enfeksiyöz hastalık uzmanına danışmak gerekebilir.
- John Cunningham (JC) virüsü:
- Tedavi gören hastalarda JC virüsüne bağlı progresif multifokal lökoensefalopati görülebilir.

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa EB-1.

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleştirileceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.



NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

KLL/SLL'Lİ HASTALAR İÇİN DESTEK TEDAVİSİ

Tümör Lizis Sendromu (TLS)

• TLS'nin laboratuvar özellikleri:

- 🏠 Yüksek potasyum
- 🏠 Yüksek ürik asit
- 🏠 Yüksek fosfor
- 🏠 Düşük kalsiyum
- 🏠 Yüksek LDH

• TLS Semptomları:

- 🏠 Bulantı ve kusma, nefes darlığı, düzensiz kalp atışı, idrar bulanıklığı, letarji ve/veya eklem rahatsızlığı.

• TLS özellikleri

- 🏠 Aşağıdaki risk faktörlerine sahip hastalar için TLS profilaksisini düşünün:
 - ◇ Venetoklaks ([Bkz. KSLL-G](#)), kemoimmünoterapi, lenalidomid ve obinutuzumab ile tedavi gören hastalar
 - ◇ Küçük molekülü inhibitör tedavisinden sonra progresif hastalık
 - ◇ Büyük lenf nodları
 - ◇ Spontan TLS
 - ◇ Yüksek beyaz kan hücresi sayısı (WBC)
 - ◇ Önceden var olan yüksek ürik asit
 - ◇ Böbrek hastalığı veya tümör tarafından böbrek tutulumu

• TLS'nin tedavisi:

- 🏠 TLS, öngörülürse ve kemoterapi öncesi tedavi başlanırsa en iyi şekilde yönetilir.

🏠 Tedavinin en önemli öğeleri şunları içerir:

- ◇ Titiz hidrasyon
- ◇ Hiperürisemi yönetimi
- ◇ Elektrolitlerin sık sık takibi ve agresif düzeltme (temel)

🏠 Hiperürisemi için birinci basamak ve tekrar tedavi sırasında

- ◇ Kemoterapiden 2-3 gün önce başlanan ve 10-14 gün boyunca devam eden allopurinol veya febüksostat veya Aşağıdaki risk faktörlerinden herhangi birine sahip hastalar için rasburikaz endikedir (3-6 mg'lık dozlar genellikle etkilidir.^a Bir rasburikaz dozu sıklıkla yeterlidir. Yeniden dozlama bireyselleştirilmelidir):
 - Büyük kiteli bir hastada tedaviye acilen başlanması gerekir
 - Yeterli hidrasyonun zor veya imkansız olabileceği durumlar
 - Akut böbrek yetmezliği

- 🏠 TLS tedavi edilmezse, progresyonu akut böbrek yetmezliğine, kardiyak aritmilere, nöbetlere, kas kontrolünün kaybına ve ölüme neden olabilir.

^a Sabit dozda rasburikazın yetişkin hastalarda çok etkili olduğunu destekleyen veriler mevcuttur.

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleştirileceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.



NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

KLL/SLL'Lİ HASTALAR İÇİN DESTEK TEDAVİSİ

Otoimmün Sitopeniler

- Otoimmün hemolitik anemi (AIHA): Retikülosit sayısı, haptogloblin ve direkt antiglobulin testi (DAT) ile tanı Fludarabin ile tedavi ortamında gelişen AIHA: Durdurun, tedavi edin ve daha sonra fludarabinden kaçının
- İmmün trombositopenik purpura (ITP): Düşük trombositlerin nedeni açısından kemik iliğini değerlendirin
- Saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA): Parvovirüs B19, herpes virüs ve ilaç etkileri açısından kemik iliği değerlendirmesi ve testini düşünün
- Tedavi: Kortikosteroidler, rituksimab, IVIG, siklosporin A, splenektomi, eltrombopag veya romiplostim (ITP)

Kan Ürünleri Desteği

- Kurumsal veya yayınlanmış standartlara transfüzyon yapın.
- Transfüzyona bağlı graft-versus-host hastalığından (GVHD) kaçınmak için tüm kan ürünlerini ışınlayın.

Kanser taraması

- Meme, servikal, kolon ve prostat kanserleri için standart tarama kılavuzlarına sıkı bir şekilde uyulmalıdır.

Melanom Dışı Cilt Kanseri

- KLL/SLL hastalarında melanom dışı cilt kanseri gelişme riski daha yüksektir.
- Risk faktörleri arasında Kafkasyalılar ve genç yaşta yoğun güneş maruziyeti öyküsü vardır.
- Yıllık dermatolojik cilt taraması önerilir.

Monoklonal Antikor Tedavisinin Nadir Komplikasyonları

- Paraneoplastik pemfigus, Stevens-Johnson sendromu, likenoid dermatit, vezikülobüllöz dermatit ve toksik epidermal nekroliz de dahil olmak üzere mukokutanöz reaksiyonlar gibi nadir komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu komplikasyonların tedavisi için bir dermatoloğa danışılması önerilir. Bu tür durumlarda aynı monoklonal antikorla yeniden mücadele önerilmez. Alternatif CD20 antikorları ile yeniden mücadelenin aynı nüks riski teşkil edip etmediği kesin değildir.

Rituksimab Hızlı İnfüzyon ve Subkütan Uygulama

- Önceki rituksimab siklusunda ciddi infüzyon reaksiyonları yaşanmadıysa, 90 dakika üzerinden hızlı infüzyon yapılabilir.
- Subkütan kullanım için rituksimab ve hiyaluronidaz insan enjeksiyonu, intravenöz yoldan en az tam bir rituksimab ürün dozu alan hastalarda kullanılabilir.

Nüks Sinopulmoner Enfeksiyonlar (IV antibiyotik veya hastaneye yatış gerektiren)

- Uygun görülürse antimikrobiyaller
- <500 mg/dL ise serum IgG'yi değerlendirin Aylık 0,3–0,5 g/kg IVIG başlayın Yaklaşık 500 mg/dL'lik en alt seviyeyi korumak için doz/aralığı ayarlayın

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleştirileceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle

[Devam](#)

KSLL-C
2 / 4



Ulusal
Kapsamlı
Kanser
Ağı

NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

[NCCN Kılavuzları İndeksi](#)
[İçindekiler](#)
[Tartışma](#)

KLL/SLL'Lİ HASTALAR İÇİN DESTEK TEDAVİSİ

Tromboproflaksi

- Lenalidomid alan hastalarda tromboembolik olayların önlenmesi için önerilir:
 - Trombosit sayısı $50 \times 10^{12}/L$ 'nin üzerinde ise günlük 81 mg oral aspirin
 - Halihazırda varfarin gibi antikoagülan kullanan hastalarda aspirine ihtiyaç yoktur
- Yukarıdakilerin, lenalidomid ile ilgili önerilerin sadece multipl miyelomlu hastalar için geçerli olduğu [Kanser İlişkili Venöz Tromboembolik Hastalık için NCCN Kılavuzların'dan](#) farklı olabileceğini unutmayın

Tümör Alevlenme Reaksiyonları

- Lenalidomid alan hastalarda tümör alevlenme yönetimi önerilir
- Tümör alevlenme reaksiyonları:
 - Tedavi başlangıcı ile ortaya çıkan lokal enflamasyon bulguları ile ağırlı lenf nodu büyümesi veya lenf nodu büyümesi dalak büyümesi, düşük dereceli ateş ve/veya döküntü ile de ilişkili olabilir
- Tedavi:
 - Steroidler (örn. 5-10 gün boyunca günde 25–50 mg oral prednizon)
 - Döküntü ve kaşıntı için antihistaminikler (günde bir kez 10 mg oral setirizin veya günde 10 mg oral loratadin)
- Profilaksi:
 - Kitlesel lenf nodları (> 5 cm) olan hastalarda düşünün
 - Steroidler (örn., 5-7 gün boyunca günde 20 mg oral prednizon, ardından 5-7 gün boyunca hızla azaltma)

Küçük Moleküllü İnhibitörlerin Kullanımı

- [Bkz. Küçük Molekül İnhibitörlerinin Kullanımı ile İlgili Özel Hususlar \(KSLL-E\)](#)

Asılama

- Tüm canlı aşılardan kaçının
- Yıllık influenza (grip) aşısı^b (canlı atenüe influenza aşısından kaçınılmalıdır)
- Her 5 yılda bir pnömokok aşısı

^b Rituksimab alan hastalarda, B hücresi geri kazanımı yaklaşık 9 aydır. B hücresi geri kazanımından önce hastalar genellikle influenza aşısına yanıt vermezler ve yanıt verilmişse aşılanmış olarak kabul edilmemelidir.

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleştirileceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.



NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

ÖNERİLEN TEDAVİ REJİMLERİ^{a,b,c,d} del (17p)/TP53 mutasyonsuz KLL/SLL (kategoriye göre alfabetik)

BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ ^e		
Önemli komorbiditesi olan zayıf hasta (pürin analoglarını tolere edemeyen) VEYA önemli komorbiditeleri olan ≥ 65 yaş ve daha genç hastalar (kreatinin klerensi [CrCl] < 70 mL/dak)	Tercih edilen rejimler - İbrutinib^f (kategori 1) - Acalabrutinib^f ± obinutuzumab - Venetoklaks^{f,g} + obinutuzumab	Önerilen Diğer Rejimler - Bendamustin (Tolere ediliyorsa, 1. siklusta 70 mg/m² daha sonra 90 mg/m²'ye yükselterek) + anti-CD20 monoklonal antikor^{d,h} (Zayıf hastalar için önerilmez) - Klorambusil + obinutuzumab - Yüksek doz metilprednizolon (HDMP) + rituksimab (kategori 2B) - İbrutinib^f + obinutuzumab (kategori 2B) - Obinutuzumab (kategori 2B) - Klorambusil (kategori 3) - Ritüksimab (kategori 3)
Önemli komorbiditesi olmayan < 65 yaş hastalar	Tercih edilen rejimler - İbrutinib^f (kategori 1) - Acalabrutinib^f ± obinutuzumab - Venetoklaks^{f,g} + obinutuzumab	Önerilen Diğer Rejimler - Bendamustin + anti-CD20 monoklonal antikor^{d,h,i} - FCR (fludarabin,^j siklofosfamid, rituksimab)^{i,k} (mutasyona uğramış IGHV'li KLL'si olan hastalar için tercih edilir) - FR (fludarabine,^j rituksimab)^{k,l} - HDMP + rituksimab (kategori 2B) - İbrutinib^f + rituksimab (kategori 2B) - PCR (pentostatin, siklofosfamid, rituksimab) (kategori 3)

BİRİNCİ BASAMAK KEMOİMMÜNÖTERAPİ SONRASI İDAME TEDAVİSİ

Önerilen diğer rejim

• Birinci basamak tedaviden sonra yüksek riskli hastalar için (kan MRD $\geq 10^{-2}$ veya $\geq 10^{-4}$ ve $< 10^{-2}$ mutasyona uğramamış IGHV ile) lenalidomid düşünün

[Bkz. KSLD-D'deki Kanıt Blokları\(EB-1\)](#)

Tümör lizis sendromu için profilaksiyi düşünün ([Bkz. CSLD-C](#))
Bkz. monoklonal antikor ve viral reaktivasyon ([Bkz. CSLD-C](#))

[Bkz. KSLD-D 4 / 6'daki dipnotlar](#)

[Bkz. del \(17p\)/TP53 mutasyonsuz KLL/SLL için Nüks/Refrakter Tedavide Önerilen Rejimler \(2 / 6\)](#)

[Bkz. del\(17p\)'li KLL/SLL için önerilen rejimler \(3 / 6\)](#)

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

5					E = Rejimin/Ajanın Etkinliği
4					S = Rejimin/Ajanın Güvenliği
3					Q = Kanıt Kalitesi
2					C = Kanıt Tutarlılığı
1					A = Rejimin/Ajanın Karşılanabilirliği
	E	S	Q	C	A

[NCCN Kılavuzları İndeksi](#)
[İçindekiler](#)
[Tartışma](#)

del(17p)/TP53 MUTASYONSUZ KLL/SLL İÇİN BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİNİN KANIT BLOKLARI

Önemli Komorbiditesi Olan Zayıf Hastalar VEYA Önemli Komorbiditesi Olan ≥65 yaş ve Genç Hastalar

Tercih Edilen Rejimler	
İbrutinib	
Acalabrutinib	
Acalabrutinib/obinutuzumab	
Venetoklaks/obinutuzumab	
Önerilen Diğer Rejimler	
Bendamustin/obinutuzumab†	
Bendamustin/ofatumumab†	
Bendamustin/rituksimab†	
Klorambusil /obinutuzumab	
Yüksek doz metilprednizolon (YDMP)/rituksimab	
Ibrutinib/obinutuzumab	
Obinutuzumab	
Klorambusil	
Ritüksimab	

†Zayıf hastalar için önerilmez

‡ mutasyona uğramış IGHV'li KLL hastaları için tercih edilir

§ del(11q)'li KLL için önerilmez

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa EB-1.

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.

Sürüm 4.2020, 02/01/20 © 2020 Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı® (NCCN®). Tüm hakları saklıdır. NCCN Kanıt Blokları™, NCCN Kılavuzları® ve bu gösterim NCCN'nin açık yazılı izni olmadan hiçbir şekilde çoğaltılamaz.

Önemli Komorbiditesi Olmayan <65 yaş Hastalar

Tercih Edilen Rejimler	
İbrutinib	
Acalabrutinib	
Acalabrutinib/obinutuzumab	
Venetoklaks/obinutuzumab	
Önerilen Diğer Rejimler	
Bendamustin/obinutuzumab	
Bendamustin/ofatumumab	
Bendamustin/rituksimab	
Fludarabin/ siklofosfamid /rituksimab (FCR)‡	
Fludarabin/rituksimab (FR)§	
Yüksek doz metilprednizolon (HDMP)/rituksimab	
Ibrutinib/rituksimab	
Pentostatin/siklofosfamid /rituksimab (PCR)	

Birinci Basamak Kemoimmünoterapi Sonrası İdame Tedavisi

Önerilen Diğer Rejimler	
Lenalidomid idamesi	

KSLL-D
EB-1



NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

ÖNERİLEN TEDAVİ REJİMLERİ^{a,b,c,d} del(17p)/TP53 mutasyonsuz KLL/SLL (kategoriye göre alfabetik)

NÜKS/ REFRAKTER TEDAVİ^e

	<u>Tercih edilen rejimler</u>	<u>Önerilen Diğer Rejimler</u>
Önemli komorbiditesi olan zayıf hasta VEYA önemli komorbiditeleri olan ≥65 yaş ve daha genç hastalar (CrCl <70 mL/dk)	• Acalabrutinib^{f,n} (kategori 1) • Ibrutinib^f (kategori 1) • Venetoklaks^{f,g} + rituksimab (kategori 1) • Duvelisib^f • İdelalisib^f + rituksimab^o	• Alemtuzumab^p ± rituksimab • Klorambusil + rituksimab • Düşük doz FCR^{i,k} • HDMP + rituksimab • İdelalisib^f • Lenalidomid^q ± rituksimab • Obinutuzumab • Ofatumumab • Düşük doz PCR • Venetoklaks^{f,g} • Doz yoğun rituksimab (category 2B) • Bendamustin, rituksimab ± ibrutinib^f veya idelalisib^f (zayıf hastalar için önerilmez) (BR and BR + ibrutinib için kategori 2; BR + idelalisib için kategori 3)
Önemli komorbiditesi olmayan <65 yaş hastalar	• Acalabrutinib^{f,n} (kategori 1) • Ibrutinib^f (kategori 1) • Venetoklaks^{f,g} + rituksimab (kategori 1) • Duvelisib^f • İdelalisib^f + rituksimab^o	• Alemtuzumab^p ± rituksimab • Bendamustin + rituksimab • FCR^{i,k} + ofatumumab • FCR^{i,k} • HDMP + rituksimab • İdelalisib^f • Lenalidomid^q ± rituksimab • Obinutuzumab • Ofatumumab • PCR • Venetoklaks^{f,g} • Bendamustin, rituximab + ibrutinib^f (kategori 2B) • Bendamustine, rituksimab + idelalisib^f (kategori 2B)

İKİNCİ BASAMAK KEMOİMMÜNÖTERAPİ SONRASI İDAME TEDAVİSİ

(nüks veya refrakter tedaviden sonra tam veya kısmi yanıt için)

Önerilen Diğer Rejimler

- Lenalidomid^m
- Ofatumumab (kategori 2B)

[Bkz. KSL-D \(EB-2\) ve KSL-D \(EB-3\)'deki kanıt blokları](#)

[Bkz. KSL-D 4 / 6'daki Dipnotlar](#)

[Bkz. del\(17p\)'li KLL/SLL için Önerilen Rejimler \(3 / 6\)](#)

Tümör lizis sendromu için profilaksiyi düşünün ([Bkz. CSL-D](#))

B.kz. monoklonal antikor ve viral reaktivasyonu ([B.kz. CSL-D](#))

N: NCCN Kanıt Blokları™ için ulusal kateoriler ve tanımları için daha fazla

bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleştirileceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.

Sürüm 4.2020, 02/01/20 © 2020 Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı® (NCCN®), Tüm hakları saklıdır. NCCN Kanıt Blokları™, NCCN Kılavuzları® ve bu gösterim NCCN'nin açık yazılı izni olmadan hiçbir şekilde çoğaltılamaz.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

5				
4				
3				
2				
1				
E S Q C A				

E = Rejimin/Ajanın Etkinliği
S = Rejimin/Ajanın Güvenliği
Q = Kanıt Kalitesi
C = Kanıt Tutarlılığı
A = Rejimin/Ajanın Karşılanabilirliği

[NCCN Kılavuzları İndeksi](#)
[İçindekiler](#)
[Tartışma](#)

del(17p)/TP53 MUTASYONSUZ KLL/SLL İÇİN NÜKS/REFRAKTER TEDAVİNİN KANIT BLOKLARI

Önemli komorbiditesi olan zayıf hasta VEYA önemli komorbiditeleri olan ≥65 yaş ve daha genç hastalar

Tercih Edilen Rejimler	
Acalabrutinib	
İbrutinib	
Venetoklaks/rituksimab	
Duvelisib	
İdelalisib/rituksimab	

Önerilen Diğer Rejimler	
Alemtuzumab	
Alemtuzumab/rituksimab	
Klorambusil/rituksimab	
Düşük doz FCR	
Yüksek doz metilprednizolon (YDMP)/rituksimab	
İdelalisib	
Lenalidomid	
Lenalidomid/rituksimab	

Önerilen Diğer Rejimler	
Obinutuzumab	
Ofatumumab	
Düşük doz PCR	
Venetoklaks	
Doz yoğun rituksimab	
Bendamustin/rituksimab	
Bendamustin, rituksimab ve ibrutinib	
Bendamustin, rituksimab ve idelalisib	

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa EB-1.

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.

National
Comprehensive
Cancer
Network®**NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020****Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük****Lenfositik Lenfoma****NCCN Kanıt Blokları™**

5				
4				
3				
2				
1				
E S Q C A				

E = Rejimin/Ajanın Etkinliği
 S = Rejimin/Ajanın Güvenliği
 Q = Kanıt Kalitesi
 C = Kanıt Tutarlılığı
 A = Rejimin/Ajanın Karşılabilirliği

[NCCN Kılavuzları İndeksi](#)[İçindekiler](#)[Tartışma](#)**del(17p)/TP53 MUTASYONSUZ KLL/SLL İÇİN NÜKS/REFRAKTER TEDAVİNİN KANIT BLOKLARI****Önemli Komorbiditeleri Olmayan <65 yaş Hastalar**

Tercih Edilen Rejimler	
Acalabrutinib	
İbrutinib	
Venetoklaks/rituksimab	
Duvelisib	
İdelalisib/rituksimab	

Önerilen Diğer Rejimler	
Alemtuzumab/rituksimab	
Alemtuzumab	
Bendamustin/rituksimab	
Fludarabin, siklofosfamid ve ofatumumab	
Fludarabin, siklofosfamid ve rituksimab (FCR)	
Yüksek doz metilprednizolon (YDMP)/rituksimab	
İdelalisib	
Lenalidomid	
Lenalidomid/rituksimab	
Obinutuzumab	
Ofatumumab	
Pentostatin, siklofosfamid ve rituksimab (PCR)	
Venetoclaks	
Bendamustin, rituksimab ve ibrutinib	
Bendamustine, rituksimab ve idelalisib	

İkinci Basamak Kemoimmünoterapi Sonrası İdame Tedavisi

Önerilen Diğer Rejimler	
Lenalidomide idamesi	
Ofatumumab idamesi	

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa EB-1.

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleştirileceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle



NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

ÖNERİLEN TEDAVİ REJİMLERİ^{a,b,c,d} del(17p)/TP53 mutasyonlu KLL/SLL (kategoriye göre alfabetik)

BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ ^e	
Tercih edilen rejimler	Önerilen Diğer Rejimler
• Acalabrutinib^f ± obinutuzumab • İbrutinib^f • Venetoklaks^{f,g} + obinutuzumab	• Alemtuzumab^p ± rituksimab • HDMP + rituksimab • Obinutuzumab

NÜKS/REFRAKTER TEDAVİ ^e	
Tercih edilen rejimler	Önerilen Diğer Rejimler
• Acalabrutinib^{f,n} (kategori 1) • İbrutinib^f (kategori 1) • Venetoklaks^{f,g} + rituksimab (kategori 1) • Duvelisib^f • İdelalisib^f + rituksimab^o • Venetoklaks^{f,g}	• Alemtuzumab^p ± rituksimab • HDMP + rituksimab • İdelalisib^f • Lenalidomid^q ± rituksimab • Ofatumumab^r

Tümör lizis sendromu için profilaksiyi düşünün ([Bkz. CSLL-C](#))
Bkz. monoklonal antikor ve viral reaktivasyon ([Bkz. CSLL-C](#))

[Bkz. KSLL-D 4 / 6'daki Dipnotlar](#)
[Bkz. del\(17p\)'siz KLL/SLL için Önerilen Rejimler](#)
(1 / 6)

[Bkz. KSLL-D \(EB-4\)'deki Kanıt Blokları](#)

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

5					E = Rejimin/Ajanın Etkinliği
4					S = Rejimin/Ajanın Güvenliği
3					Q = Kanıt Kalitesi
2					C = Kanıt Tutarlılığı
1					A = Rejimin/Ajanın Karşılanabilirliği
	E	S	Q	C	A

[NCCN Kılavuzları İndeksi](#)
[İçindekiler](#)
[Tartışma](#)

del (17p)/TP53 MUTASYONLU KLL/SLL TEDAVISİNİN KANIT BLOKLARI

Birinci Basamak Tedavi

Tercih Edilen Rejimler	
Acalabrutinib	
Acalabrutinib/obinutuzumab	
İbrutinib	
Venetoklaks/obinutuzumab	
Önerilen Diğer Rejimler	
Alemtuzumab	
Alemtuzumab/rituksimab	
Yüksek doz metilprednizolon (YDMP)/rituksimab	
Obinutuzumab	

Nüks/Refrakter Tedavi

Tercih Edilen Rejimler	
Acalabrutinib	
İbrutinib	
Venetoklaks/rituksimab	
Duvelisib	
İdelalisib/rituksimab	
Venetoclax	
Önerilen Diğer Rejimler	
Alemtuzumab	
Alemtuzumab/rituksimab	
Yüksek doz metilprednizolon (YDMP)/rituksimab	
İdelalisib	
Lenalidomid	
Lenalidomid/rituksimab	
Ofatumumab	

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.



ÖNERİLEN TEDAVİ REJİMLERİ^{a,b,c,d}
del(17p)/TP53 mutasyonsuz KLL/SLL (kategoriye
göre alfabetik)

^a [KSLL-D 5 / 6](#) ve [KSLL-D 6 / 6](#) rejimleri için bkz. referanslar.

^b Bkz. [KLL/SLL Hastaları için Destek Tedavisi \(KSLL-C\)](#).

^c Subkütan kullanım için rituksimab ve hiyalüronidaz insan enjeksiyonu intravenöz yoldan en az tam bir rituksimab ürün dozu alan hastalarda kullanılabilir.

^d Nadir komplikasyonlar yaşayan hastalarda aynı monoklonal antikor ile yeniden mücadele önerilmemektedir (örn., paraneoplastik pemfigus, Stevens-Johnson sendromu, likenoid dermatit, vezikülobüllöz dermatit ve toksik epidermal nekroliz de dahil olmak üzere mukokütanöz reaksiyonlar). Alternatif anti-CD20 antikorları ile yeniden mücadelenin aynı nüks riski oluşturup oluşturmadığı belirsizdir.

^e FDA onaylı bir biyobenzer, rituksimab için uygun bir alternatiftir.

^f [Bkz. Küçük Moleküllü İnhibitörlerin Kullanımı için Özel Hususlar \(KSLL-F\)](#).

^g [Bkz. Venetoklaks: Tümör Yüküne Dayalı Olarak Önerilen TLS Profilaksisi ve İzlem \(KSLL-G\)](#).

^h Anti-CD20 monoklonal antikorları şunları içerir: rituksimab, ofatumumab veya obinutuzumab.

ⁱ "CLL10 çalışması"ndan elde edilen veriler, FCR'nin genç hastalarda bendamustin + rituksimab (BR)'a üstünlüğünü doğrulamaktadır. >65 yaş hastalar için, sonuç hem daha az miyelosupresyonu olan hem de BR için enfeksiyonu olan her iki rejim için de benzer bulunmuştur. FCR, del (17p)/TP53 mutasyonsuz mutasyona uğramış IGHV'li hastalarında iyileşmiş PFS (progresyonsuz sağkalım) (10 yıllık takip sonrasında PFS'de bir plato ile) ile ilişkili bulunmuştur.

^j Oral fludarabin hakkında daha fazla bilgi için bkz. [Tartışma](#).

^k Otoimmün hemolitik anemi (AIHA) fludarabin içeren kombinasyon terapisinin kullanılmasını engellememelidir, bununla birlikte hastalar dikkatle izlenmeli ve fludarabine bağlı AIHA öyküsü olduğundan şüphelenilen hastalarda fludarabinden kaçınılmalıdır.

^l del(11q)'li KLL için önerilmez. del(11q)'li KLL için sonuçlar, bir alkileyici ajan içeren kemoimmünoterapi ile daha iyidir.

^m Standart ERIC yöntemine veya standart yeni nesil dizilime (NGS) yöntemine göre 10-4 arası hassasiyetle minimal rezidüel hastalık (MRD) değerlendirmesi.

ⁿ Acalabrutinib'in, ibrutinib dirençli BTK C481S mutasyonlu KLL için etkili olduğu gösterilmemiştir. Ibrutinib intoleransı olan hastalar, semptomlarda nüks olmaksızın acalabrutinib ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

^o Diğer komorbiditelerin varlığı nedeniyle rituksimab monoterapisinin uygun olduğu düşünülen hastalar için endikedir (sitotoksik ajanlarla önceki tedavinin miyelotoksik etkilerinden kaynaklanan CrCl <60 mL/dk veya NCI CTCAE evre ≥3 nötropeni veya evre ≥3 trombositopeni ile ölçülen azalmış böbrek fonksiyonları).

^p Alemtuzumab artık KLL için ticari olarak bulunmamakla birlikte, klinik kullanım için elde edilebilir. Alemtuzumab, kitlesel (> 5 cm) lenfadenopati için daha az etkilidir; CMV reaktivasyonunu izleyin.

^q Lenalidomid, KLL hastaları için sürekli veya aralıklı doz olarak verilebilir. Sitopeniler için, tedavinin bekletilmesi gerekmeden büyüme faktörleri ve/veya doz ayarlaması gerekebilir. Bkz. See Badoux XC, Keating MJ, O'Brien SM, ve diğ. Blood 2011;118:Özet 980. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, ve diğ. Blood 2011;118:3489-3498. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, ve diğ. J Clin Oncol 2006;24:5343-5349.

^r Bu, 5 cm'den büyük lenf nodu olan hastalarda etkili değildir.

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.



NCCN Guidelines Version 4.2020

Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma

NCCN Evidence Blocks™

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS REFERENCES

Acalabrutinib

Byrd J, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:323-332.

Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND phase 3 study of acalabrutinib vs investigator's choice of rituximab plus idelalisib (IDR) or bendamustine (BR) in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) [abstract]. European Hematology Association Congress; 2019:Abstract LB2606.

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.

Sharman JP, et al. ELEVATE TN: Phase 3 study of acalabrutinib combined with obinutuzumab (O) or alone Vs O plus Chlorambucil (Clb) in patients (Pts) with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia (CLL) [abstract]. *Blood* 2019;134:Abstract 31.

Alemtuzumab

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.

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.

Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* 2004;103:3278-3281.

Alemtuzumab + rituximab

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.

BR (bendamustine + rituximab)

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.

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.

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.

BR+ ibrutinib

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.

BR + idelalisib

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.

Bendamustine + obinutuzumab

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.

Bendamustine + ofatumumab

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.

Chlorambucil + obinutuzumab

Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Eng J Med* 2014;370:1101-1110.

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.

Duvelisib

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.

Flinn IW, Miller CB, Ardeshtina 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.

Daids MS, Kuss BJ, Hillmen P, et al. The Efficacy and Safety of Duvelisib Following Disease Progression on Ofatumumab in Patients with Relapsed/Refractory CLL or SLL: Updated Results from the DUO Crossover Extension Study [abstract] *Blood* 2018;132:Abstract 3140.

FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab)

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.

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.

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.

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.

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.

FC (fludarabine, cyclophosphamide) + ofatumumab

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.

Note: For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page [EB-1](#).

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued](#)

CSLL-D
5 OF 6



NCCN Guidelines Version 4.2020

Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma

NCCN Evidence Blocks™

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS

REFERENCES

Fludarabine + rituximab

Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003;101:6-14.

HDMP (high-dose methylprednisolone) + rituximab

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. *Leukemia and Lymphoma* 2007;48:2412-2417.

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.

Thornton PD, Matutes E, Bosanquet AG, et al. High dose methylprednisolone can induce remissions in CLL patients with p53 abnormalities. *Ann Hematol* 2003;82:759-765.

Ibrutinib

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* 2019:[Epub ahead of print].

Byrd JC, Brown JR, O'Brien S; RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-223.

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.

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.

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: [Epub ahead of print].

Ibrutinib + rituximab

Shanafelt T, Wang X, Kay N, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2019;381:432-443.

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.

Ibrutinib + obinutuzumab

Moreno C, 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.

Idelalisib ± rituximab

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.

Gopal A, Kahl B, De Vos S, et al. PI3Kd inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 370:1008-1018.

Lenalidomide

Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2006;24:5343-5349.

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.

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.

Lenalidomide maintenance

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.

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.

Obinutuzumab

Byrd JC, Flynn JM, Kipps TJ, et al. Randomized phase 2 study of obinutuzumab monotherapy in symptomatic, previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2017;127:79-86.

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.

Ofatumumab

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.

Coiffier B, Lepage 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;111:1094-1100.

Ofatumumab maintenance

van Oers MH, Kuliczowski K, Smolej L, et al. Ofatumumab maintenance versus observation in relapsed chronic lymphocytic leukaemia (PROLONG): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:1370-1379.

PCR (pentostatin, cyclophosphamide, rituximab)

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.

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.

Venetoclax + obinutuzumab

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.

Venetoclax ± rituximab

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.

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.

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.

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.

Seymour JF1, Kipps TJ1, Eichhorst B1, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:1107-1120.

Note: For more information regarding the categories and definitions used for the NCCN Evidence Blocks™, see page [EB-1](#).

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi / Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

KLL/SLL TEDAVİSİNDEN SONRAKİ YANITIN TANIMI^a

Parametre	CR	PR	PD ^b	SD
A Grubu Lenf nodları	Yok ≥ 1.5 cm	≥ 50 azalma (taban çizgisinden) ^c	Taban çizgisinden veya yanıtta sonra ≥ 50 artış	% -49 ile +% 49 arasında değişim
Karaciğer ve/veya dalak büyüklüğü ^d	Dalak büyüklüğü <13 cm; karaciğer boyutu normal	≥ 50 azalma (taban çizgisinden)	Taban çizgisinden veya yanıtta sonra ≥ 50 artış	% -49 ile +% 49 arasında değişim
Genel semptomlar	Yok	Herhangi	Herhangi	Herhangi
Dolaşımdaki lenfosit sayısı	Normal	Taban çizgisinden ≥ 50 azalma	Taban çizgisine göre ≥ 50 artış	% -49 ile +% 49 arasında değişim
B Grubu Trombosit sayısı	$\geq 100,000/\mu\text{L}$	$\geq 100,000/\mu\text{L}$ veya artış Taban çizgisine göre ≥ 50	KLL'ye sekonder taban çizgisine göre ≥ 50 azalma	% -49 ile +% 49 arasında değişim
Hemoglobin	≥ 11 g/dL (transfüzyonsuz ve eritropoietinsiz)	≥ 11 g/dL veya artış Taban çizgisine göre ≥ 50		<11,0 g/dL artış veya taban çizgisine göre <% 50 artış veya <2 g/dL azalma
İlik	Normoselüler, KLL hücresi yok, B-lenfoid nodülü yok	CLL hücrelerinin veya B-lenfoid nodüllerin varlığı veya yapılmadı	Ardışık biyopsilerde KLL hücrelerinde ≥ 50 artış	Kemik iliği infiltratında değişiklik yok
Büyüme faktörü olmayan nötrofiller	$\geq 1500/\mu\text{L}$	$\geq 1500/\mu\text{L}$ veya taban çizgisine göre >%50 iyileşme		

Minimal Rezidüel Hastalık (MRD) Değerlendirmesi:

- Klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, tedavi bittikten sonra periferik kandaki saptanamayan MRD'nin tedavi etkinliğinin önemli bir yordayıcısı olduğunu ileri sürmektedir. ^{e, f, g}
- Allele özgü oligonükleotid polimeraz zincir reaksiyonu (ASO-PCR) ve altı renk akış sitometrisi (MRD akışı), MRD'nin 10^{-4} ila 10^{-5} seviyesinde tespiti için kullanılan iki valide edilmiş yöntemdir. ^{h, i}
- Yeni nesil DNA dizileme (NGS-Next-generation DNA sequencing) bazlı tahlillerin daha duyarlı olduğu gösterilmiştir, böylece MRD'nin 10^{-6} seviyesinde saptanmasına olanak tanır. ^{i, j, k}
- MRD değerlendirme, standart ERIC yöntemine veya standart NGS yöntemine göre 10^{-4} duyarlılığına sahip bir test kullanılarak yapılmalıdır.

Grup A kriterleri tümör yükünü tanımlar. **Grup B** kriterleri hematopoietik sistemin (veya kemik iliğinin) fonksiyonlarını tanımlar. **Tam remisyon (CR):** Tüm kriterlerin karşılanması gerekir. **Kısmi remisyon (PR):** Daha önce anormal olması durumunda A grubu parametrelerinin en az 2'si ve B grubunun 1 parametresinin iyileşmesi gereklidir; Her iki A ve B grubunun sadece 1 parametresi tedaviden önce anormalse, sadece 1'in iyileşmesi gerekir. **Progresif hastalık (PD):** A grubu veya B grubu kriterlerinin en az 1'inin karşılanması gerekir. **Stabil hastalık (SD):** Tüm kriterlerin karşılanması gerekir; genel semptomlar tek başına PD'yi tanımlamaz.

[KSL-E 2 /2'deki Dipnotlar](#)

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. [sayfa EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.



NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi / Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

KLL/SLL TEDAVİSİNDEN SONRAKİ YANITIN TANIMI^{a,b}

- a Hallek M, Cheson B, Catovsky D, ve diğ. Tanı için iwKLL kılavuzları, tedavi endikasyonları, yanıt değerlendirmesi ve KLL'nin destekleyici yönetimi. Blood 2018; 131: 2745-2760.
- b Azalan lenf nodu boyutu veya organomegali veya hemoglobin/trombositlerdeki iyileşme durumlarında izole progresif lenfositoz, progresif hastalık olarak kabul edilmeyecektir.
- c Toplam 6 veya daha az lenf nodu ürünü (klinik deneylerde BT taramaları ve fizik muayene ile veya genel pratikte fizik muayene ile değerlendirildiği üzere).
- d Dalak büyüklüğü <13 cm ise normal kabul edilir. Normal bir karaciğer büyüklüğü konusunda kesin bir uluslararası konsensus yoktur; bu nedenle, karaciğer boyutu klinik deneylerde görüntüleme ve manuel palpasyon ile değerlendirilmeli ve bir çalışma protokolünde kullanılan tanıma göre kaydedilmelidir.
- e Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, ve diğ. Minimal rezidüel hastalık değerlendirmesi, kısmi yanıt alan kronik lenfositik lösemili (KLL) hastalarda sonuç tahminini iyileştirir: Alman KLL Çalışma Grubu'nun rwo faz III çalışmalarının kapsamlı analizi. J Clin Oncol 2016; 34: 3758-3765.
- f Thompson PA, Peterson CB, Strati P, ve diğ. KLL için birinci basamak FCR tedavisi sırasında seri minimal rezidüel hastalık (MRD) izlemi, bireyselleştirilmiş terapötik stratejileri yönlendirebilir. Leukemia 2018; 32: 2388-2398.
- g Molica S, Giannarelli D, Montserrat E. Kronik lenfositik lösemili hastalarda minimal rezidüel hastalık ve sağkalım sonuçları: Sistematik bir derleme ve meta-analiz. Clin Lenfoma Miyelom Leuk 2019; 19: 423-430.
- h Rawstron AC, Bottcher S, Letestu R, ve diğ. Verimliliği ve duyarlılığı artırma: KLL'de akış sitometrik rezidüel hastalık takibi için uluslararası uyumlaştırılmış yaklaşım hakkındaki KLL Avrupa Araştırma Girişimi (ERIC) güncellemesi. Leukemia 2013; 27: 142-149.
- i Rawstron AC, Fazi C, Agathangelidis A, ve diğ. Kronik lenfositik lösemide minimal rezidüel hastalık tespiti için çok parametrelili akış sitometrisinin ve yüksek verimli dizilemenin tamamlayıcı rolü: bir "KLL Avrupa Araştırma Girişimi" çalışması. Leukemia 2016; 30: 929-936.
- j Logan AC, Gao H, Wang C, ve diğ. Kronik lenfositik lösemide minimal rezidüel hastalığın ölçümü ve immün rekonstitüsyon değerlendirmesi için yüksek verimli VDJ dizileme. Proc Natl Acad Sci ABD 2011; 108: 21194-21199.
- k Aw A, Kim HT, Fernandes SM, ve diğ. İmmünoglobulin dizilemesi ile saptanan minimal rezidüel hastalık, KLL nüksünü akış sitometrisinden daha etkili bir şekilde öngörür. LeukLenfoma 2018; 59: 1986-1989.

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#). Aksi

belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi / Küçük

Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

[NCCN Kılavuzları İndeksi](#)

[İçindekiler](#)

[Tartışma](#)

KÜÇÜK MOLEKÜLLÜ İNHİBİTÖRLERİN KULLANIMINA İLİŞKİN ÖZEL HUSUSLAR¹

ACALABRUTINIB	KSLL-F 1 / 5
DUVELİSİB	KSLL-F 2 / 5
İBRUTINIB	KSLL-F 3 / 5
IDELALİSİB	KSLL-F 4 / 5
VENETOKLAKS	KSLL-F 5 / 5

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.



KÜÇÜK MOLEKÜLLÜ İNHİBİTÖRLERİN KULLANIMINA İLİŞKİN ÖZEL HUSUSLAR¹

ACALABRUTINIB

Dozaj

•Önerilen acalabrutinib dozu, hastalığın progresyonu veya dozun azaltılmasını veya tedavinin kesilmesini gerektiren yan etkilerin gelişimine kadar sürekli olarak 100 mg oral günde iki kezdir.

Lenfositoz

•Acalabrutinib tedavisi ile erken dönemde lenfositoz beklenir ve progresyonun bir işaretinden ziyade, ilacın hedefe yönelik bir etkisi olarak kabul edilir. Ek olarak, acalabrutinib kullanan ve daha sonra ilaçları kesilen hastalarda küçük bir nod veya lenfositoz alevlenmesi olabilir. Bu durumda tedavinin yeniden başlatılması genellikle etkilidir.

Toksosite

•İlk deneyde ≥ 3 dereceli kanama olayı meydana gelmemiş ve daha sonraki çalışmalarda bunun sıklığı düşük bulunmuştur. Evre ≥ 3 hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon, sırasıyla hastaların % 3 ve % 2'sinde gözlenmiştir. Atriyal fibrilasyon/hipertansiyonu izleyin ve uygun görüldüğü takdirde yönetimini gerçekleştirin.

•Acalabrutinib, anti-trombosit veya antikoagülan tedaviler alan hastalarda kanama riskini artırabilir. Acalabrutinib ile yapılan deneylerde varfarin alan hastalar çalışmaların dışında tutulmuştur. Hastalar kanama belirtileri açısından izlenmelidir. Ameliyat tipine ve kanama riskine bağlı olarak, ameliyat öncesi ve sonrası 3 gün boyunca acalabrutinib'i kesmenin fayda-riskini göz önünde bulundurun.

•Acalabrutinib ile baş ağrıları genellikle tedavinin başlarında gözlenir ve tipik olarak zamanla 1-2 aydan sonra düzelir. Bunlar genellikle asetaminofen ve kafein takviyeleri gibi analjeziklerle yönetilebilir.

Direnc

•Acalabrutinib kullanırken hastalığın progresyonu sırasında, acalabrutinib durdurulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede bir sonraki tedaviye geçin, çünkü acalabrutinib durdurulduğunda progresyon hızlanabilir. Tedavisiz geçen süre mümkün olduğunca kısa olmalıdır.

•BTK ve PLCG2 mutasyonlarının test edilmesi, acalabrutinib alan ve progresyondan şüphelenilen hastalarda faydalı olabilir. BTK ve PLCG2 mutasyon durumu tek başına tedaviyi değiştirmenin bir endikasyonu değildir.

CYP3A İnhibitörleri ve İndüktörleri ile birlikte uygulama

• Güçlü CYP3A inhibitörleri veya indükleyicileri birlikte kullanmaktan kaçının.

• Kısa süreli kullanılan güçlü CYP3A inhibitörleri için, inhibitör kullanım süresi boyunca acalabrutinib'i kesin.

• Orta derecede güçlü CYP3A inhibitörü ile birlikte kullanım için, acalabrutinib dozunu günde bir kez 100 mg'a düşürün.

•Güçlü bir CYP3A indükleyicisi ile birlikte kullanımdan kaçınılamıyorsa, acalabrutinib dozunu günde iki kez 200 mg'a çıkarın.

Gastrik Asit İndirgeyici Ajanlar ile Birlikte Uygulama

• Proton pompa inhibitörleri (PPI) ile birlikte uygulama yapmaktan kaçının. H2-reseptör antagonistleri ve antasitler ile dozajlamayı kademelendirin.

¹ Tam reçete bilgisi ve advers reaksiyonların takibi için lütfen www.fda.gov 'de mevcut olan prospektüse bakınız.

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa EB-1.

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.



NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi / Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

KÜÇÜK MOLEKÜLLÜ İNHİBİTÖRLERİN KULLANIMINA İLİŞKİN ÖZEL HUSUSLAR¹

DUVELİSİB

Dozaj

•Önerilen duvelisib dozu, reçeteleme önerilerine göre günde iki kez oral 25 mg'dır.

Lenfositoz

•Duvelisib başlandığında, çoğu hastada mutlak lenfosit sayısında geçici bir artış beklenir fakat bu hastalık progresyonunu göstermez. İzole lenfositozun bu başlangıcı duvelisib tedavisinin ilk birkaç haftasında ortaya çıkar ve tedavi süresince birkaç hafta sürebilir.

Toksosite

•Hepatotoksosite: Tedavi öncesinde ve sırasında karaciğer fonksiyonlarını takip edin. ALT/AST> 5 x ULN (normalin üst limiti) ise ara verin ve iyileştiğinde, ilk oluştuktan sonra aynı dozda (günde iki kez 25 mg) veya daha sonraki oluşlarda düşük bir dozda (günde iki kez 15 mg) devam edin. ALT/AST>20xULN ise duvelisib'i kesin.

•İshal veya kolit: Şiddetli ishal veya kolit gelişimini açısından takip edin. Uygun görüldüğü taktirde antidiyareik ajanlarla destek tedavisine başlayın. Şiddetli ishal veya kolit durumunda, iyileşene kadar duvelisib'e ara verin ve daha sonra düşük bir dozda (günde iki kez 15 mg) devam edin veya duvelisib'i kesin. Şiddetli ishal ve kolit, enterik etkili steroidler (örn., Budesonid) veya sistemik steroidlerle yönetilebilir.

•Şüpheli enfeksiyöz nedeni olmayan pnömonit: Duvelisib'e ara verin ve 2. evre için sistemik steroid tedavisi ile tedavi edin. Pnömonit evre 0 veya 1'e dönerse, duvelisib düşük dozda (günde iki kez 15 mg) devam edilebilir. Enfeksiyöz olmayan pnömonit nüksederse veya hasta steroid tedavisine veya şiddetli (derece 3) veya hayatı tehdit edici pnömonite yanıt vermezse duvelisib'i kesin.

•Kutanöz reaksiyonlar: Nemlendiriciler, antihistaminikler (prurit için) veya topikal steroidlerle yakından takip edin ve destek tedavisine başlayın. Şiddetli kutanöz reaksiyonlar durumunda, iyileşene kadar duvelisib'e ara verin ve nemlendiriciler, antihistaminikler (prurit için) veya topikal steroidlerle destek tedavisine başlayın. Düşük bir dozda devam edin (günde iki kez 15 mg). Şiddetli kutanöz reaksiyon düzelmezse, kötüleşir veya nüksederse, duvelisib'i kesin.

•Enfeksiyonlar: Tedavi sırasında ve mutlak CD4+T hücresi sayısı >200 hücre/µL olana kadar sülfametoksazol/trimetoprim veya muadili ile PJP profilaksisi önerilir.

• CMV reaktivasyonu: CMV reaktivasyonu de dahil CMV enfeksiyonunu önlemek için profilaktik antiviralleri düşünün. [Bkz. KSLL-C](#).

CYP3A İnhibitörleri ve İndüktörleri ile birlikte uygulama

• Güçlü CYP3A indükleyicilerinin birlikte kullanımından kaçının.

• Birlikte güçlü CYP3A4 inhibitörleri alan hastalar duvelisib toksisitesi belirtileri açısından daha yakından takip edilmelidir. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte uygulandığında dozu günde iki kez 15 mg'a azaltın.

• Hassas CYP3A substratları ile birlikte uygularken toksosite belirtileri açısından takip edin.

¹ Tam reçete bilgisi ve advers reaksiyonların takibi için lütfen www.fda.gov' de mevcut olan prospektüse bakınız.

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.



NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi / Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

KÜÇÜK MOLEKÜLLÜ İNHİBİTÖRLERİN KULLANIMINA İLİŞKİN ÖZEL HUSUSLAR¹

Dozaj

- Önerilen ibrutinib dozu günlük oral 420 mg'dır ve hastalığın progresyonuna kadar sürekli olarak uygulanır.

Lenfositoz

- İbrutinib başlandığında, çoğu hastada mutlak lenfosit sayısında geçici bir artış beklenir fakat bu hastalık progresyonunu göstermez. İzole lenfositozun bu başlangıcı ibrutinib tedavisinin ilk birkaç haftasında ortaya çıkar ve tedavi süresince birkaç hafta sürebilir.

Toksisite

- İbrutinib alan hastaların %6'sında, >2.derece kanama olayları gözlenmiştir ve mekanizması iyi anlaşılmamıştır. Anti-trombosit veya antikoagülan tedaviler gerektiren hastalarda ibrutinib'in fayda-riskini göz önünde bulundurun. Klinik çalışmalar eş zamanlı varfarin kullanan hastaları dışlamıştır. İbrutinib, küçük bir cerrahi prosedürden 3 gün önce ve sonra ve de büyük bir cerrahi prosedürden 7 gün önce ve sonra kesilmelidir. İbrutinib, warfarin ile birlikte verilmemelidir.
- Hastaların% 6-9'unda yeni başlayan atriyal fibrilasyon bildirilmiştir ve ibrutinib uygulaması ile ilişkilendirilmiştir.
 - 👉 Varfarin dışı antikoagülasyonu düşünün
 - 👉 Dikkatlice takip edin
 - 👉 Kontrol edilemezse, alternatif tedaviye geçmeyi düşünün
 - 👉 Venetoklaxa geçiyorsanız, TLS riskini değerlendirin ([Bkz. KSLL-G](#))
- İbrutinib ile ilişkili hipertansiyon nadiren tedavinin kesilmesi için bir neden olarak bildirilmiştir ve uygun görülürse anti-hipertansiflerle yönetilmelidir. İbrutinib sadece kontrol edilemeyen hipertansiyon nedeniyle kesilmelidir.
- İbrutinib alan hastaların %0,2'sinde evre ≥3 ventriküler taşiaritmiler bildirilmiştir.
 - 👉 Hastaları kardiyak aritmiler açısından periyodik olarak izleyin.
 - 👉 Aritmik semptomlar (örn. Çarpıntı, baş dönmesi, senkop, göğüs ağrısı) veya yeni başlangıçlı dispne gelişen hastalar için bir EKG çekin.
 - 👉 Kardiyak aritmileri uygun şekilde yönetin.
 - 👉 İnatçı kardiyak aritmili hastalarda ibrutinib'in fayda-riskini göz önünde bulundurun ve doz modifikasyon yönergelerini izleyin.
- İbrutinib tedavisine başladıktan sonra invaziv mantar enfeksiyonları nadiren bildirilmiştir. Şu anda rutin profilaksi için bir öneri yoktur.

¹ Tam reçete bilgisi ve advers reaksiyonların takibi için lütfen www.fda.gov' de mevcut olan prospektüse bakınız.

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.

Sürüm 4.2020, 02/01/20 © 2020 Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı® (NCCN®), Tüm hakları saklıdır. NCCN Kanıt Blokları™, NCCN Kılavuzları® ve bu gösterim NCCN'nin açık yazılı izni olmadan hiçbir şekilde çoğaltılamaz.

İBRUTİNİB

Direnc

- İbrutinib kullanırken hastalığın progresyonu sırasında, ibrutinib durdurulduktan sonra mümkün olan en kısa sürede bir sonraki tedaviye geçin, çünkü ibrutinib durdurulduğunda progresyon hızlanabilir. Tedavisiz geçen süre mümkün olduğunca kısa olmalıdır.
- BTK ve PLCG2 mutasyonlarının test edilmesi, ibrutinib alan ve progresyondan şüphelenilen hastalarda faydalı olabilir. BTK ve PLCG2 mutasyon durumu tek başına tedaviyi değiştirmenin bir endikasyonu değildir.

CYP3A İnhibitörleri ve İndüktörleri ile birlikte uygulama

- İbrutinib'in güçlü veya orta derecede CYP3A inhibitörleri ile birlikte kullanılmasından kaçının.
 - 👉 Kısa süreli kullanılan güçlü CYP3A inhibitörleri için (örn. 7 gün veya daha az süreyle antifungallar ve antibiyotikler; örn. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromisin, telitromisin) inhibitör kullanımı sırasında ibrutinib tedavisine ara vermeyi düşünün. Kronik olarak ihtiyaç duyulan güçlü CYP3A inhibitörlerinden kaçının.
 - 👉 Orta güçlü bir CYP3A inhibitörü kullanılması gerekiyorsa, ibrutinib dozunu azaltın.
 - 👉 Beraberinde güçlü veya orta güçlü CYP3A4 inhibitörleri alan hastalar, ibrutinib tedavisi ile ilişkili toksisite belirtileri açısından daha yakından takip edilmelidir.
- Güçlü CYP3A indükleyicilerini (örn. karbamazepin, rifampin, fenitoin, St. John's Wort (Sarı Kantaron)) birlikte kullanmaktan kaçının. Daha az CYP3A indüksiyonu olan alternatif ajanları düşünün.

[Devam](#)



NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi / Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

KÜÇÜK MOLEKÜLLÜ İNHİBİTÖRLERİN KULLANIMINA İLİŞKİN ÖZEL HUSUSLAR¹

İDELALİSİB

Dozaj

•Önerilen idelalisib dozu, reçeteleme önerilerine günde iki kez oral 150 mg'dır.

Lenfositoz

İdelalisib başlandığında, çoğu hastada mutlak lenfosit sayısında geçici bir artış beklenir fakat bu hastalık progresyonunu göstermez. İzole lenfositozun bu başlangıcı idelalisib tedavisinin ilk birkaç haftasında ortaya çıkar ve tedavi süresince birkaç hafta sürebilir.

Toksiste

- Tedavi öncesinde ve sırasında karaciğer fonksiyonlarını takip edin. ALT/AST> 5 x ULN ise ara verin ve iyileştiğinde, düşük bir dozda (günde iki kez oral 100 mg) devam edebilirsiniz.
- İshal veya kolit: Şiddetli ishal veya kolit gelişimi açısından takip edin. İyileşene kadar ara verin ve sonrasında idelalisib'i azaltın veya kesin. Şiddetli ishal ve kolit, sistemik veya emilemeyen steroidlerle yönetilebilir.
- Pnömonit: Akciğer semptomları ve bilateral interstisyel infiltratlar açısından takip edin. İdelalisib'i kesin.
- İntestinal perforasyon: İntestinal perforasyondan şüpheleniliyorsa idelalisib'i kesin.
- CMV reaktivasyonu: [Bkz. KSLL-C](#).
- Enfeksiyonlar: Sülfametoksazol/trimetoprim veya mudadiliyle PJP profilaksisi.

CYP3A İnhibitörleri ve İndüktörleri ile birlikte uygulama

- Güçlü CYP3A inhibitörleri veya indükleyicileri birlikte kullanmaktan kaçının.
- Beraberinde güçlü CYP3A4 inhibitörleri alan hastalar, idelalisib toksisitesi belirtileri açısından daha yakından izlenmelidir.

¹ Tam reçete bilgisi ve advers reaksiyonların takibi için lütfen www.fda.gov' de mevcut olan prospektüse bakınız.

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.



NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi / Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

KÜÇÜK MOLEKÜLLÜ İNHİBİTÖRLERİN KULLANIMINA İLİŞKİN ÖZEL HUSUSLAR¹

VENETOKLAKS

Dozaj

- Önerilen venetoklaks dozu, hastalığın progresyonu veya kabul edilemez toksisite oluncaya kadar günlük oral 400 mg'dır.
- Venetoklaks'ı bir hafta boyunca 20 mg'dan başlayın ve TLS riskini azaltmak için 5 hafta boyunca günlük 400 mg oral hedef doza kademeli olarak yükselin.^{2,3} Önerilen TLS profilaksisi ve tümör yüküne dayalı izlem için bkz. [KSLL-G](#).
- Daha düşük bir dozda yeniden başlamayı düşünün, ardından yükseltme sırasında >1 hafta tedavi aralığı olan hastalarda doz artışı ile devam edin.
- Yakın yatan hasta TLS izlemi ile venetoklaks'ın başlanması ve hızlandırılmış artışı (3 haftada 20-400 mg), yüksek tümör yükü olan ve BTK inhibitörü tedavisi veya sonrasında hızlı hastalık progresyonu endişesi olan hasta alt gruplarında yapılabilir. Hızlandırılmış artışı için, venetoklaks Hafta (H) 1/Gün (G) 1 'de 20 mg, H 1/G 2-3'de 50 mg, H 1/G 4-7'de 100 mg (hepsi yatarak), daha sonra TLS endişesi olmadıkça ayaktan H 2/G 1-7'de 200 mg, H 3/G 1'de sürekli olarak 400 mg.^{4,5} Bu hızlandırılmış program az sayıda hastada araştırılmış ve bu hastalar hastaneye yatırılmış, yoğun bir şekilde takip edilmiş ve profilaksi almıştır. Buna ek olarak, venetoklaksın başlatılması ve artırılmasıyla eş zamanlı devam eden BTK inhibisyonu günlük 400 mg venetoklaks dozuna ulaşıncaya kadar BTK inhibitörünün kesilmesi düşünülebilir. Bu ajanlar birlikte güvenle verilebilir.

Toksosite

- Standart kılavuzlara göre nötropeni için nötrofil büyüme faktörlerinin kullanımını düşünün. Kalıcı nötropeni ve KLL ile sınırlı kemik iliği tutulumu için dozun azaltılması gerekebilir.
- Azalmış böbrek fonksiyonları (CrCl <80 mL/dk) TLS riskini artırır. Tüm hastalarda BT taraması ve kan kimyası (potasyum, ürik asit, fosfor, kalsiyum ve kreatinin) da dahil olmak üzere tümör yükü değerlendirmeleri yapın ve venetoklak ile tedaviye başlamadan önce önceden var olan anormallikleri düzeltin. Tümör yüküne göre önerilen TLS profilaksisi ve izlenmi için bkz. [KSLL-G](#).

CYP3A İnhibitörleri ve İndüktörleri ile birlikte uygulama

- Güçlü CYP3A inhibitörleri veya indükleyicileri birlikte kullanımdan kaçının.

1 Tam reçete bilgisi ve advers reaksiyonların takibi için lütfen www.fda.gov' de mevcut olan prospektüse bakınız.

2 Jones JA, Mato AR, Wierda WG, ve diğ. İbrutinib sonrası gelişen kronik lenfositik lösemi için Venetoklaks: çok merkezli, açık etiketli, faz 2 bir çalışmanın ara analizi. Lancet Oncol 2018;19:65-75.

3 Coutre S, Choi M, Furman RR, ve diğ. İdelalisib tedavisi sırasında veya sonrasında ilerleyen kronik lenfositik lösemili hastalar için Venetoklaks. Blood 2018;131:1704-1711.

4 Davids M, Jones J, Eradat H, ve diğ. B-hücreli reseptör yolak inhibitörlerinden (BCRi) sonra ilerleyen kronik lenfositik lösemili (KLL) seçilmiş yüksek riskli hastalarda modifiye venetoklaks dozu artışı [özet]. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia 2017;17:S302.

5 Koenig K, Konstantinou D, Rogers A, ve diğ. Daha önce B hücreli reseptör inhibitörü tedavisi ile tedavi edilen kronik lenfositik lösemili hastalarda venetoklaks'ın hızlı doz artışı [özet]. EHA Kongresi 2018: Özet PF357.

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.



NCCN Kılavuzları Sürüm 4.2020

Kronik Lenfositik Lösemi / Küçük Lenfositik Lenfoma

NCCN Kanıt Blokları™

VENETOKLAKS: TÜMÖR YÜKÜNE BAĞLI OLARAK ÖNERİLEN TLS PROFİLAKSİSİ VE İZLEM^a

- Profilaksi ve izlem programının nihai olarak belirlenmesinden önce tüm hasta komorbiditelerini göz önünde bulundurun.
- CrCl <80 mL/dk ve orta derece tümör yükü olan hastalar için yönetimi, TLS için yüksek risk olarak kabul edin.

Tümör Yüğü ^b	Profilaksi ^c	Kan Kimyası Takibi ^{e,f}
Düşük <5 cm tüm lenf nodları VE Mutlak lenfosit sayısı (ALC) <25 x10 ⁹ /L	• Oral hidrasyon (1.5–2 L) • Allopürinol^d	Ayaktan • Doz öncesi, ilk 20 mg ve 50 mg dozda 6-8 saat, 24 saat • Sonraki yükseltme dozlarında doz öncesi
Orta 5 cm ila <10 cm herhangi bir lenf nodu VEYA ALC ≥25 x10 ⁹ /L	• Oral hidrasyon (1.5–2 L) ve ek intravenöz hidrasyonu düşünün • Allopürinol	Ayaktan • Doz öncesi, ilk 20 mg ve 50 mg dozda 6-8 saat, 24 saat • Sonraki yükseltme dozlarında doz öncesi • İlk 20 mg ve 50 mg dozda CrCl <80 mL/dk olan hastalar için hastaneye yatırmayı düşünün; hastanede izlem için aşağıya bkz.
Yüksek ≥10 cm herhangi bir lenf nodu veya ALC ≥25 x10 ⁹ /L ve ≥5 cm herhangi bir lenf nodu	• Oral hidrasyon (1.5–2 L) ve intravenöz hidrasyon (tolere edildiği şekilde 150–200 mL/s) • Allopürinol vetafebuksostat • Başlangıçtaki ürik asit yükselirse rasburikazı düşünün	İlk 20 mg ve 50 mg dozda yatarak • Doz öncesi, 4, 8, 12, ve 24 saatler • Sonraki yükseltme dozlarında ayaktan • Doz öncesi, 6–8 saatler, 24 saat

^a Venetoklaks için reçetelendirme bilgisi. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208573s000lbl.pdf adresinde mevcuttur.

^b Lenf nodu boyutu kontrastlı göğüs/abdomen/pelvik BT taraması ile değerlendirilmelidir.

^c Oral hidrasyonu tolere edemeyen herhangi bir hastaya intravenöz hidrasyon uygulayın.

^d Venetoklaks'ın başlamasından 2 ila 3 gün önce allopürinol veya ksantin oksidaz inhibitörü başlayın.

^e Kan kimyalarını değerlendirin (potasyum, ürik asit, fosfor, kalsiyum ve kreatinin); gerçek zamanlı olarak gözden geçirin.

^f TLS riski olan hastalar için, kan biyokimyalarını sonraki her bir artırma dozunda 6-8 saat ve 24 saatte izleyin.

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa EB-1.

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.

TANI

TEMEL NOKTALAR:

- Tek başına ince iğne aspirasyon, histolojik dönüşümün ilk tanısı için uygun değildir. Bazı durumlarda, bir lenf nodu eksizyonel veya insizyonel biyopsi için kolayca erişilebilir olmadığında, ayırıcı tanı için uygun yardımcı tekniklerle (yani, IHC, akış sitometrisi) birlikte çekirdek biyopsisi ve ince iğne aspirasyon biyopsilerinin bir kombinasyonu yeterli olabilir.
- Lenf nodu erişilebilir durumdaysa eksizyonel biyopsi yapın. Bir lenf nodu kolayca erişilebilir olmadığında çekirdek biyopsisi kabul edilebilir. PET taramasında en yüksek SUV'u olan lezyondan biyopsi yapın.
- Tüm kesitlerin hematopatolojik incelemesini, tümörü temsil eden en az bir parafin blok ile gerçekleştirin. Eğer konsültasyon materyali tanısal değilse biyopsi ile kemik iliği aspire edilir.
- **Diffüz büyük B-hücreli lenfoma (DBBHL):** Bir proliferasyon merkezinin parçası olmayan birleşik büyük B hücresi katmanları, bir Richter'in DBBHL'ye dönüşümünü teşhis etmek için yeterlidir.^{a,b,c}
- **Klasik Hodgkin lenfoma (KHL):** Naidr KHL'ye dönüşüm CD30, CD15 ve PAX-5'i eksprese eden fakat güçlü, tek tip CD20 ve CD45 bulunmayan (ayrıca hem OCT-2 hem de BOB.1'in ortak ekspresyonu olmayan) büyük Reed-Sternberg (RS) hücrelerini gösterir. Bu KHL vakalarındaki arka plan lenfositler, değişen derecelerde karışmış eozinofiller, histiyositler ve plazma hücreleri olan CD3 + T hücreleridir.^d

[Bkz. Tetkik\(HT-2\)](#)

BELİRLİ DURUMLARDA YARARLI:

- +12; del(11q); del(13q); del(17p)'i tespit etmek için FISH
- Kompleks karyotip için CpG uyumlu metafaz karyotipi
- KLL ve DBBHL hücreleri arasında klonal ilişki kurmak için moleküler analiz^e
- TP53 dizileme

^a Ki-67 bazen proliferasyon hızında bir artış gösterebilirken, bu bir dönüşümün tanısı olarak kabul edilmez.

^b KLL'deki proliferasyon merkezleri, c-MYC ve/veya siklin D1 eksprese edebilir. Bu tanıyı değiştirmez.

^c İlk olarak, KLL'deki proliferasyon merkezlerinin birlikte genişlediği veya kaynaştığı (>20x alan veya 0.95 mm²) VE Ki-67 proliferasyon hızının >%40 veya > 2.4 mitoz/proliferasyon merkezi olduğu durumlarda "genişlemiş proliferasyon merkezlerine sahip KLL" veya "hızlanmış KLL" teşhis edilebilir. İkinci olarak, kanda artan prolenfositler (>%10 - <%55) olduğunda, "artmış lenfositli KLL"ye veya "KLL/PLL"ye progresyon görülebilir. Bu bulguların hiçbirisi bir dönüşüm olayı olarak değil, KLL'nin progresyonu olarak düşünülmelidir. B-PLL, KLL ile ilişkili olmayan yeni ortaya çıkmış (de novo) lösemilerin teşhisine ayrılmalıdır.

^d Morfolojik RS hücreleri tanımlanmışsa, ancak arka plan hücreleri hala KLL'nin B hücreleriyse, EBER gibi bir EBV boyası uygulanmalıdır. KLL'nin EBV enfeksiyonu, RS benzeri proliferasyonlar üretebilir, ancak arka plan hücreleri hala KLL'dir, Hodgkin lenfomada tipik olarak görülen reaktif karışım değildir. Bu olgular, bir Richter dönüşüm olayı olarak DÜŞÜNÜLMEMELİDİR.

^e Klonal ilişkiyi kurmak için KLL ve histolojik olarak dönüşmüş dokunun IGHV dizilemesi yapılmalıdır.

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa EB-1.

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.

TETKİK

TEMEL NOKTALAR:

- Öykü ve Waldeyer halkası ve karaciğer ve dalak büyüklüğü de dahil olmak üzere nod içeren bölgelere dikkat edilerek yapılacak fizik muayene
- Performans durumu
- B semptomları
- Ayırıcı CBC (tam kan sayımı)
- Kapsamlı metabolik panel
- LDH, ürik asit
- Tüm vücut PET/BT taraması veya tanı kalitesinde kontrastlı göğüs/abdomen/pelvik BT
- EBV-LMP1 veya EBER-ISH ile Epstein-Barr virüsü (EBV) değerlendirmesi

SEÇİLMİŞ OLGULARDA YARARLI:

- Tek taraflı kemik iliği aspiratı ve biyopsisi
- Antrasiklin veya antrasendion bazlı rejim endikeyse MUGA taraması/ekokardiyogram
- Hepatit B^f ve C testi
- Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi
- Doğurganlık ve sperm bankacılığı konularının tartışılması
- İnsan lökosit antijeni (HLA) tiplemesi

[Richter Dönüşümü \(HT-3\)](#)[Progresyonlu KLL \(HT-3\)](#)

^f Hepatit B testi, tedavi sırasında reaktivasyon riski nedeniyle endikedir (örn., immünoterapi, kemoimmünoterapi, kemoterapi, hedefe yönelik tedavi). Risk faktörü olmayan bir hasta için testler arasında HBsAg ve çekirdek antikorudur. Risk faktörleri veya daha önce hepatit B öyküsü olan hastalar için e-antijen ekleyin. Eğer pozitifse, viral yükü kontrol edin ve gastroenteroloğa danışın.

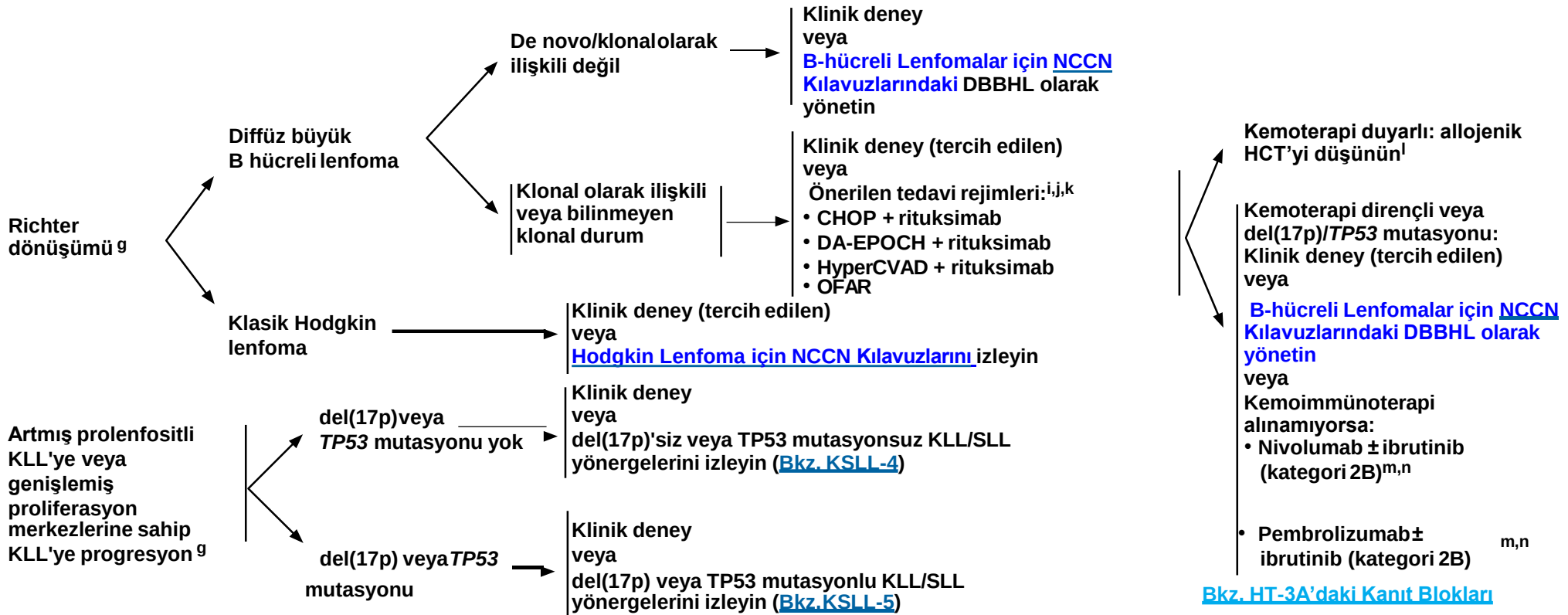
Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleştirileceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.

NCCC Kılavuzları Sürüm 4.2020
Histolojik Dönüşüm (Richter) ve
Progresyon

NCCN Kanıt Blokları™

KLİNİK PREZENTASYON^h

^g "Hızlanmış KLL," "Genişlemiş proliferasyon merkezlerine sahip KLL" ve "artmış prolenfositlere sahip KLL-PLL veya KLL" (HT-1'de tanımlanan), Richter dönüşümü olarak kabul edilmez, ancak daha agresif hastalık ve daha kötü sonuçlarla ilişkilidir [Gine E, ve diğ., Haematologica 2010 Sept;95(9):1526-1533; Ciccone M, ve diğ., Leukemia 2012;26:499-508; WHO 2016]. Bu vakaların optimal yönetimi belirlenmemiştir.

^h T-hücreli prolenfositik lösemi için, bkz. T-Hücreli Lenfomalar için NCCN Kılavuzları.

ⁱ DBBHL'ye Richter dönüşümü (klonal olarak ilişkili veya bilinmeyen klonal durum) genellikle DBBHL için önerilen tedavi rejimleriyle yönetilir. Bununla birlikte, bu rejimler tipik olarak zayıf yanıtlarla sonuçlanır. ^j

Rejimler için bkz. referanslar (HT-A).

^k Subkütan kullanım için rituksimab ve hiyalüronidaz insan enjeksiyonu intravenöz yoldan en az tam bir doz rituksimab ürünü alan hastalarda kullanılabilir. FDA onaylı bir biyobenzer rituksimab için uygun bir alternatiftir.

^l Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, ve diğ. Dönüşmüş kronik lenfositik lösemi (Richter sendromu) için otolog ve allojenik kök hücre transplantasyonu: Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Grubu'nun kronik lösemi çalışma grubunun ve lenfoma çalışma grubunun kronik lenfositik lösemi alt komitesinden retrospektif bir analiz. J Clin Oncol 2012;30:2211-2217.

^m Bkz. Küçük Moleküllü İnhibitörlerinin Kullanımına İlişkin Özel Hususlar (KSLL-F).

ⁿ Panel, kemoterapiye dirençli Richter dönüşümü olan hastalarda veya del (17p)/TP53 mutasyonu olan hastalarda bu rejimlerin kullanımı için veri yetersizliği olduğunu bildirmiştir, ancak bu rejimler bu hastalar için mevcut sınırlı seçenekler göz önüne alındığında düşünülebilir. Konu hakkında daha fazla veri gelecek.

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa EB-1.

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.

DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA'YA RICHTER DÖNÜŞÜMÜ TEDAVİSİNİN KANIT BLOKLARI
(Klonal olarak ilişkili veya bilinmeyen klonal durum)

Rejimler	
CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon)/rituksimab	
Doz ayarlı EPOCH (etoposid, prednizon, vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin)/rituksimab	
Yüksek doz metotreksat ve sitarabin ile değişen HyperCVAD (siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon)/rituksimab	
OFAR (oksaliptatin, fludarabin, sitarabin ve rituksimab)	
Nivolumab	
Nivolumab/rituksimab	
Pembrolizumab	
Pembrolizumab/rituksimab	

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa [EB-1](#).

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleşeceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik edilmektedir.

ÖNERİLEN TEDAVİ REJİMLERİ REFERANSLARI**DA-EPOCH-R**

Rogers KA, Huang Y, Ruppert A, ve diğ. Richter sendromu için birinci basamak R-EPOCH kemoimmünoterapisinin olumsuz prognostik faktör olarak kompleks kronik lenfositik lösemi karyotipini gösteren tek merkezli retrospektif kohort çalışması. Br J Haematol 2018;180:259-266.

HyperCVAD + rituksimab

Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Cortes J, ve diğ. Richter sendromlu veya fludarabin dirençli kronik lenfositik lösemili hastalarda fraksiyone siklofosamid, vinkristin, lipozomal daunorubisin ve deksametazon artı rituksimab ve metotreksat ve sitarabin ile değişen granülosit-makrofaj-koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) artı rituksimab ve GM-CSF. Cancer 2003;97:1711-1720.

Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, ve diğ. Kök hücre transplantasyonu ile birlikte veya olmaksızın kemoterapi veya kemoimmünoterapi ile tedavi edilen Richter sendromlu hastalarda klinik sonuçlar ve prognostik faktörler. J Clin Oncol 2006;24:2343-2351.

OFAR

Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, ve diğ. Richter sendromlu veya fludarabin dirençli kronik lenfositik lösemili hastalarda oksaliptin, fludarabin, sitarabin ve rituksimab kombinasyon tedavisinin faz I-II çalışması. J Clin Oncol 2008;26:196-203.

Tsimberidou AM, Wierda WG, Wen S, ve diğ. Agresif nöks/refrakter kronik lenfositik lösemi veya Richter sendromunda oksaliptin, fludarabin, sitarabin ve rituksimab tedavisinin faz I-II klinik çalışması. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2013;13:568-574.

RCHOP

Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, ve diğ. Kök hücre transplantasyonu ile birlikte veya olmaksızın kemoterapi veya kemoimmünoterapi ile tedavi edilen Richter sendromlu hastalarda klinik sonuçlar ve prognostik faktörler. J Clin Oncol 2006;24:2343-2351.

Nivolumab

Jain N, Ferrajoli A, Basu S, ve diğ. Richter dönüşümü olan hastalar için ibrutinib ile kombine nivolumab'ın bir Faz II çalışması [özet]. Blood 2018; 132: Özet 296.

Younes A, Brody J, Carpio C, ve diğ. Nüks Non-Hodgkin lenfoma veya kronik lenfositik lösemili hastalarda nivolumab ile kombinasyon halinde ibrutinibin güvenliği ve aktivitesi: bir faz 1/2a çalışması. Lancet Haematol 2019;6:e67-e78.

Pembrolizumab

Ding W, LaPlant BR, Call TG, ve diğ. KLL ve Richter dönüşümlü veya nöks KLL hastalarında pembrolizumab. Blood 2017;129:3419-3427.

Rogers KA, Huang Y, Dotson E, ve diğ. Richter sendromu tedavisinde PD-1 (PDCD1) inhibitörlerinin kullanımı: tek bir akademik merkezde deneyim. Br J Haematol 2019;185:363-366.

Not: NCCN Kanıt Blokları™ için kullanılan kategoriler ve tanımlara ilişkin daha fazla bilgi için bkz. sayfa EB-1.

Aksi belirtilmedikçe tüm öneriler kategori 2A'dır.

Klinik Deneyler: NCCN, kanserli herhangi bir hastanın en iyi yönetiminin klinik bir deneyde gerçekleştirileceğine inanmaktadır. Klinik deneylere katılım özellikle teşvik