

Bölüm 7

YAŞLI HASTALARDA İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

Emrah KILIÇASLAN

GİRİŞ

KLL hastalarında tedavi rejimleri ve tedaviye cevap genç ve yaşlı hastalarda farklılık göstermektedir. Net bir ayırım çizgisi olmamasına rağmen, çoğu çalışmada 'yaşlı hasta' terimi 65 veya 70 yaş üstü olarak tanımlanmıştır. Hastanın yaşının yanı sıra böbrek yetmezliği, hipertansiyon, diyabet, kalp yetmezliği gibi komorbid hastalıklar da tedavi rejimini seçerken göz önüne alınmalıdır.

Bazı hastalar kronolojik olarak yaşlı olmayabilir fakat komorbid hastalıklardan dolayı 'unfit' olabilir (1). Bu unfit hastalar yaşlı hasta gibi tedavi edilmelidir. Diğer tarafta ise, kronolojik olarak yaşları 70 ve üzeri olan fakat vücut yaşı daha genç, komorbid hastalıkları olmayan hastalar olabilmektedir. Bu grup hastalar ise 'fit' hasta olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle klinisyenler tedavi kararı verirken hastanın sadece yaşına değil fit veya unfit olup olmama durumunu da göz önünde bulundurmalarıdır.

Klinisyenlerin genellikle yaşlı hastaların kemoterapiyi tolere etme kabiliyetleri hakkında endişeleri vardır. Yaşlılarda KLL yönetimi, eşlik eden çok sayıda komorbidite nedeni ile komplike bir durum olabilir. Bu tür hastalarda komorbidite, organ ve sistemsel fonksiyonel durumun gözden geçirilmesiyle yapılan kapsamlı bir geriatrik değerlendirme, kişiselleştirilmiş bir tedavi planının formülasyonuna izin vermektedir.

TEDAVİ SEÇİMİ

KLL'li yaşlı hastalarda tercih edilen tedavi IGHV mutasyon durumuna ve komorbiditelere bağlıdır. IGHV mutasyonu olmayan KLL'li yaşlı hastaların çoğu için, kemoimmünoterapi yerine tek ajan ibrutinib önerilmektedir.

olarak, daha derin yanıt elde edilmek amacıyla uygulanabilir. Yaşlı KLL hastalarında fludarabin bazlı tedavileri değerlendiren prospektif çalışmaların birçoğu, iyi performans durumuna sahip olan yaşlılarda yapılmıştır. Fludarabin bazlı kombinasyon kemoterapi rejimleri; iyi performanslı yaşlı hastalara, orta derecede artmış miyelosupresyon riskiyle beraber mortal enfeksiyon veya tedaviyle ilişkili mortalitede artış olmadan uygulanabilmektedir (16).

FCR rejimi ile kümülatif miyelosupresyon belirtilmiştir. Yaşlı hastaların altı siklus tedaviyi tolere edemedikleri gözlenmiştir. Daha yüksek rituksimab dozu olan, ancak daha düşük dozlarda fludarabin ve siklofosamid içeren “FCR-lite” rejimi tanımlanmıştır (17). FCR-lite tedavisinin, mevcut diğer tedavilerle karşılaştırmalı sonuçları olmadığı için şuan kesin öneri yoktur.

KLL’li genç hastalarda, indüksiyon tedavisine rituksimab eklenmesi ile sağkalmımın arttığı görülmüştür. 2040 yaşlı KLL hastasının dahil edildiği gözlemsel bir çalışmada, sadece kemoterapi alanlara kıyasla rituksimab-kemoterapi alan hastalarda sonuçlar üstün saptanmıştır (18). CALGB çalışmasında; daha önce tedavi edilmemiş 663 KLL hastasının analizinde, rituksimab ile elde edilen yararın genç ve yaşlı erişkinlerde benzer olduğunu gösterilmiştir (19). Bu çalışma sonuçları doğrultusunda, yaşlı fit hastaların tedavisinde fludarabin-rituksimab veya fludarabin-siklofosamid-rituksimab gibi kombinasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Performansı kötü olan yaşlı KLL hastaları için alternatif bir tedavi seçeneği düşük doz fludarabindir (25 mg / m²/gün I.V. ayda bir defa 1-3 günler).

Amerika Birleşik Devletleri’nde, fludarabinin oral formülasyonu FDA tarafından da onaylanmıştır, ancak henüz yaygın olarak kullanılmamıştır. Tavsiye edilen kullanım dozu; maksimum altı ay, her ay art arda beş gün boyunca 40 mg / m² / gün şeklindedir.

KAYNAKÇA

1. Gribben JG. One step back but 2 steps forward. *Blood* 2009; 114:3359.
2. <https://www.imbruvica.com/docs/librariesprovider7/default-document-library/prescribing-information.pdf> (Accessed on February 01, 2019)
3. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205552s002lbl.pdf (Accessed on February 11, 2015)
4. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015; 125:2497.
5. Lipsky AH, Farooqui MZ, Tian X, et al. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica* 2015; 100:1571.
6. Caron F, Leong DP, Hillis C, et al. Current understanding of bleeding with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2017; 1:772.
7. Lampson BL, Yu L, Glynn RJ, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood* 2017; 129:2581.

8. Wotach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 2018;379:2517.
9. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373:2425.
10. Barr PM, Robak T, Owen C, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica* 2018; 103:1502.
11. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:43.
12. 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.
13. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370:1101.
14. Hillmen P, Tadeusz R, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015.
15. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114:3382.
16. Polizzotto MN, Tam CS, Milner A, et al. The influence of increasing age on the deliverability and toxicity of fludarabine-based combination chemotherapy regimens in patients with indolent lymphoproliferative disorders. *Cancer* 2006; 107:773.
17. Foon KA, Boyiadzis M, Land SR, et al. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27:498.
18. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15:1090.
19. Woyach JA, Ruppert AS, Rai K, et al. Impact of age on outcomes after initial therapy with chemotherapy and different chemoimmunotherapy regimens in patients with chronic lymphocytic leukemia: results of sequential cancer and leukemia group B studies. *J Clin Oncol* 2013; 31:440.